

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud
1 rond-point du professeur
Christian Cabrol
80054 AMIENS CEDEX 1
Tél : 03 22 08 70 96
03 22 08 70 92
Fax : 03 22 08 70 95
pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi
M.H. Al Balkhi
B. Batteux
Y. Bennis
V. Gras
S. Laville
A.S. Lemaire-Hurtel
J. Moragny
P. Pecquet
A. Toumi

La revue VIGIPHARMAMIENS
est élaborée sans financement
externe et sans conflit d'intérêt.

Les anciens numéros et une
fiche de déclaration sont dis-
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigi-pharmamiens/items>

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2

- A. Communiqué de l'ANSM sur l'efficacité des mesures de prévention du risque de méningiome avec l'acétate de noméggestrol et le chlormadinone2
- B. Contre-indication de la prométhazine (Phénergan®) chez l'enfant2
- C. Survenue (très rare) confirmée par l'EMA d'un effet indésirable oculaire du sémaglutide (Ozempic®, Wegovy®).....2
- D. Privilégier les boîtes avec peu de comprimés à visée hypnotique.....2
- E. Nouvelle alerte sur le risque de régurgitations pouvant être responsable de pneumopathie lors d'une anesthésie générale chez les patients sous analogues GLP-1 ..3
- F. Tous les médecins peuvent maintenant prescrire un analogue du GLP-1 indiqué dans le traitement de l'obésité.3
- G. Rappel par l'ANSM des recommandations concernant les réactions d'hypersensibilité retardée des produits de contraste iodés.....3
- H. Conclusions du PRAC sur le risque d'encéphalite avec les vaccins contre la varicelle4
- I. Rappels concernant des événements indésirables médicamenteux qui ne devraient jamais survenir (« never events »).....4

II – RÉPONSE AU COURRIER D'UN DE NOS LECTEURS (AINS ET GROSSESSE) 5

III – RISQUE CONFIRMÉ (MAIS FAIBLE) DE MÉNINGIOME EN CAS DE PRISE PROLONGÉE DE DÉSOGESTREL 5

IV – PREMIERS RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LE VACCIN CONTRE LE CHIKUNGUNYA (IXCHIQ) 6

VI - RÉDUIRE DOSE ET/OU DURÉE DES CORTICOÏDES INHALÉS POUR EN RÉDUIRE LES RISQUES 6

VII - EFFETS INDÉSIRABLES OCULAIRES DES AGONISTES GLP-1, NÉCESSITÉ D'EN SAVOIR PLUS 7

VIII -TRAITEMENT PAR "CAFTORS" (MODULATEURS DE CFTR) D'UNE MUCOVISCIDOSE ET GROSSESSE 8

IX - L'OBLIGATION DE DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX ÉTENDUE A LA PROFESSION INFIRMIÈRE 9

REFLETS DE LA LITTÉRATURE 10

Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme, le pharmacien ou l'infirmier ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

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

I - INFORMATIONS DE L'ANSM, DES AUTRES AGENCES DU MÉDICAMENT, DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A. Communiqué de l'ANSM sur l'efficacité des mesures de prévention du risque de méningiome avec l'acétate de nomégestrol et le chlormadinone

Le groupement ANSM – CNAM, EPI-PHARE vient de diffuser les résultats de l'évaluation des effets des mesures prises pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de nomégestrol (Lutényl®) et de chlormadinone (actuellement plus que des génériques) après les alertes de 2019/2020.

L'utilisation de ces progestatifs a diminué de 97%, passant entre 2020 et 2023 de 26000 utilisations à moins de 9000, les nouvelles prescriptions passant de 18000/mois à environ 1000/mois. Les prescriptions se sont reportées vers d'autres progestatifs à moindre risque même si celui-ci n'est pas nul (voir dans ce numéro l'évaluation du risque avec le désogestrel). Les mesures prises (et suivies) se sont avérées efficaces avec un nombre de méningiomes opérés divisé par 10, passant entre 2018 et 2023 de 152 femmes opérées à 15.

