

# P Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

**ABONNEZ-VOUS**  
Nice : 05, 06 et 83  
[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)  
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84  
[pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

## Et si C'était Le médicament ?

### 02 LE POINT SUR

» Intoxication volontaire au paracétamol chez l'adolescent : comment mieux les prévenir ?

### 03 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» IPP prescrits à l'hôpital, pensez à les déprescrire !

» Résumé de l'étude FAST sur la sécurité cardiovasculaire du fêbuxostat vs allopurinol

» Efficacité, effets indésirables et désormais impact écologique : le cas des inhalateurs dans l'asthme et la BPCO

### 07 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Vaccin ROR par erreur et grossesse

» Tuberculose évitable chez les patients immunosupprimés : réflexions autour de trois cas

### 09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

# ÉDITO

Pr Joëlle Micallef

**L**es réactions ont été nombreuses suite au « défi challenge paracétamol » par les jeunes sur les réseaux sociaux.

Au-delà du risque hépatique connu de longue date, de l'intérêt médical de ce médicament sans égal, se pose la question de la délivrance de ce médicament à des mineurs, à fortiori dans un contexte où aucune information/éducation au médicament n'est présente de façon significative dans les programmes scolaires, témoignant d'un paradoxe français (un de plus) puisque la France est bien identifiée en Europe comme l'un des pays les plus consommateurs de médicaments.

Cette sensibilisation est d'autant plus cruciale que le paracétamol est généreusement présent dans les pharmacies familiales, à la portée de tous.

Les crises de tensions et/ou ruptures d'approvisionnement ont, par ricochet, amplifié, le syndrome de l'écureuil (faire des réserves au cas où).

Dans ce contexte, qu'est-il fait pour ce médicament, certes pas cher, mais qui est le médicament le plus remboursé en France et qui concerne l'ensemble des français ?

Peut-être à défaut d'une intelligence humaine, l'Intelligence Artificielle, dont on vante tant les mérites, pourrait proposer des solutions opérationnelles et décisions afin de remédier à ce gap récurrent avec beaucoup de médicaments, d'un glissement vers un produit de consommation banal et sans risque.

Ce tsunami de réactions amène enfin à réfléchir sur la place et l'attention accordées aux réseaux dits sociaux pendant que d'autres problématiques médicamenteuses en plus évitables se heurtent à l'indifférence générale.

## **P**armacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

### **CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :**

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri,  
Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig, Alexandre Gérard,  
Jennifer Lieto, Elise Macias, Fanny Rocher,  
Johanna Rousset, Delphine Viard.

### **CRPV de Marseille-Provence-Corse :**

Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri,  
Frank Rouby.

### **Conception graphique :**

[www.isabelleveret.jimdo.com](http://www.isabelleveret.jimdo.com)

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0, Freepik

### **Contact :**

Nice : 05, 06 et 83

✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

**Abonnez-vous gratuitement !  
4 numéros/an**





# Intoxication volontaire au paracétamol chez l'adolescent : comment mieux les prévenir ?

En ce début d'année, trois cas d'intoxication volontaire au paracétamol chez des mineurs ont été déclarés au CRPV de Nice. Fait marquant : les patients s'étaient procurés le médicament, seuls, en pharmacie d'officine.

Cas n°1 : Une lycéenne de 15 ans, sortie d'hospitalisation 10 jours auparavant après une première intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) avec 24 g de paracétamol, se rend seule en pharmacie pour y acheter deux boîtes de paracétamol 1 g. De retour chez elle, elle ingère 7 comprimés et se scarifie les avant-bras, ce qui nécessite une nouvelle hospitalisation. L'évolution est favorable.

Cas n°2 : Une adolescente de 13 ans, suivie en psychiatrie pour IMV multiples, récidive en ingérant 24 comprimés de paracétamol, qu'elle aurait achetés seule en pharmacie.

Cas n°3 : Une adolescente de 12 ans, présentant des idées suicidaires depuis 1 mois, passe à l'acte en ingérant 12 g de paracétamol. La patiente a acheté, seule et en une seule fois, 4 boîtes de paracétamol dans la pharmacie de son quartier. Là encore, elle est hospitalisée et présente des scarifications. L'évolution est également favorable.

## Notre commentaire :

Le paracétamol, lorsqu'il est utilisé correctement, bénéficie d'une sécurité d'usage et d'une efficacité antalgique et antipyrétique qui n'est plus discutable. Cependant, sa banalisation a parfois conduit à un relâchement de la vigilance malgré sa toxicité hépatique dose-dépendante, pouvant aller jusqu'à imposer la réalisation d'une greffe hépatique en urgence.

En conséquence, le paracétamol reste, à ce jour, le principal médicament impliqué dans les intoxications médicamenteuses volontaires chez les enfants et les adolescents. Dans la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase®), il représente 20 % des cas d'intoxication, et 37 % en France. L'ibuprofène occupe la deuxième place avec 10 % des cas mondiaux. Par ailleurs, les intoxications au paracétamol occupent la triste première place des causes médicamenteuses de greffe hépatique en France.

