

Viginews

PHARMACOLOGIE

Retour sur le congrès
national et le congrès
international
de Pharmacovigilance 2024

2

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités

6

n°20
02.2025



Bulletin commun des Centres Régionaux
de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE


CHU
NANTES


RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

Retour sur les congrès de Pharmacovigilance

Le congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) 2024, qui s'est déroulé à Tours du 11 au 13 juin, ainsi que le congrès de l'International Society of Pharmacovigilance (ISoP), tenu à Montréal du 1er au 5 octobre 2024, ont mis en avant des études importantes sur la gestion des effets indésirables (EI) médicamenteux. Ces événements ont permis de partager des travaux novateurs en pharmacovigilance, soulignant l'importance des systèmes de surveillance pour détecter rapidement les signaux de sécurité et adapter les pratiques cliniques. Parmi les sujets abordés, une attention particulière a été portée aux EI médicamenteux liés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), aux anti-infectieux, et aux hospitalisations pour EI, des domaines où les risques pour les patients sont élevés.

L'identification de ces risques est cruciale, notamment pour prévenir des effets délétères chez les populations vulnérables, telles que les personnes âgées ou les patients atteints de comorbidités. En complément de ces thématiques centrales, une section « divers » regroupe des études marquantes qui, bien que relevant de sujets variés, apportent des contributions significatives à la compréhension des risques médicamenteux et à l'amélioration des stratégies de pharmacovigilance.

1. Les défis de la surveillance des ICI

1.1 Microangiopathie thrombotique associée aux ICI : étude rétrospective observationnelle de pharmacovigilance à l'échelle mondiale (SFPT - Cabon et al. – CRPV Caen)

Cette étude rétrospective observationnelle se concentre sur les cas de microangiopathie thrombotique (MAT) associés aux ICI sur la période allant de l'approbation des ICI par la FDA jusqu'au 18 septembre 2023 : 84 cas ont été recensés au sein de la base de données internationale de Pharmacovigilance (VigiBase®).

Les ICI comme l'atézolizumab ($IC_{025} = 0,4$), le nivolumab ($IC_{025} = 0,2$) et l'ipilimumab ($IC_{025} = 0,2$) ont montré une association statistiquement significative avec la MAT, contrairement au pembrolizumab ($IC_{025} = -0,4$).

Pour les cas où ces informations étaient disponibles, le délai médian d'apparition de la MAT était de 15 semaines (intervalle interquartile : 4,2-28,9 semaines).

Parmi les 53 cas pour lesquels l'évolution était renseignée, 15 patients (28 %) sont décédés, soulignant la gravité potentielle de cette complication probablement sous-estimée car complexe.

Les types de MAT recensés incluaient le purpura thrombocytopénique thrombotique, le syndrome hémolytique et urémique et leurs variantes atypiques.

Cette étude suggère que la MAT, bien que rare, pourrait être un EI grave des ICI. Les cliniciens doivent être conscients de ce risque et procéder à une surveillance attentive.

1.2. Analyse de disproportionnalité de la base de données de sécurité de l'OMS sur la perte auditive induite par l'immunothérapie anti-PD(L)1 (SFPT - Doncheva et al. – CRPV Nancy)

Cette étude rétrospective observationnelle examine les cas de troubles auditifs potentiellement associés aux ICI inhibiteurs de PD(L)1 (anti-PD(L)1) rapportés dans VigiBase®. Bien que ces traitements soient couramment utilisés en oncologie, ils peuvent provoquer des EI immuno-médiés, dont des troubles auditifs, qui peuvent affecter la qualité de vie des patients.

L'étude recense divers types de troubles auditifs, notamment la surdité bilatérale, la perte auditive soudaine et l'hypoacousie neurosensorielle. Le nivolumab a montré une association statistiquement significative avec la surdité bilatérale ($ROR = 2,98$ [2,36 ; 3,60]) et l'hypoacousie neurosensorielle ($ROR = 3,46$ [3,05 ; 3,87]) tandis que le pembrolizumab a montré un signal de disproportionnalité marqué avec la surdité bilatérale ($ROR = 5,06$ [4,49 ; 5,63]). Dans certains cas, une amélioration des symptômes auditifs a été observée après l'arrêt du traitement, tandis que dans d'autres, l'atteinte a été irréversible.

Cette analyse met en avant l'importance de surveiller les EI auditifs chez les patients traités par anti-PD(L)1, malgré leur apparence rareté.

1.3. Troubles tendineux induits par les ICI : données de pharmacovigilance de l'OMS. (SFPT - Delavault et al. – CRPV Reims)

Cette étude rétrospective examine les

troubles tendineux (TD) potentiellement induits par les ICI.