ANSM Progestatifs : les mesures sanitaires de réduction du risque montrent leur efficacité avec une diminution massive de l'utilisation des acétates de nomégestrol et de chlormadinone et des méningiomes intracrâniens. 13/06/25.

B. Contre-indication de la prométhazine (Phénergan®) chez l'enfant

La prométhazine est un anti-histaminique (anti-H₁ de longue durée d'action) indiqué dans le traitement symptomatique de manifestations allergiques. En France, il est contre-indiqué avant l'âge de 15 ans. Ceci n'est pas le cas de nombreux pays et récemment, une décision a été prise dans plusieurs pays comme l'Australie en novembre 2024, et maintenant l'Irlande, d'introduire cette contre-indication chez les enfants de moins de 6 ans en raison de la fréquence enregistrée, pour cette tranche d'âge, de troubles neuropsychiques rapportés (agressivité, hallucinations, hyperactivité psychomotrice).

HPRA (Ireland Health Products Regulatory Authority) Phénergan 5mg/5ml oral solution α Phénergan 25mg film-coated tablets. Internet document : 20 juin 2025.

C. Survenue (très rare) confirmée par l'EMA d'un effet indésirable oculaire du sémaglutide (Ozempic®, Wegovy®).

Lors de sa réunion de juin 2025, le Comité de Pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a présenté les résultats de son évaluation des données disponibles faisant état d'un risque probable de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA) pouvant être à l'origine d'une perte de vision sous sémaglutide (Ozempic®, Wegovy®) analogue de GLP-1 utilisé dans le traitement du diabète et de l'obésité.

Le PRAC, au vu de cette évaluation, a confirmé la possibilité de survenue (très rare) de NOIA-NA pouvant correspondre à un cas supplémentaire pour 10000 patients-années de traitement et propose que les patients en soient informés pour consulter immédiatement leur médecin en cas de perte soudaine d'acuité visuelle. Ces recommandations seront discutées par le CHMP puis un avis de l'EMA sera rendu.

Les études ayant fait l'objet d'une publication et à l'origine de cette évaluation de l'EMA sont évoquées dans ce numéro de VigipharmAmiens.

EMA. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic. Rybelsus and Wegovy. 6 juin 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy>.

D. Privilégier les boîtes avec peu de comprimés à visée hypnotique

Dans le cadre des actions qu'elle mène pour renforcer le bon usage des médicaments indiqués dans le traitement de l'insomnie, l'ANSM vient de demander aux laboratoires qui commercialisent la zopi-

clone (Imovane® et génériques), le zolpidem (Stilnox® et génériques) et le nitrazépam (Mogadon®) de distribuer de nouvelles boîtes de ces médicaments avec moins de comprimés, entre 5 et 7. Le but est bien évidemment de favoriser la courte utilisation de ces médicaments dont la prise sur des durées excessives correspond à un mésusage persistant avec risque d'effets indésirables (amnésie, chutes...), de dépendance physique et psychique. Il est recommandé aux médecins de prescrire ces médicaments sur de courtes durées et aux pharmaciens de dispenser les plus petits conditionnements possibles en fonction de la prescription.

ANSM. Médicaments de l'insomnie : des boîtes de Zopiclone, Zolpidem et Nitrazépam avec moins de comprimés pour un meilleur usage. 30/06/2025.

E. Nouvelle alerte sur le risque de régurgitations pouvant être responsable de pneumopathie lors d'une anesthésie générale chez les patients sous analogues GLP-1

Après la FDA, l'Agence du médicament australienne (TGA) fait état de ce risque lors d'une anesthésie générale (AG) ou d'une sédation profonde.

En Australie, ont été enregistrés 8 cas d'une telle complication dont plusieurs cas avec pneumopathie avec le sémaglutide (Ozempic®, Wegovy®), 1 avec le liraglutide (Victoza®, Saxenda®) et 1 avec le dulaglutide (Trulicity®). Ces patients doivent impérativement faire état de ce type de traitement avant une AG ou une sédation profonde.