Ce phénomène de relâchement de la vigilance vis-à-vis de cette molécule n'est pas nouveau : en 2009, la Suède a autorisé la vente de paracétamol en dehors des pharmacies, mais a dû revenir sur cette décision en 2015 en raison d'une augmentation de 40 % des intoxications entre 2009 et 2013, dont 85 % étaient volontaires. Cette expérience rappelle qu'une plus grande accessibilité à des médicaments « courants » peut mener à un usage détourné, en particulier à des fins d'intoxication volontaire.

De nombreux cas similaires à ceux que nous vous rapportons ont récemment été rapportés en France, concernant des mineurs et des adolescents. Certains ont même été médiatisés, notamment en lien avec un possible « paracétamol challenge » relayé sur les réseaux sociaux. Ces cas rappellent non seulement la persistance du risque dans cette population particulière, mais aussi la facilité avec laquelle de jeunes patients arrivent à se procurer du paracétamol en pharmacie de ville. Dans ce contexte, les autorités de tutelle alertent sur le risque d'intoxication volontaire au paracétamol chez l'enfant et l'adolescent et rappelle qu'un surdosage peut entraîner des lésions graves du foie, parfois irréversibles, et nécessitant une greffe dans certains cas. Elle rappelle également que la délivrance à des patients mineurs n'est pas autorisée à l'exception de certaines situations. En effet, en France, la vente de médicaments aux mineurs est, sauf exception, interdite.

Le paracétamol, dans cette population, constitue un réel enjeu de santé publique. Les cas rapportés dans notre centre auraient pu avoir des conséquences tragiques. En tant que professionnels de santé, nous avons un rôle essentiel à jouer auprès de cette population : protégeons-les, restons vigilants vis-à-vis de ces comportements à risques, et ne banalisons pas les médicaments en vente libre, trop facilement accessibles.

### Références bibliographiques :

Actualité - Paracétamol : attention aux intoxications volontaires par des enfants et des adolescents - ANSM  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28083980/>

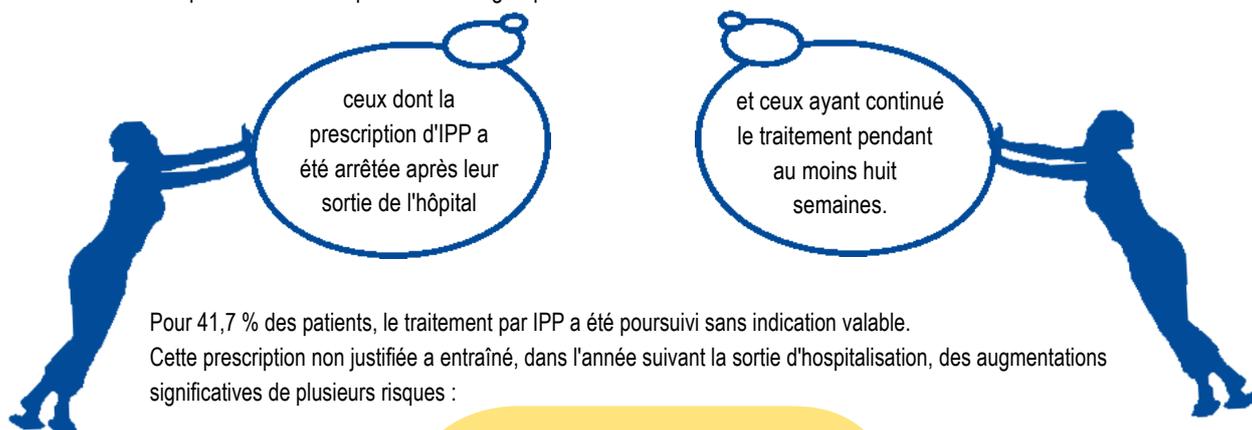


# IPP prescrits à l'hôpital, pensez à les déprescrire !

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont fréquemment prescrits pour des indications telles que la prophylaxie des ulcères de stress lors d'une hospitalisation. Leur poursuite sans indication médicalement justifiée peut entraîner des effets iatrogènes graves, comme un déficit en vitamine B12, une hypomagnésémie, une infection à *Clostridium difficile*, une insuffisance rénale ou encore un risque accru de fractures osseuses.

Une étude rétrospective allemande a analysé les données de patients admis en soins intensifs entre 2017 et 2018 et ayant reçu des IPP.

Les patients ont été répartis en deux groupes :



Pour 41,7 % des patients, le traitement par IPP a été poursuivi sans indication valable.

Cette prescription non justifiée a entraîné, dans l'année suivant la sortie d'hospitalisation, des augmentations significatives de plusieurs risques :

- +27 % pour la pneumonie,
- +17 % pour les événements cardiovasculaires,
- et +26 % pour l'insuffisance rénale chronique.