Les TD les plus fréquemment signalés incluent la ténosynovite, la tendinite et des cas graves de rupture tendineuse, souvent au niveau du tendon d'Achille. La ténosynovite et la tendinite sont principalement observées avec les inhibiteurs PD(L)1 comme le nivolumab et le pembrolizumab.

Le délai médian d'apparition des symptômes tendineux est de 3 mois, bien que le délai global varie de 7 jours à 3 ans après l'initiation du traitement par ICI.

Les analyses de disproportionnalité montrent un signal de pharmacovigilance pour la ténosynovite, particulièrement associé au pembrolizumab ($ROR = 5,0$; $IC_{95\%} : 3,1-8,1$) et au nivolumab ($ROR = 3,2$; $IC_{95\%} : 1,9-5,3$).

Parmi les cas documentés (53 %), les symptômes tendineux ont montré une évolution favorable dans 70 % des cas. L'arrêt temporaire du traitement par ICI est recommandé pour les cas sévères, cet arrêt ayant permis d'observer une amélioration des symptômes chez 20 patients sur 30.

Les ICI peuvent induire des TD liés à l'immunité, affectant la qualité de vie des patients et nécessitant une prise en charge rapide. Une surveillance clinique attentive est donc préconisée, surtout pour les patients présentant des facteurs de risque musculosquelettiques.

1.4. Cholangite induite par les ICI : analyse des données de pharmacovigilance (SFPT - Meunier et al. – CRPV Montpellier)

La cholangite représente un EI émergent, lié à la modulation du système immunitaire,

qui peut affecter les voies biliaires de différents calibres. Cette étude vise à caractériser les cas de cholangite associée aux ICI.

Au total, 48 cas de cholangite induite par un ICI ont été retenus à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), avec un ROR de 18,7 (IC_{95 %} : 15,85-20,59) pour les ICI par rapport à l'ensemble des médicaments, et de 7,02 (IC_{95 %} : 6,13-8,03) par rapport aux autres agents anticancéreux, un risque comparable à celui observé avec la kétamine. Une biopsie hépatique a été effectuée dans près de la moitié des cas, révélant une cholangite microscopique chez 40 % de ces patients.

La cholangite associée aux ICI reste rare mais probablement sous-diagnostiquée. Les anti-PD(L)1 sont systématiquement impliqués, avec un délai d'apparition prolongé : environ 50 % des cas surviennent dans les six premiers mois de traitement, et la présentation biologique est exclusivement non cytolytique.

Concernant la prise en charge, 50 % des patients ont reçu des corticoides, 27,1 % de l'acide ursodésychole (AUDC) et 31,2 % aucun traitement médicamenteux. Les résultats mettent en avant le bénéfice de l'AUDC en première ligne de traitement avec ou sans corticoides.

1.5. Érythroblastopénie induite par les ICI (SFPT - Bisiou et al. – CRPV Montpellier)

L'érythroblastopénie (EBP) constitue une manifestation immuno-médiée rare (0,3 %) et potentiellement mortelle parmi les EI immunitaires (EII) d'origine hématologique, qui représentent 3,6 % des EII globaux. Bien que son mécanisme reste peu documenté, ce phénomène mérite une attention particulière en raison de son impact clinique sévère. L'analyse inclut 26 cas (3 cas de l'IUCT Oncopole, 15 cas de la littérature et 8 cas de VigiBase®).

Le délai médian d'apparition de l'EBP post-ICI est de 75 jours. L'infiltration en lymphocytes T est observée dans 100 % des cas, tandis que l'anémie peut atteindre des niveaux aussi bas que 6 g/DL. La distribution des types de cancer s'articule essentiellement autour du mélanome (54 %), du cancer du poumon (10 %), du cancer du sein (8 %) et du carcinome épidermoïde (8 %).

Cette étude met en évidence un EII rare mais précoce des ICI, présentant des caractéristiques proches de l'EBP non immune. Le traitement repose sur les corticostéroïdes systémiques en pre-

mière intention, associés si nécessaire à la ciclosporine ou aux immunoglobulines intraveineuses. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance rapprochée pour une prise en charge rapide de cette complication.