TGA (Therapeutic Goods Administration). Medicines containing GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists Internet Document : 3 Jun 2025.

Available from URL :

<https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/medicines-containing-glp-1-and-dual-gipglp-1-receptor-agonists>.

F. Tous les médecins peuvent maintenant prescrire un analogue du GLP-1 indiqué dans le traitement de l'obésité.

Après avis du comité scientifique temporaire (CST) dédié aux analogues du GLP-1 indiqués dans la prise en charge de l'obésité (sémaglutide, Wegovy®, tirzépamide, Mounjaro®, liraglutide,

Saxenda®), la prescription initiale de ces médicaments n'est plus limitée aux médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition.

Cette prescription doit bien entendu être réalisée dans le respect des indications reconnues de ces médicaments (voir leur RCP), seulement en seconde intention en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle et en association avec un régime hypocalorique et une activité physique. Ils ne doivent pas être utilisés pour une perte de poids à des fins esthétiques (effets indésirables rapportés pour ces usages inappropriés).

Analogues du GLP-1 indiqués dans le traitement de l'obésité : l'ANSM fait évoluer leurs conditions de prescription et de délivrance ; ANSM le 20/06/2025.

G. Rappel par l'ANSM des recommandations concernant les réactions d'hypersensibilité retardée des produits de contraste iodés

Ces réactions généralement non graves peuvent survenir de quelques heures à plusieurs jours après l'administration d'un produit de contraste généralement iodé (PCI). Pour rappel, isolément, l'iode n'est pas en cause.

Celles-ci peuvent cependant (dans de rares cas) être graves voire d'évolution fatale. Des réactions peuvent être observées avec tous les PCI mais plus particulièrement avec l'**iodixanol (Visipaque®)** et l'**iohexol (Omnipaque®)**.

Ces réactions sont surtout cutanées mais peuvent aussi concerner d'autres organes :

- **DRESS syndrome** se présentant sous la forme d'abord d'un syndrome grippal avec fièvre et fatigue puis, éruption oedémateuse du visage et éventuellement de la bouche, des yeux, des parties génitales, en association avec une hyperéosinophilie et une atteinte organique (foie, rein),
- **PEAG**, poussées soudaines de petites pustules associées à une fièvre et fatigue,
- **Syndrome de Stevens Johnson et de Lyell** (nécrolyse épidermique toxique) avec décollements cutanés, fièvre, douleurs, éruptions et/ou lésions au niveau de la bouche et des yeux,

Pour réduire le risque de survenue de ces réactions d'hypersensibilité retardée, il est rappelé qu'il convient pour les professionnels de santé de :

- *s'assurer que l'utilisation de PCI est nécessaire,*
- *vérifier les antécédents du patient,*
- *l'informer de ce risque avec possibilité de survenue à distance de l'examen,*
- *de recourir en cas de survenue de réactions d'hypersensibilité à l'utilisation de dermocorticoïdes et si réaction grave, d'hospitaliser le patient,*
- *de faire réaliser en cas d'une telle réaction (ou simplement de prurit) un bilan allergologique et de bien informer le patient de ses résultats et des PCI désormais contre-indiqués.*

Pour les patients, il convient d'informer le médecin des résultats de ce bilan. Il leur est par ailleurs demandé en cas d'éruption cutanée dans les suites d'une administration de PCI, de prurit (ou d'autres manifestations), de contacter immédiatement leur médecin.

ANSM. Produits de contraste iodés : rappel de la conduite à tenir face aux réactions cutanées d'hypersensibilité retardée. 16 juillet 2025.