L'étude a également mis en évidence une augmentation du risque de déficit en vitamine B12 (x1,3), d'hypomagnésémie (x2,1) et d'hypocalcémie (x1,6). Par ailleurs, un risque accru de survenue de certains cancers digestifs semble avoir été observé.

L'étude révèle enfin un surrisque de réhospitalisation de 35 % à un an, et surtout un surrisque de mortalité approchant les 20 % à deux ans.

Ces résultats démontrent que la poursuite injustifiée des IPP est non seulement fréquente mais également associée à une augmentation significative des risques de morbidité et de mortalité.

La problématique de la non-déprescription de certains traitements n'est pas nouvelle. L'hospitalisation et la sortie d'hospitalisation représentent des moments cruciaux pour la gestion des prescriptions dont l'indication est temporaire ou circonstancielle. Pour les médecins et les pharmacologues, cette étude confirme la nécessité d'une vigilance accrue dans la gestion des prescriptions d'IPP et de leur maintien non justifié sur le long terme. Au-delà du cas des IPP, avoir le réflexe de réévaluer les prescriptions est un apprentissage complexe mais nécessaire, qui peut concerner l'ensemble des médicaments.

Les autorités de santé sont sensibles à cette problématique. Ameli® met par exemple à disposition des professionnels de santé des outils aidant à la déprescription, comme cet algorithme concernant les IPP.

(Figure 1).

On s'y met ?



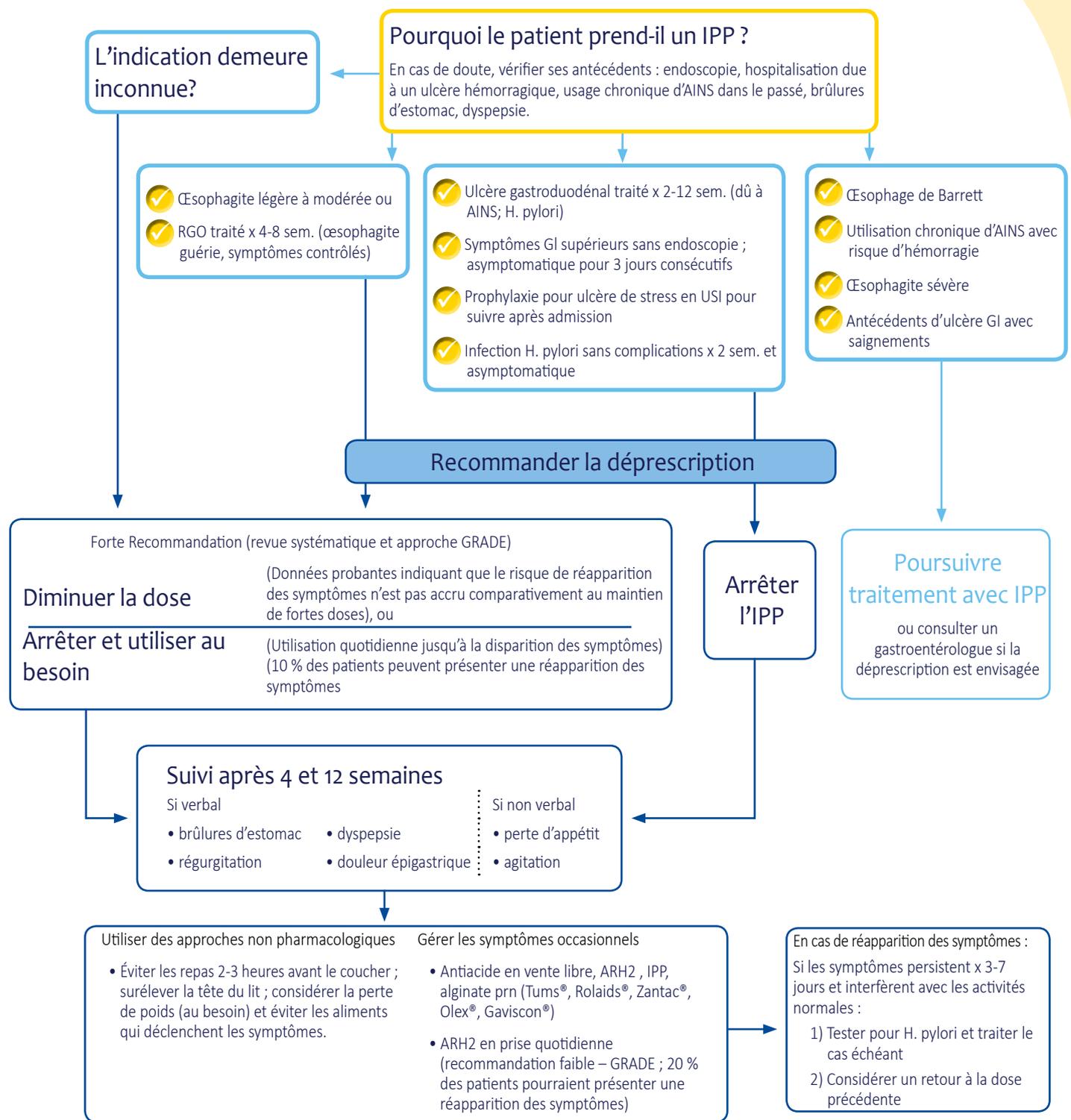


Figure 1. Algorithme de déprescription d'un IPP, mis à disposition sur le site de Ameli®