1.6. Syndrome du canal carpien et ICI – analyse des cas de la BNPV et de la littérature (ISOP - Joyau et al. – CRPV Nantes)

L'objectif de cette étude est de caractériser le syndrome du canal carpien (SCC) sous ICI à l'aide des cas de la BNPV et de la littérature. Vingt-six cas ont été analysés (7 cas de la BNPV et 19 cas de la littérature). Les patients étaient majoritairement des femmes (n=17), avec un âge médian de 71,5 ans (intervalle : 40-97). Les ICI impliquaient le pembrolizumab (n=13) et le nivolumab (n=10) dans la plupart des cas. L'indication la plus retrouvée était le mélanome (n=17). Le délai médian d'apparition était de 3 mois (intervalle 1-24). Le SCC était bilatéral dans 22 cas. La chirurgie ou la corticothérapie (systémique et/ou infiltration) ont été les traitements correcteurs majoritaires. L'amélioration des symptômes après un traitement par corticoïdes dans certains cas, ainsi que l'occurrence bilatérale, suggèrent un EI immuno-médié plutôt qu'un évènement isolé. Les SCC sous immunothérapie semblent plus sévères. Des hypothèses concernant le mécanisme ont été suggérées (dysrégulation des cellules T, inflammation des vaisseaux et œdème périneural). L'apparition d'un SCC au cours d'un traitement par ICI est probablement méconnue et peu signalée.

2. Surveillance des anti-infectieux

2.1. Encéphalopathie induite par la céfépime, confondue avec le syndrome ICANS post-CAR T-cells (SFPT - Laigo et al. – CRPV Paris Henri Mondor)

Les thérapies CAR T-cells, bien que prometteuses contre certains cancers, causent des EI neurologiques, notamment le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Dans le cas étudié, un homme de 79 ans atteint de lymphome à grandes cellules B reçoit une thérapie CAR T-cells (axicabtagene ciloleucel) et développe une neutropénie fébrile avec des symptômes neurologiques. Les médecins suspectent un ICANS et un syndrome de relargage des cytokines (CRS),

traités par tocilizumab, dexaméthasone et céfépime pour la neutropénie. Or, les symptômes neurologiques s'aggravent, puis s'améliorent après l'arrêt de la céfépime. Trois rechutes surviennent à chaque reprise de l'antibiotique, mais la céfépime n'est suspectée qu'après plusieurs tentatives, en raison d'autres facteurs confondants comme l'absence de surdosage et la neurotoxicité potentielle des CAR T-cells. Ce retard diagnostique souligne l'importance de considérer l'ensemble des traitements en cas d'EI, pour éviter les erreurs et les surprescriptions inutiles. Les auteurs recommandent d'éviter la céfépime chez les patients sous CAR T-cells avec antécédents neurologiques, en raison du risque d'aggravation de la neurotoxicité.

2.2. Érythème scarlatiniforme desquamatif récidivant à l'amoxicilline (SFPT - Veyrac et al. – CRPV Nantes)

L'érythème scarlatiniforme desquamatif récidivant (ESDR) (ou maladie de Féréol-Besnier) se caractérise par une desquamation récurrente, notamment des surfaces palmo-plantaire. Cinq cas avec l'amoxicilline (AMX) ont été signalés au CRPV de Nantes. Une étude rétrospective des cas d'« exfoliation cutanée » (PT MedDRA) et de « desquamation » (LLT MedDRA) liés à l'AMX a inclus 48 cas sur 137 identifiés dans la BNPV et VigiBase®. Le sex-ratio (H/F) était de 0,65, l'âge médian de 65 ans [1-94]. Un seul médicament était suspect dans 37 cas. La maladie était localisée dans 39 cas. Les tests cutanés réalisés (n=15) étaient négatifs, mais 16 patients ont rapporté une réintroduction positive, dont 5 confirmées par test de provocation orale. Une recherche VigiBase® avec « exfoliation cutanée » a trouvé 427 cas, et avec « desquamation », 48 cas avec une disproportionnalité positive (IC₀₂₅=1,9). L'étiologie, encore mal comprise, pourrait inclure des réactions médicamenteuses et infectieuses. Des réintroductions positives sans infection suggèrent l'implication de l'AMX. L'ESDR, souvent sous-diagnostiqué, nécessite d'éviter les pénicillines tout en autorisant certaines céphalosporines dès la 3^e génération. Reconnaître cette pathologie prévient l'escalade diagnostique et thérapeutique.

2.3. Le syndrome d'entérocolite médicamenteuse : une nouvelle entité clinique (ISOP - Veyrac et al. – CRPV Nantes)

Le syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM) est un syndrome

allergique rare récemment décrit, avec des symptômes digestifs semi-immédiats (1 à 6 h) pouvant entraîner une déshydratation sévère, voire un choc hypovolémique. Cette analyse rétrospective de 41 cas issus de la littérature, de VigiBase® et de la BNPV, vise à définir son profil clinico-biologique et les médicaments déclencheurs. Une prédominance féminine (67 %) et une fréquence accrue en pédiatrie (67 %) sont observées. Les symptômes digestifs incluent des vomissements constants (100 %), des diarrhées (63 %) et des douleurs abdominales (60 %). La pâleur (51 %) et la léthargie (40 %) sont fréquentes. Aucun cas n'a montré de sensibilisation IgE au médicament incriminé, bien que les symptômes soient systématiquement reproduits après un test de provocation orale. Sur le plan biologique (n=9), une polynucléose neutrophile (100 %), une hyperleucocytose (88 %) et parfois une méthémoglobinémie (50 %) sont notées. L'amoxicilline est impliquée dans 75 % des cas. Le SEIM, encore méconnu, touche surtout les femmes et les enfants. Son expression digestive, l'absence de sensibilisation IgE et le délai atypique (1 à 6 h) font souvent exclure une allergie. Les tests de provocation permettent de corriger le diagnostic.