H. Conclusions du PRAC sur le risque d'encéphalite avec les vaccins contre la varicelle

Le Comité de Pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a mené une évaluation des données concernant le risque d'encéphalite avec les vaccins contre la varicelle (Varilrix® et Varivax®) et a recommandé une mise à jour des informations sur ces vaccins (plus de détails sur les manifestations cliniques évocatrices d'encéphalite). Il doit par ailleurs être rappelé que ces vaccins sont contre-indiqués chez les personnes immuno-déprimées (vaccins viraux vivants atténués). Des précisions sur les manifestations liées aux encéphalites seront diffusées.

ANSM. Retour d'information sur le PRAC. Conclusion sur le risque d'encéphalite avec les vaccins contre la varicelle. 18/07/2025.

I. Rappels concernant des événements indésirables médicamenteux qui ne devraient jamais survenir (« never events »)

La Haute Autorité de Santé vient de diffuser un flash sécurité sur des « never events » à propos de 2 cas récents qui justifient un rappel des règles visant à en empêcher leur survenue (1).

L'un de ces cas concernait la colchicine prise par un patient en raison d'une péricardite aiguë. Deux semaines après une association à la clarithromycine pour suspicion d'infection à *Chlamydia*, douleurs abdominales diffuses, vomissements, asthénie intense, anorexie. Le bilan retrouve une rhabdomyolyse avec atteinte hépatique cytolytique et hémato-logique. Hospitalisation en réanimation. L'association colchicine-macrolides (sauf spiramycine) est formellement contre-indiquée.

Deux autres cas concernaient la lidocaïne. Pour l'un d'entre eux, en raison d'un arrêt cardio-respiratoire sur tachycardie ventriculaire, il est prescrit 100mg de Xylocard (lidocaïne) en IV. Nouvel arrêt cardiorespiratoire sur asystolie (qui sera heureusement rapidement récupérée). Le patient avait en fait reçu 500mg de lidocaïne (au lieu des 100 prescrits) car l'infirmière avait préparé 10ml de XYLOCARD® 50mg/ml au lieu de XYLOCAINE® 10mg/ml.

Il vient d'être rappelé par l'ANSM (2) que les flacons de 20ml contenant 1000mg de XYLOCARD 50mg/ml ne doivent jamais être dans un chariot d'urgence pour être administré en injection IV directe mais réservé à une utilisation en perfusion après dilution pour le traitement ou la prévention des récurrences de troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital en particulier à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

- (1) HAS. Recommander les bonnes pratiques. Evénements médicamenteux qui ne devraient jamais arriver (never events). Lidocaïne et colchicine en ligne de mire. Juillet 2025.
- (2) ANSM. Xylocard 20mg/ml, intraveineux solution injectable et Xylocard 50mg/ml solution injectable pour perfusion. Surdosage en cas d'erreurs médicamenteuses. Rappel des bonnes pratiques d'utilisation. 16/06/2025.

II – RÉPONSE AU COURRIER D'UN DE NOS LECTEURS (AINS ET GROSSESSE)

L'un de nos lecteurs nous a fait remarquer, à juste titre, une imprécision sur la partie I.A « AINS et grossesse » du VigipharmAmiens mai-juin 2025, dans lequel nous écrivions que la prise de tous les AINS n'était possible que sur prescription.

L'ibuprofène et l'acide salicylique, deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dérogent en fait à cette règle. Ils sont accessibles sans ordonnance en officine, mais pas en accès direct pour le patient. Autrement dit, ils ne peuvent pas être vendus en libre-service sans l'accompagnement d'un conseil pharmaceutique.

Cette réglementation, qui renforce l'importance du conseil du pharmacien lors de la dispensation, vise à garantir une utilisation sécurisée de ces médicaments. Elle permet notamment d'éviter les

risques liés à une mauvaise posologie, aux interactions médicamenteuses ou aux contre-indications, dont celles de leur prise à partir du 6ème mois de grossesse. La vigilance du pharmacien lors de la délivrance de ces deux AINS est donc essentielle. Celui-ci devra vérifier l'âge gestationnel et, en première intention, conseiller le paracétamol, transmettre des messages et des conseils visant à prévenir tout risque pour la santé à la fois de la maman et du fœtus.