[https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-algorithms-2018\\_Fr.pdf](https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-algorithms-2018_Fr.pdf)

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38240505/>

<https://www.ameli.fr/alpes-maritimes/medecin/sante-prevention/medicaments/risque-iatrogenique-prevention-chez-la-personne-agee-de-65-ans-et-plus/prevention-du-risque-iatrogenique-et-prescription/deprescription>



# Résumé de l'étude FAST sur la sécurité cardiovasculaire du fébuxostat vs allopurinol

En juillet 2019, l'agence du médicament communiquait sur les résultats de l'étude CARES (phase IV) évaluant la sécurité cardiovasculaire du fébuxostat et de l'allopurinol chez des patients atteints de goutte et de comorbidités cardiovasculaires. Cette étude concluait que chez les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires (CV) majeures (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angor instable), le traitement par fébuxostat était associé à un risque accru de mortalité. Ce traitement doit donc être évité chez ces patients, sauf si aucune autre thérapeutique n'est appropriée. A noter que cette étude de non-infériorité multicentrique, randomisée, en double aveugle, était réalisée aux États-Unis, Canada et Mexique. En conséquence en Europe, l'étude de phase IV FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) a été requise par les autorités réglementaires européennes afin d'évaluer le profil de sécurité du fébuxostat en comparaison avec l'allopurinol chez des patients présentant une hyperuricémie chronique symptomatique et un facteur de risque CV.

L'étude FAST, multicentrique, prospective, randomisée, en aveugle et en ouvert, a inclus 6128 patients âgés de 60 ans ou plus, sous allopurinol, et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Après une phase d'optimisation par l'allopurinol, les patients ont été répartis en deux groupes : poursuite de l'allopurinol ou relais par fébuxostat (80-120 mg/jour). Le critère composite principal était un décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal ou syndrome coronarien aigu non fatal, ou un accident vasculaire cérébral non fatal.

L'incidence du critère d'évaluation principal (hospitalisation pour infarctus du myocarde non fatal ou syndrome coronarien aigu avec biomarqueurs positifs, accident vasculaire cérébral non fatal ou décès cardiovasculaire) sous fébuxostat était non inférieure à l'allopurinol (HR ajusté 0-85 [95% CI 0-70-1-03],  $p < 0-0001$ ) sur une période médiane de traitement de 1324 jours (IQR 870-1919 ; 3-63 ans).

Le taux d'événements indésirables graves était similaire entre les groupes (57,3 % pour le fébuxostat vs 59,4 % pour l'allopurinol). Cependant, davantage de patients ont arrêté le fébuxostat (32,4 % vs 16,5 % pour l'allopurinol). Contrairement à l'étude CARES, l'étude FAST a montré que le traitement par fébuxostat n'était

pas associé à une augmentation du nombre de décès cardiovasculaires ou de décès toutes causes confondues. FAST, avec un suivi plus long, montre un profil de sécurité satisfaisant du fébuxostat en comparaison avec l'allopurinol chez des patients présentant une hyperuricémie symptomatique chronique et un facteur de risque CV. Ainsi l'usage du fébuxostat ne semble pas présenter de risque cardiovasculaire supérieur à celui de l'allopurinol, permettant son utilisation au long cours chez les patients atteints de goutte. On note néanmoins certaines limites de FAST par rapport à CARES, notamment l'exclusion des insuffisants cardiaques sévères. En effet, l'étude CARES a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère qui pourraient avoir un pronostic cardiovasculaire particulièrement défavorable, tandis que l'étude FAST a exclu les patients atteints d'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV. La prévalence des tophus était plus élevée dans la population CARES, suggérant une goutte plus sévère au départ. L'étude CARES a permis l'inclusion de patients nouvellement traités, tandis que l'étude FAST n'a recruté que des patients qui étaient déjà sous traitement à l'allopurinol et qui pouvaient donc avoir une charge de cristaux d'urate plus faible, ce qui pourrait être important pour le risque cardiovasculaire. La prudence reste donc de rigueur.

## Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-cares>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33181081/>: Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, Ralston SH, Walters M, Robertson M, De Caterina R, Findlay E, Perez-Ruiz F, McMurray JJV, MacDonald TM; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0



# Efficacité, effets indésirables et désormais impact écologique :

## le cas des inhalateurs dans l'asthme et la BPCO

La préoccupation première de tout professionnel de santé doit être la recherche de traitements présentant le meilleur rapport bénéfice-risque pour chaque patient, l'écotoxicité des médicaments doit aussi faire partie des paramètres de cette réflexion. La prise en charge des pathologies respiratoires obstructives (asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)) en est une illustration.