2.4. Perte auditive neurosensorielle soudaine après vaccination anti-COVID-19 à ARNm : génération d'un signal de sécurité précoce à l'aide d'une analyse de disproportionnalité sur la BNPV (SFPT - Boulefaa et al. - CRPV Toulouse)

Une étude de pharmacovigilance française a identifié un signal associant les vaccins COVID-19 à ARNm à de rares cas de surdité neurosensorielle soudaine (SSNHL). Utilisant la BNPV, l'analyse de disproportionnalité a révélé que les troubles auditifs sont rapportés de manière disproportionnée après vaccination ARNm par rapport à d'autres EI avec ces mêmes vaccins (en excluant le syndrome grippal post-vaccinal), avec un ROR ajusté de 2,87 [IC_{95 %} : 1,86–4,65], et ce signal est apparu dès avril 2021, se stabilisant autour de 1,8 en fin d'année. Comparativement aux vaccins contre la grippe H1N1, le signal reste élevé (RORa = 2,67 [IC_{95 %} : 1,36–5,57]). Durant les campagnes de rappel en France, 18 cas concernaient le tozinaméran (COMIRNATY) et 10 cas l'élasoméran (SPIKEVAX), avec un taux de SSNHL estimé à 0,83 pour un million de doses. Bien que rares, ces cas

ne remettent pas en question les bénéfices des vaccins, mais soulignent l'importance de caractériser précisément chaque SSNHL post-vaccinal pour des recommandations appropriées. Cette détection précoce d'un an par rapport à l'alerte de l'OMS sur le même sujet illustre l'efficacité des bases de pharmacovigilance pour des signaux de sécurité en temps de crise.

3. Hospitalisation liée aux effets indésirables médicamenteux (EIM) : fardeau économique des hospitalisations pour EIM en France, étude IATROSTAT ECO (SFPT et ISOP - Laroche et al. - CRPV Limoges)

L'étude IATROSTAT ECO, publiée en 2024¹, est une étude complémentaire à l'étude IATROSTAT dont le but est d'évaluer le coût de la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation.

L'étude IATROSTAT conduite en 2018 par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) sur un échantillon d'hôpitaux publics en France avait montré une incidence des hospitalisations pour EIM en hausse à 8,5 %, il avait été aussi estimé que 16,1 % de ces EIM compliqués d'hospitalisation auraient pu être évités si les médicaments avaient été utilisés par les professionnels de santé et les patients conformément aux recommandations de bon usage.²

L'étude IATROSTAT ECO a été menée sur 196 des 307 patients ayant été hospitalisés pour EIM inclus dans IATROSTAT. L'estimation du coût directement en lien avec cette hospitalisation a été faite sur la base des données extraites du PMSI pour chacun d'eux.

Sur la base des tarifs 2023 les résultats de IATROSTAT ECO montrent que les hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux représentent une dépense pour l'Assurance Maladie de près de 6 000 euros par patient (5 974 € ± 4 232) avec une fourchette allant de 618 à 27 380 euros.

Pour les hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux évitable, le coût a été estimé à 4 500 euros par patient sur la base des tarifs 2018 avec une fourchette allant de 600 € à 11 000 €. L'extrapolation de ces estimations amène à des coûts médicaux totaux annuels des hospitalisations pour EIM en France, estimés à au moins 1,3 milliard d'euros et pour les hos-

pitalisations pour EIM médicamenteux évitables à environ 155 millions d'euros.

En plus de ses conséquences humaines, la iatrogénie médicamenteuse a donc un coût économique important ce qui conforte encore la nécessité de mettre en place des actions visant à la prévenir le plus possible.