A noter que l'ambiguïté existait dans le message de l'ANSM : « *Avant le sixième mois de grossesse, vous pouvez utiliser un AINS seulement si votre médecin vous l'a prescrit...* » puisqu'il n'était pas évoqué le cas de ces AINS.

III – RISQUE CONFIRMÉ (MAIS FAIBLE) DE MÉNINGIOME EN CAS DE PRISE PROLONGÉE DE DÉSOGESTREL

C'est la conclusion d'une étude (évoquée dans le numéro précédent de VigipharmAmiens) réalisée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui contient des informations sur l'ensemble des produits de santé faisant l'objet d'un remboursement pour plus de 99% des personnes résidant en France. Le risque de méningiome intracrânien a été étudié pour le désogestrel 75 µg, le lévonorgestrel 30 µg et le lévonorgestrel (50, 100 ou 150 µg) en association à de l'éthinylestradiol.

Entre 2020 et 2023, un méningiome ayant justifié un traitement chirurgical est survenu chez 8391 femmes (qui seront comparées à 83910 femmes "contrôle"). Le risque de méningiome n'était pas majoré en cas de traitement de durée limitée par désogestrel, mais été significativement augmenté en cas d'utilisation prolongée (5-7 ans) avec un odds ratio à 1,32 (IC 95%, 1,17 – 1,95) ou de plus de 7 ans (odds ratio alors à 2,09, IC 95%, 1,51-2,90). Le risque était également plus important en cas d'utilisation préalable d'un progestatif à risque (odds ratio 3,30). Le nombre estimé de cas de méningiome justifiant une prise en charge chirurgicale était en fait minime, 1 pour 67300 femmes traitées.

Avec le lévonorgestrel, il n'était pas mis en évidence de majoration du risque de méningiome (pris

seul ou associé à un oestrogène) quelle que soit la durée du traitement.

Au total, savoir évoquer ce risque pour les traitements de durée supérieure à 5 ans de désogestrel même si il est très faible.

Roland N. et al. Oral contraceptives with progestogens desogestrel or levonorgestrel and risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ* 2025; 389 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-083981> (11 June 2025) ; *BMJ* 2025;389:e083981.

IV – PREMIERS RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LE VACCIN CONTRE LE CHIKUNGUNYA (IXCHIQ)

Nous avons évoqué dans le numéro précédent du VigipharmAmiens le point réalisé au niveau de l'ANSM et des autorités sanitaires européennes sur la sécurité d'emploi de ce vaccin (virus vivant atténué monovalent injecté par voie intra-musculaire).

Les premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance réalisée à ce sujet par le CRPV de l'Hôpital Européen Georges Pompidou viennent d'être rapportés (1).

Entre les 7 mars et le 2 juin, 47 notifications d'effets indésirables imputables à ce vaccin ont été enregistrées dont 11 (23%) en France métropolitaine et 36 (77%) en zone endémique ou épidémique à la Réunion et en Martinique. Les cas concernaient surtout des personnes âgées de plus de 65 ans (d'où la contre-indication temporaire prise pour cette classe d'âge initialement au niveau européen et qui pourrait être levée selon le dernier retour d'information du PRAC, comité de pharmacovigilance de l'EMA (2)).

Les 26 cas non graves évalués dans cette enquête étaient surtout liés à une réactivité systémique au vaccin : céphalées, arthralgies, fièvre et myalgies. 18 cas étaient classés graves, survenus dans 14 cas chez des patients ayant des co-morbidités. Ces cas pour l'essentiel se présentaient sous la forme d'un tableau clinique dénommé « chikungunya-like » car correspondant aux manifestations cliniques des formes graves d'infections par le virus.

Trois patients sont décédés. Un lien avec la vaccination n'a pu être établi que dans un cas.