Un article récent par Feldman et al. compare efficacité et tolérance de deux trithérapies combinées (corticoïdes, bronchodilatateur, anticholinergique) en traitement de fond de la BPCO, une sous forme d'aérosol doseur pressurisé (MDI) biquotidien, l'autre sous forme de poudre inhalée (DPI) une fois par jour. Les auteurs ne trouvent pas de différence en termes d'efficacité ou de survenue d'effets indésirables entre les deux traitements. Au-delà des résultats de cette étude et de ses limites (médicaments composant les deux dispositifs différents et durée d'évaluation courte), cet article soulève le problème de l'impact environnemental des MDI utilisés dans l'asthme et la BPCO et de leur remplacement par des poudres sèches.

Les MDI utilisés pour les pathologies respiratoires obstructives génèrent environ 3% de la production de gaz à effets de serre en France. Leur empreinte carbone variant de 11 à 28 kgCO<sub>2</sub>e selon les spécialités. Cela s'explique par la présence de gaz propulseur à fort potentiel de réchauffement climatique (HFA134 et HFA 227ae). En comparaison, l'empreinte carbone des DPI est inférieure à 1 kgCO<sub>2</sub>e.

Un autre paramètre à prendre en compte est le recours trop fréquent aux bêtamimétiques de courte durée d'action au détriment des traitements de fond. Selon Wilkinson et al. 83 % des prescriptions de  $\beta$ 2 mimétiques de courte durée d'action concernent des patients asthmatiques qui surutilisent leur inhalateur avec

une augmentation du risque d'exacerbation et de mortalité et un impact écologique non négligeable. De fait, les inhalateurs contenant du salbutamol (MDI), commercialisés en France, ont un impact carbone de plus de 310 ktCO<sub>2</sub>e émis, représentant l'équivalent de l'émission annuelle en CO<sub>2</sub> de plus de 31 000 français. L'instauration ou la substitution d'un MDI par un DPI doit être raisonnée et effectuée dans l'intérêt du patient. Les limites à cette substitution sont l'absence d'alternative disponible pour certains dispositifs, l'impossibilité pour certains patients de générer un débit inspiratoire suffisant pour faire fonctionner correctement les DPI : patients âgés, jeunes enfants. Par ailleurs, 30% des patients atteints de BPCO n'auraient pas un débit inspiratoire suffisant pour faire fonctionner convenablement leur dispositif. Le risque d'inobservance liée à un changement d'inhalateur est également à prendre en compte.

Les actions envisageables impliquent les prescripteurs et les pharmaciens d'officine. Elles incluent l'optimisation des traitements en favorisant les traitements de fond, la formation et l'information du patient sur l'utilisation des dispositifs d'inhalations et le recours au DPI lorsque cela est possible.

Il est à noter que la substitution des gaz propulseurs des DPI (HFA152a avec une empreinte carbone égale voire inférieure à celle des inhalateurs à poudre sèche) est prévue pour 2025.

#### Références bibliographiques :

[https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944697/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662306/>





## Vaccin ROR par erreur et grossesse

Une patiente de 32 ans, au sixième mois de grossesse, se rend dans une officine pour une vaccination dTcaP dans le cadre de la protection passive du nourrisson contre la coqueluche.

L'ordonnance mentionne le vaccin REPEVAX®. La pharmacienne chargée de la vaccination confond le vaccin REPEVAX® avec le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéole vivant (ROR) : M-M-R VaxPro®. Ce dernier étant non disponible à l'officine, elle substitue et administre (par erreur) à la patiente PRIORIX®, alternative au M-M-R VaxPro®. Le lendemain, elle signale cette erreur au centre de pharmacovigilance et souhaite avoir un avis.

### Notre commentaire :

Le PRIORIX® est un vaccin ROR indiqué chez les enfants âgés de 9 mois et plus, les adolescents et les adultes. Il est contre-indiqué en cas de grossesse. Cette vaccination par erreur laisse craindre un syndrome rubéoleux congénital.

La surveillance depuis le début de la vaccination par le ROR permet aujourd'hui d'apporter des réponses en cas de vaccination accidentelle pendant une grossesse. Des données rétrospectives suggèrent que le risque de développement du syndrome rubéoleux après une vaccination en début de grossesse est faible. Une étude en 2001 a comparé les taux de malformations fœtales chez les nourrissons de 94 femmes vaccinées par erreur contre la rubéole alors qu'elles étaient enceintes et de 94 femmes enceintes non vaccinées pendant leur grossesse. Le taux d'anomalies fœtales était similaire dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de fausses couches, le poids à la naissance ou les étapes du développement. Les résultats des tests auditifs des nouveau-nés étaient également équivalents dans les deux groupes. La seule différence significative était le taux plus élevé d'avortements dans le groupe ayant reçu des vaccins ROR pendant la grossesse.