Références :

¹ Laroche ML et al. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France: The IATROSTAT-ECO study. Br J Clin Pharmacol 2024. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.16266>

² Laroche ML et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). Br J Clin Pharmacol. 2023 Jan;89(1):390-400. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15510>

4. Autres études marquantes

4.1. Effets indésirables rapportés en Italie, y a-t-il des différences entre les sexes ? (ISOP - Italie - De Cas et al.)

Des différences de réponses aux médicaments sont décrites entre les hommes et les femmes. Ceci peut être lié, entre autres, à des raisons hormonales, enzymatiques, métaboliques ou encore sociales. Des études de pharmacovigilance précédentes ont retrouvé des effets indésirables rapportés plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Sur une période d'un an et demi (2022-2023), les auteurs italiens ont analysé 53 000 déclarations d'EI, ce qui représentait un taux de déclaration de 52,7 hommes pour 100 000 habitants et 67,6 femmes pour 100 000 habitants. Pour les enfants de 2 à 11 ans, le taux de déclaration était plus important chez les garçons que chez les filles, mais pour les autres classes d'âge, le taux de déclaration était plus important chez les femmes (en particulier pour les 18-44 ans). La différence homme-femme était d'autant plus importante lorsque les déclarations provenaient des patients. Les EI entraînant un décès étaient cependant plus rapportés chez les hommes.

Les EI les plus rapportés chez les hommes étaient les cancers, les troubles endocriniens, les troubles rénaux et urinaires. Les EI les plus rapportés chez les femmes étaient les affections gravidiques, puerpérales et périnatales, ORL, musculo-squelettiques et les affections des organes de la reproduction et du sein.

Les médicaments induisant le plus d'EI chez les hommes par rapport aux femmes

étaient les suivants : les médicaments à visée urologique, les anti-thrombotiques, les anti-parkinsoniens, les inhibiteurs calciques.

Au total, des disparités importantes sont retrouvées dans la notification d'EI entre les hommes et les femmes, et il est important de les comprendre et de les analyser pour une meilleure utilisation des médicaments. Certains auteurs évoquent en plus des hypothèses biologiques, une consommation de médicaments plus importante par les femmes du fait d'une médicalisation plus importante, une perception clinique de l'EI par le corps médical et par le patient différente selon le sexe, et des facteurs sociétaux (classe sociale, profession, etc.).

4.2. Profil de sécurité de la mélatonine : analyse de la base nationale de Pharmacovigilance (SFPT – Gaboriau et al. – CRPV Lille)

La mélatonine (médicaments et compléments alimentaires) est de plus en plus utilisée et son profil de sécurité mal connu (différences entre les RCP des 2 spécialités en France : CIRCADIN® et SLENYTO®).

Ce travail porte sur l'étude du profil de sécurité de la mélatonine à partir des cas de la BNPV.

Parmi les 371 cas retenus (sex ratio F/H 1,13 - âge moyen 42,5 ans), 40 % sont graves et la mélatonine est seule suspecte dans 39,6 % des cas. La forme médicament est le plus souvent concernée (n=221), avec une utilisation hors-AMM dans 43 cas.

Les EI surviennent avec un délai médian de 8 j [< 1 h; 8 ans] et concernent principalement les affections du système nerveux (n=109), les affections psychiatriques (n=82) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n=58). Certains EI sont inattendus.

La plupart des EI signalés avec la mélatonine surviennent rapidement même si certains EI peuvent survenir à plus long terme, dont de nombreux inattendus (notamment neurologiques et psychiatriques). Une dose-dépendance des EI est évoquée (peu d'EI avec les compléments alimentaires moins dosés).

4.3. Tendinopathies induites par les inhibiteurs de PCSK9. Analyse des données de pharmacovigilance (SFPT puis ISOP - C. Cholle et A. Lopez - CRPV de Bordeaux)

Depuis 2015, les inhibiteurs de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (ou anti-PCSK9) représentent une nouvelle classe thérapeutique dans la prise en charge des hypercholestérolémies ou en

prévention secondaire du risque d'événement cardiovasculaire.

Dans la BNPV, 5 cas de tendinopathies ont été retrouvés avec des anti-PCSK9 (4 avec l'évolocumab et 1 avec l'alirocumab). Le délai de survenue était compris entre 15 jours et 16 mois après le début du traitement. Le traitement a été arrêté dans 3 cas avec une évolution favorable. Les symptômes sont réapparus chez 2 patients après reprise du traitement.

Dans VigiBase®, 390 cas de troubles musculo-squelettiques sont rapportés (36,5 % des tendinites-douleur des tendons, 20,5 % d'arthralgies), et étaient graves dans la majorité des cas (70 % avec alirocumab et 63 % avec evolocumab). Le sexe ratio est de 1.

Par ailleurs, les auteurs ont pu extraire via une seconde étude (PROSPER-Bx) à partir de l'entrepôt de données de santé (EDS) de l'hôpital, 3 cas supplémentaires de tendinopathies chez des patients sous anti-PCSK9. Cette étude s'inscrit dans le projet national en cours d'élaboration PROSPER (*PROactive amplification of Signal for Pharmacovigilance using hospital Electronic health Records*), porté par le RFCRPV, visant à améliorer l'amplification des signaux de pharmacovigilance par une recherche proactive de cas similaires au cas générant un signal, dans les EDS hospitaliers.