La rubéole peut être responsable de graves malformations chez le futur bébé comme des lésions cérébrales, un retard mental, des atteintes oculaires ou

auditives. Lorsqu'une femme enceinte non immunisée la contracte dans les cinq premiers mois de la grossesse, elle transmet la maladie au fœtus et l'expose à ce risque. Après la 16<sup>ème</sup> semaine de grossesse, il est rare d'observer des anomalies fœtales. Toutefois une surdité neurosensorielle peut être observée à la suite d'une infection acquise jusqu'à la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Une exposition accidentelle au vaccin ROR administré pendant la grossesse ou peu de temps avant, à priori, ne semble pas conduire à un sur-risque ni pour la mère, ni pour l'enfant d'après les données actuelles de la littérature.

De rares cas de survenue d'un syndrome de rubéole congénitale sont décrits dans la littérature. L'administration accidentelle ne fait pas l'objet d'une interruption de grossesse.

Dans le cas de notre patiente, dans son 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, le risque est minime mais non nul. La patiente doit être rassurée mais un avis spécialisé auprès d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est tout de même recommandé. Une surveillance autour de la grossesse doit être organisée.

La patiente doit par ailleurs se faire vacciner par REPEVAX® dès que possible.

Des rappels de bon usage concernant la vaccination pendant la grossesse sont consultables sur le site de l'ANSM.

#### Références bibliographiques :

<https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole/infovac>

Société canadienne de pédiatrie (Paediatr Child Health Vol 12 No 9 November 2007) Rubella vaccine may be safe in early pregnancy BMJ 2001





## Tuberculose évitable chez les patients immunosupprimés : réflexions autour de trois cas

Le CRPV de Nice a été alerté par le Centre de Lutte AntiTuberculeuse (CLAT) concernant plusieurs cas récents de tuberculose maladie évitable chez des patients immunosupprimés par anti-TNFα ou anti-JAK.

**Cas 1** : Une aide-soignante sous adalimumab (anti-TNFα) a développé une tuberculose pulmonaire ultrarésistante alors qu'elle était en poste dans un service de maladies infectieuses. Après 6 mois de pentathérapie antituberculeuse, ses lésions pulmonaires se sont améliorées mais persistent.

**Cas 2** : Une jeune femme de 21 ans traitée par adalimumab pour une maladie de Crohn, avec un Quantiféron® pré-thérapeutique négatif, a séjourné en Afrique du Sud pour un stage de 4 mois. Lors de sa consultation du voyageur, une éventuelle chimioprophylaxie antituberculeuse n'a pas été discutée. Trois mois après son retour, elle a développé une tuberculose disséminée diagnostiquée tardivement, compliquée d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire après arrêt des immunosuppresseurs, et nécessitant 18 mois de traitement antituberculeux.

**Cas 3** : Un homme de 80 ans atteint de myélofibrose a débuté un traitement par ruxolitinib (anti-JAK) sans Quantiféron® préthérapeutique réalisé. Deux ans plus tard, il est hospitalisé pour une tuberculose disséminée sévère, marquée par un important retard diagnostic. La suspension du ruxolitinib et une quadrithérapie antituberculeuse ont permis une lente amélioration.

### Notre commentaire :

Les thérapies immunosuppressives, notamment les biothérapies et les inhibiteurs de JAK, sont utiles dans la prise en charge de différentes pathologies chroniques. Cependant, elles exposent à un risque accru d'infections opportunistes graves, dont la tuberculose, caractérisées par des formes plus volontiers disséminées, favorisées par un fréquent retard diagnostic. Bien que ce risque soit connu, des cas évitables continuent d'être rapportés, et mettent en évidence des leviers d'amélioration des stratégies préventives.

Une stratégie préventive majeure est la recherche, avant la mise en place du traitement immunosuppresseur, d'une infection tuberculeuse latente (ITL) avec un test IGRA (interferon gamma release assay) Quantiféron® ou T-SPOT®. Des zones d'ombre persistent cependant autour de cette stratégie. Tout d'abord, si cette recherche est recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produits de nombreux médicaments immunosuppresseurs (exemple : anti-IL17, anti-IL23), le remboursement de ce test onéreux n'est validé que dans le cadre du traitement par anti-TNFα, et très récemment (décembre 2024) par anti-JAK. Par ailleurs,

l'évaluation et la perception du risque de réactivation tuberculeuse semble disparate. Rappelons qu'une corticothérapie > 10-20 mg d'équivalent prednisone pendant 2-4 semaines induit déjà un surrisque de réactivation tuberculeuse. En outre, il existe une importante variabilité inter et intra-individuelle de la sensibilité de ces tests, et l'immunosuppression peut induire de faux négatifs. D'où la nécessité de veiller à leur bonne interprétation, en s'appuyant sur l'aide du CLAT si nécessaire.

Si la recherche pré-thérapeutique et le traitement d'une ITL est une stratégie préventive efficace, elle n'empêche pas une nouvelle contamination durant le traitement immunosuppresseur. L'exposition professionnelle et le voyage en zone d'endémie sont des situations particulièrement à risque, et les recommandations actuelles à ce sujet manquent de clarté.