Les troubles musculo-squelettiques avec les anti-PCSK9 sont identifiés dans la littérature mais sans précisions sur le type d'atteinte. Cette étude a permis de retrouver des EI tendineux, qui étaient déjà décrits avec les autres hypolipémiants (statines et fibrates). Même si l'exposition à ces traitements reste limitée en France (environ 15 000 patients), la description de ces effets semble non négligeable.

4.4. Réadministration d'une statine après atteinte hépatique induite par l'atorvastatine (SFPT - V. Lacotte et al. - CRPV de Lyon)

La réadministration d'une statine après une atteinte hépatique induite par l'atorvastatine est peu documentée dans la littérature. Les auteurs ont donc extrait les données de la BNPV impliquant une hépatotoxicité de l'atorvastatine jusqu'à août 2023.

Parmi les cas où un suivi suffisant était mentionné, 47 cas de réadministration d'une statine ont été rapportés sur les 1 365 cas d'atteinte hépatique signalés sous atorvastatine.

L'atteinte hépatique initiale à l'atorvastatine était cholestatique (38 %), mixte (23 %), cytolytique (13 %) ou non éva-

luable (26 %). La sévérité était de grade supérieur ou égal à 3 selon les critères CTAEC pour 62 % des cas avec un délai de survenue médian de 27 jours (IQR 5-101).

Le rechallenge avec l'atorvastatine était positif dans 88,8 % des cas lorsqu'elle était réadministrée à la même dose et dans 33 % des cas lorsque la dose était réduite, avec un délai médian de survenue plus court (6 jours). Le rechallenge avec une autre statine était bien toléré chez 81 % des patients (rechallenge positif pour 1/2 patients sous simvastatine, 2/10 patients sous rosuvastatine et 0/4 patients sous pravastatine). Pour les cas où le rechallenge était positif, le délai médian de survenue était de 64 jours et l'atteinte n'a jamais été plus sévère que le premier épisode.

Ainsi, en cas d'hépatotoxicité de l'atorvastatine, un relais par rosuvastatine ou pravastatine semble présenter un faible risque de récurrence d'atteinte hépatique. Une surveillance rapprochée du bilan hépatique est cependant recommandée.

→ Les thématiques abordées lors de ces deux congrès ont été particulièrement diversifiées. Voici un aperçu d'autres sujets ayant retenu notre attention, et pour lesquels les abstracts sont disponibles en ligne (SFPT et ISOP) : le risque cardio-vasculaire lié aux anti-VEGF administrés par voie intra-vitréenne, aux inhibiteurs de JAK, ou encore à l'eskétagine ; les effets indésirables graves des fluoroquinolones, tels que l'hypertension intracrânienne et les cauchemars ; les médicaments associés au risque de syndrome d'apnée obstructive du sommeil. L'analyse et le recueil des données sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse ont également suscité de riches discussions. Enfin, de nouvelles approches en pharmacovigilance et en détection précoce de signaux ont été explorées dans le contexte des avancées numériques. Toutefois, les avis convergent, et plusieurs études le confirment : Chat-GPT ne saurait remplacer l'expertise des pharmaciens de vos CRPV !

Actualités

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM, (autorités sanitaires) ou des sociétés savantes entre le 04 septembre 2024 et le 10 décembre 2024, que nous reproduisons telles quelles dans un souci de transmission/diffusion de l'information délivrée par les agences à la communauté médicale.

Pour le VIGINEWS dématérialisé, vous pouvez cliquer sur le lien en vert pour consulter l'intégralité des informations.

Nouveaux risques médicamenteux identifiés

→ **Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsévimab - 30/09/2024**

BEYFORTUS® (nirsévimab) est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement préventif de la bronchiolite due au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Le 1^{er} rapport de suivi des effets indésirables (EI) rapportés au cours de la première campagne d'immunisation préventive 2023/2024 a analysé 198 cas dont 74,7 % font état d'une moindre efficacité ou d'une inefficacité du BEYFORTUS® de gravité variable (aucun décès). Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié chez ces enfants. Des cas de troubles respiratoires et d'effets systémiques post-injection (tels que syndrome grippal, baisse d'appétit, baisse du tonus musculaire), tous d'évolution favorable, ont été rapportés. Un cas isolé d'AVC a également été déclaré. À ce stade, le lien de causalité entre nirsévimab et ces EI n'a pas été établi. Ces 3 signaux potentiels feront l'objet d'un suivi spécifique.