A l'heure où la tuberculose est en recrudescence dans le monde, et constitue désormais la principale cause mondiale de mortalité imputable à une maladie infectieuse, une réflexion sur les stratégies préventives associée à une sensibilisation des professionnels de santé et des patients semble primordiale.

#### Références bibliographiques :

HAS. Dépistage de la tuberculose latente avant initiation d'un traitement par anti-JAK. 2024.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3563547/fr/depistage-de-la-tuberculose-latente-via-un-test-de-detection-de-la-production-d-interferon-gamma-avant-initiation-d-un-traitement-par-un-medicament-de-la-classe-des-anti-jak-dont-sotyktu-deucravacitinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3563547/fr/depistage-de-la-tuberculose-latente-via-un-test-de-detection-de-la-production-d-interferon-gamma-avant-initiation-d-un-traitement-par-un-medicament-de-la-classe-des-anti-jak-dont-sotyktu-deucravacitinib)

HCSP. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>

HCSP. Recommandations sanitaires 2024 aux voyageurs. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1379>

OMS. Recrudescence de la tuberculose en tant que principale cause de mortalité imputable à une maladie infectieuse. 2024. <https://www.who.int/fr/news/item/29-10-2024-tuberculosis-resurges-as-top-infectious-disease-killer>

# INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



## Valproate : nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les adolescents et hommes en âge de procréer.

L'initiation du traitement par valproate sera réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres pour les adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants, tandis que tout médecin pourra assurer le renouvellement. Une attestation d'information partagée devra être cosignée chaque année pour permettre la dispensation en pharmacie. Ces mesures s'appliqueront dès le 6 janvier 2025 pour les nouveaux traitements et le 30 juin 2025 pour les patients déjà traités. A compter des mêmes dates, pour les femmes en âge de procréer, le formulaire d'accord de soins sera aussi remplacé par une attestation annuelle. Ces changements visent à réduire les risques de troubles neurodéveloppementaux liés à l'exposition paternelle au valproate périconceptionnelle sur la base de registres scandinaves.

<https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-risques-pour-lenfant-a-naître-les-conditions-de-prescription-et-de-délivrance-évoquent-pour-les-adolescents-et-les-hommes-susceptibles-davoir-des-enfants>

## Carbamazépine et grossesse : renforcement de l'information.

L'information sur les risques pour l'enfant à naître en cas d'exposition in utero à la carbamazépine est renforcée. Désormais, les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer devront co-signer chaque année avec leur prescripteur une attestation d'information partagée, indispensable pour la dispensation en pharmacie. Ce médicament tératogène est associé à la survenue de malformations majeures (anomalies du tube neural, fente labiale, malformations cardiaques, etc.) et de troubles neurodéveloppementaux. L'objectif est d'assurer une meilleure sensibilisation des patientes aux risques encourus et aux précautions à prendre. Ces mesures s'appliqueront dès le 6 janvier 2025 pour les nouveaux traitements et le 30 juin 2025 pour les patientes traitées.

[https://ansm.sante.fr/actualites/carbamazepine-et-grossesse-renforcement-de-linformation-des-femmes-pour-les-sensibiliser-aux-risques-encourus-par-les-enfants-a-naître#:~:text=La%20carbamaz%C3%A9pine%20est%20un%20m%C3%A9dicament,anti%C3%A9pileptique\)%20et%20de%20troubles%20neuro%C3%A9veloppementaux.](https://ansm.sante.fr/actualites/carbamazepine-et-grossesse-renforcement-de-linformation-des-femmes-pour-les-sensibiliser-aux-risques-encourus-par-les-enfants-a-naître#:~:text=La%20carbamaz%C3%A9pine%20est%20un%20m%C3%A9dicament,anti%C3%A9pileptique)%20et%20de%20troubles%20neuro%C3%A9veloppementaux.)

## Topiramate : Nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour améliorer l'accès aux soins des femmes souffrant de migraine.

En 2022, les conditions de prescriptions du topiramate limitaient l'accès aux femmes souffrant de migraine, en limitant la prescription initiale annuelle au neurologue. À partir du 6 janvier 2025, les médecins spécialisés dit compétent « douleur », en plus des neurologues, pourront initier un traitement par topiramate dans la prévention de la migraine chez les femmes en âge de procréer sous contraception hautement efficace. Ce médicament, utilisé pour l'épilepsie et la migraine, présente des risques de malformations et de troubles neurodéveloppementaux en cas d'exposition pendant la grossesse. L'attestation d'information partagée remplacera le formulaire d'accord de soins. Le topiramate reste contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer et ne disposant pas d'une contraception hautement efficace, sauf nécessité absolue en épilepsie.