Deux études d'efficacité de l'Institut Pasteur et Santé publique France ont montré (1) une baisse significative du nombre de nourrissons hospitalisés, (2) une efficacité du traitement en vie réelle estimée entre 76 % et 81 % pour les nourrissons admis en réanimation et (3) que l'administration du nirsévimab a évité environ 5 800 hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences entre le 15/09/2023 et le 31/01/2024 en France hexagonale. Une nouvelle étude épidémiologique du groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare à partir des données du SNDS (Système national des données de santé) suggère une forte efficacité du nirsévimab en prévention d'une hospitalisation des nourrissons en cas d'infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS (publication prochaine des résultats).

Rappel des risques médicamenteux

→ **Tramadol et codéine désormais prescrits sur ordonnance sécurisée - 26/09/2024 et 28/11/2024**

Tramadol et codéine sont des opioïdes présents dans des médicaments seuls ou en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène. Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères et ceux contenant de la codéine sont indiqués aussi dans les toux sèches gênantes. Malgré la mise œuvre de mesures de réduction du risque depuis 2017 (soumis à prescription médicale ; réduction de la durée de prescription à 3 mois et moins de comprimés par boîte pour le tramadol ; campagne de sensibilisation), les enquêtes de pharmacodépendance et d'addictovigilance montrent la persistance des cas de mésusage (abus, surdosages), de dépendance et d'ordonnances falsifiées pour ces médicaments.

Dans ce contexte, les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine (ou de la dihydrocodéine) devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée au 1^{er} mars 2025 et la durée de prescription de la codéine sera réduite à 3 mois. Le prescripteur devra y avoir inscrit en toutes lettres le dosage, la posologie et la durée de traitement.

Il est rappelé aux médecins de prescrire la durée de traitement la plus courte possible (de 3 à 14 jours pour les douleurs aiguës), de diminuer progressivement la posologie jusqu'à l'arrêt pour éviter un syndrome de sevrage, quelle que soit la durée du traitement, et aux pharmaciens de dispenser les plus petits conditionnements possibles.

→ **Analogues du GLP-1 et obésité : mesures pour sécuriser leur utilisation - 08/10/2024**

Les analogues du GLP-1 (aGLP-1, glucagon-like peptide 1), le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépate, sont indiqués, en 2^e intention dans le traitement de l'obésité des patients d'indice de masse corporel in-

tial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, de moins de 65 ans. Des cas de mésusages avec ces médicaments sont avérés, notamment le détournement à des fins esthétiques par des personnes pour qui ce traitement n'est pas indiqué. Ils peuvent entraîner des EI parfois graves (événements gastro-intestinaux dont la pancréatite, l'occlusion intestinale, la gastroparésie, risque accru d'idées suicidaires, cancer de la thyroïde ou gastro-intestinaux). Dans ce contexte de sécurisation de leur utilisation, leur prescription initiale doit être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou titulaire de la formation spécialisée transversale « Nutrition appliquée » et peut être renouvelée par les médecins généralistes.

→ **Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les dernières données confirment de nouveau le profil de sécurité du vaccin GARDASIL 9® - 23/10/2024**

L'analyse des 57 cas de la 2^e synthèse périodique des cas de pharmacovigilance ne montre aucun nouveau signal de sécurité avec GARDASIL 9®. Les effets déclarés sont en majorité, comme dans la 1^{re} synthèse, des effets post-vaccinaux connus et non graves (réactions au site d'injection, céphalées, sensation de vertiges, troubles gastro-intestinaux, fièvre ou fatigue). Ces effets surviennent rapidement après la vaccination et sont transitoires. Il est rappelé l'importance de la surveillance post-vaccination (15 minutes) et des conduites à tenir (détecter et rassurer une potentielle inquiétude ou anxiété, adolescent allongé ou assis par terre adossé à un mur dans un espace dégagé) pour prévenir les chutes post malaise ou post réactions allergiques graves et très rares.

→ **Réévaluation européenne de la balance bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride ou du dutastéride - 17/10/2024**

Le finastéride 1 mg est indiqué dans les stades précoces de l'alopécie androgène-

nique chez les hommes de 18 à 41 ans. Le finastéride 5 mg ainsi que le dutastéride 0,5 mg sont utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et la prévention de troubles urologiques associés. Ces médicaments présentent des risques graves de troubles de la fonction sexuelle (pouvant parfois perdurer longtemps après l'arrêt du traitement) et de troubles psychiatriques.

Malgré plusieurs actions (fiche d'information, message d'alerte sur les boîtes), des cas graves continuent d'être rapportés. À la demande de la France, le comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (PRAC) vient de débiter un nouvel arbitrage.

→ **Traitements par 5-FU ou capécitabine et recherche obligatoire d'un déficit en DPD - 07/11/2024**

Les chimiothérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) et de capécitabine ont un risque accru de toxicité sévère potentiellement mortelle chez les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme permettant leur élimination.

Les données rassurantes du dernier rapport de pharmacovigilance montrent qu'aucun « cas évitable » de décès ou de mise en jeu du pronostic vital en lien avec un déficit en DPD n'a été rapporté. En revanche, il a été relevé que l'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'uracilémie, ce qui peut induire un diagnostic erroné de déficit en DPD (phénotypage). Par conséquent, en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, le résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie doit être interprété avec prudence afin d'éviter toute perte de chance liée à un sous-dosage en 5-FU ou autre fluoropyrimidine.

→ **Ibuprofène, AINS et symptômes infectieux : des liaisons potentiellement dangereuses - 14/11/2024**

Des aggravations d'infections bactériennes à streptocoques suite à la prise d'AINS dans un contexte de douleur aiguë non rhumatologique et/ou fièvre et/ou toux, et ce même en cas d'association à un antibiotique, sont encore rapportées dans le dernier rapport de Pharmacovigilance. De nombreuses déclarations concernaient plutôt une population pédiatrique ou de jeunes adultes sans facteur de risque qui présentaient

des tableaux cliniques nécessitant le plus souvent une hospitalisation. De plus, des données expérimentales particulièrement solides en soulignent le risque intrinsèque à travers l'effet des AINS sur l'amplification de la diffusion des streptocoques.

→ **Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine - 10/12/2024**

Les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine étaient utilisés, en vente libre, pour soulager les symptômes du rhume. L'hiver dernier, l'interdiction de la publicité régulières sur leurs dangers (syndromes d'encéphalopathie réversible postérieure, syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible, accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde) et la mise à disposition de documents pratiques pour les patients et les pharmaciens ont entraîné une baisse temporaire des ventes. Mais une nouvelle augmentation de ces ventes est constatée depuis septembre 2024 et des mésusages persistent sur la durée maximale de traitement recommandée et le non-respect des contre-indications.

Au regard d'une part de ces constatations, et d'autre part du caractère bénin du rhume, une ordonnance est obligatoire pour les médicaments à base de pseudoéphédrine depuis le 11 décembre 2024.

→ **Rappel de produits/Disponibilité des produits de santé du 08/10/2024 au 10/12/2024**

→ **Tensions d'approvisionnement en Trandolapril : conduite à tenir - 08/10/2024**

→ **Tensions d'approvisionnement en Clarithromycine - 12 et 28/11/2024**

→ **Vitamine B12 injectable et buvable : préférez les comprimés aux ampoules pour l'usage par voie orale - 21/11/2024**

→ **Rappel d'un lot d'Atorvastatine en raison de la présence d'un comprimé de gliclazide dans un flacon - 21/11/2024**

→ **Arrêt de commercialisation de TSOLUDOSE® -lévothyroxine (solution buvable en récipient unidose) - 20/11/2024**

À partir de mars 2025, le médicament TSOLUDOSE® (lévothyroxine en solution buvable en récipient unidose) et son équivalent importé TIROSINT SOLUTION® ne seront plus disponibles en France, pour des raisons économiques. Les pharmaciens doivent orienter les patients concernés vers leurs médecins qui ne doivent plus initier ce traitement et proposer un autre traitement à base de lévothyroxine.

→ **Voxelotor : conduite à tenir suite à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché - 09/10/2024**

OXBRYTA® (voxelotor), en accès précoce ou en essai clinique, est indiqué dans la prise en charge de l'anémie hémolytique (par destruction excessive des globules rouges) chez les patients drépanocytaires. L'EMA a suspendu son AMM en raison d'effets indésirables graves (augmentation du risque de décès, augmentation de la fréquence des crises vaso-occlusives), en attendant l'évaluation complète de ses données d'efficacité et de sécurité. Plus aucune initiation de traitement n'est possible et chez les patients déjà traités, une alternative thérapeutique doit leur être proposée.



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier

Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

Dr Emmanuel GACHINIARD, Praticien Hospitalier Contractuel

Camille NOUAUX, interne en Pharmacie



CRPV de Angers

Comité de rédaction :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier

Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier

Dr Marina BABIN, Praticien hospitalier contractuel

Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables



Vous exercez dans le 44 ou 85

CRPV NANTES

9 quai Moncousu, 44 093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



Vous exercez dans le 49, 53 ou 72

CRPV ANGERS

4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

*Nous vous souhaitons
une bonne année 2025*

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient
au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (www.rfcrpv.fr).
Suivez-nous et testez vos connaissances avec le Pharmacoquizz
sur [Instagram®](#) @Reseau_CRPV et [Linked In®](#).

Dépôt légal à parution

ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers et de Nantes
sans financement externe et sans conflit d'intérêt.