<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-epitomax-et-generiques-evolution-des-conditions-de-prescription-et-de-délivrance-pour-améliorer-laccès-aux-soins-des-femmes-souffrant-de-migraine>

## Nouvelles données sur le risque de méningiome associé à la contraception orale progestative.

Une étude d'EPI-PHARE a évalué le risque de méningiome lié aux contraceptifs oraux progestatifs. Il n'est pas identifié de sur risque de méningiome sous le lévonorgestrel seul ou combiné à l'éthinylestradiol. Une très faible augmentation du risque a été observée pour le désogestrel (75 µg) seul à partir de plus de 5 ans d'utilisation et chez les femmes de plus de 45 ans. Le risque de méningiome lors de la prise prolongée du désogestrel est cependant très inférieur à celui observé avec la prise d'Androcur (acétate de cyprotérone), de Lutéran (acétate de chlormadinone) et de Lutényl (nomégestrol). Au regard de ces résultats, les experts du comité scientifique temporaire réunis par l'Agence du médicament émettront courant 2025 des mesures de réduction du risque de méningiome lié à l'utilisation du désogestrel.

<https://ansm.sante.fr/actualites/de-nouvelles-donnees-sur-le-risque-de-meningiome-associe-a-la-prise-de-progestatifs-en-contraception-orale>





## Evolution des conditions de dispensation des vasoconstricteurs oraux contenant de la pseudoéphédrine utilisés pour soulager les symptômes du rhume

Depuis le 11 décembre 2024, les médicaments vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine doivent être délivrés uniquement sur ordonnance. Cette mesure vise à limiter les risques rares mais graves associés à leur usage, comme les AVC et infarctus du myocarde. L'EMA a confirmé de nouveaux risques neurologiques, syndromes d'encéphalopathie réversible postérieure et syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible, venant s'ajouter aux nombreux risques déjà connus. Malgré les restrictions existantes, l'exposition des patients reste élevée et étant donné le caractère bénin du rhume, l'ANSM considère que l'accès libre à ces médicaments représente un risque excessif et classe la pseudoéphédrine sur liste I des substances vénéneuses. Une fiche d'information sera fournie lors de la prescription ou de la dispensation aux patients pour le sensibiliser aux risques associés à cette utilisation.

<https://ansm.sante.fr/actualites/rhume-ordonnance-obligatoire-pour-toute-dispensation-de-medicament-a-base-de-pseudoephedrine>

## Tramadol et codéine sur une ordonnance sécurisée

Les enquêtes de pharmacodépendance et d'addictovigilance ont montré que l'usage de tramadol et codéine, médicaments opioïdes, comporte d'importants risques de mésusage, de dépendance, d'abus, de surdosage et de présentation d'ordonnances falsifiées. Afin de réduire ces risques et renforcer les mesures initiées depuis 2017, les médicaments contenant ces principes actifs devront être prescrits désormais sur une ordonnance sécurisée. Cette obligation devait commencer au 1<sup>er</sup> décembre 2024, et a été reportée au 1<sup>er</sup> mars 2025. La réduction de la durée maximale de prescription des médicaments contenant de la codéine ou de la dihydrocodéine à 12 semaines est également différée à cette même date.

<https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre>

## EMA initie une évaluation de la sécurité des médicaments contenant du sémaglutide

Le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA évalue la sécurité du sémaglutide (Ozempic, Wegovy) après des études suggérant un risque accru de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), une affection rare pouvant entraîner une cécité. A noter que les diabétiques de type 2 ont déjà un risque plus élevé de développer une NOIAN, du fait de leur pathologie diabétique. Cependant, deux autres études observationnelles récentes ne corroborent pas ce risque. Le PRAC analyse toutes les données disponibles, incluant essais cliniques et surveillance post-commercialisation. En France, l'ANSM surveille les risques liés aux aGLP-1 et mène des études de pharmaco-épidémiologie via Epi-Phare. Un comité scientifique temporaire poursuit l'évaluation des effets indésirables de ces médicaments.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2025-13-16-janvier>

## Spécialités contenant du thicolchicoside risque potentiel de génotoxicité

Une lettre adressée aux professionnels de santé en janvier 2025 alerte sur le potentiel génotoxique du thicolchicoside. Ce myorelaxant est déjà contre-indiqué chez les femmes enceintes, allaitantes et celles en âge de procréer sans contraception efficace. De nouvelles recommandations étendent cette contre-indication aux hommes sans contraception efficace. Une contraception doit être maintenue un mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et trois mois pour les hommes, afin de minimiser les risques de lésions de l'ADN induites par ce médicament. L'aneuploïdie causée par un métabolite du thicolchicoside sur les gamètes peut entraîner des effets tératogènes, une embryofœtotoxicité, des risques d'avortement spontané ou de cancer.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-contenant-du-thicolchicoside-rappels-et-nouvelles-recommandations-concernant-le-risque-potentiel-de-genotoxicite>



## *Déclarez-nous vos effets indésirables*

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

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

### Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de  
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

#### **NICE**

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

☎ 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://www.pharmacovigilance-nice.fr/>

🐦 <https://twitter.com/PharmacoNice>

🦋 Pharmacologie clinique Nice (@pharmaconice.bsky.social) – Bluesky

#### **MARSEILLE**

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.50.46 ou 04.91.74.50.47

☎ 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

🐦 <https://twitter.com/PharmacoClin13>