Parmi les effets indésirables enregistrés au niveau européen, ceux qui font l'objet d'investigations complémentaires sont :

- *des tableaux d'encéphalopathie,*
- *des chutes (pouvant correspondre à un malaise vagal pouvant être associé à une fièvre et/ou une encéphalopathie),*
- *un cas de micro-angiopathie thrombotique dont les premières manifestations sont apparues au 2^{ème} jour après la vaccination.*

Trois points sont plus particulièrement sous surveillance :

- *dégradation de la fonction rénale lors d'une fièvre post-vaccinale justifiant la correction d'éventuelles perturbations métaboliques ou hydroélectrolytiques,*
- *thrombopénie associée à un tableau « chikungunya-like »*
- *mésusage du fait d'une utilisation dans un contexte d'immunodépression (le vaccin est contre-indiqué chez les personnes immunodéficientes ou immunodéprimées, en raison de la nature virus vivant du vaccin).*

(1) ANSM. Chikungunya : nous publions les premiers résultats de l'enquête sur les effets indésirables du vaccin IxchIQ. 02/07/2025.

(2) ANSM. Retour d'information sur le PRAC. 18/07/2025.

VI - RÉDUIRE DOSE ET/OU DURÉE DES CORTICOÏDES INHALÉS POUR EN RÉDUIRE LES RISQUES

Deux études publiées très récemment illustrent l'intérêt, pour réduire au maximum le risque d'effets indésirables, de limiter dans la mesure du possible d'une part la dose, d'autre part la durée d'un traitement par corticoïdes inhalés pris au long cours pour améliorer la fonction respiratoire.

La première de ces études a été menée chez des patients **asthmatiques** pour lesquels une étude de cohorte rétrospective était menée sur des bases de

données au Royaume-Uni (1). Étaient comparés d'une part des patients adultes chez qui avait été introduit un tel traitement l'année précédant leur inclusion dans l'étude, d'autre part des patients chez qui ce traitement n'avait été démarré qu'après la fin de l'année d'observation. Étaient comparée l'incidence de survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC, troubles du rythme cardiaque, embolies pulmonaires...).

Il n'a pas été retrouvé de majoration de cette incidence pour les doses dites faibles de corticoïdes inhalés (correspondant à 200µg d'équivalent béclométasone/j). Les doses les plus importantes (intermédiaires ou fortes) étaient associées à une incidence plus forte des effets indésirables en particulier les doses supérieures à 600µg d'équivalent béclométasone/j. Les doses les plus faibles, si elles sont jugées efficaces comme traitement de fond de l'asthme doivent donc être privilégiées.

L'autre étude récente sur la tolérance de la prise au long cours de corticoïdes inhalés concerne leur utilisation chez les patients **atteints de BPCO** (2). Cette étude était menée à partir d'une base de données électroniques aux Etats-Unis (US DARTnet Practice Performance Registry). Etaient comparés

des patients âgés de plus de 45 ans traités par corticoïdes inhalés soit à long terme (plus de 24 mois) ou seulement sur une période de temps < 4 mois.

Chez ces patients, était évaluée la survenue de diabète, cataracte, pneumonie, ostéoporose ou fracture spontanée. Celle-ci était trouvée être 2 à 3 fois plus fréquente dans le groupe traité à long terme.

- (1) Bloom CI et al. Association of dose on inhaled corticosteroids and frequency of adverse events. Am. J. Res. Crit Care Med. 2025 ; 211 : 54-63. DOI: [10.1164/rccm.202402-03680C](https://doi.org/10.1164/rccm.202402-03680C).
- (2) Pace WD et al. Adverse outcomes associated with inhaled corticosteroid use in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Family Med 2025 ; 23 : 127-135. <https://doi.org/10.1370/afm.240030>

VII - EFFETS INDÉSIRABLES OCULAIRES DES AGONISTES GLP-1, NÉCESSITÉ D'EN SAVOIR PLUS

La neuropathie optique ischémique antérieure aigüe correspond à l'infarctissement de la papille optique. Elle peut être artéritique ou plus souvent non-artéritique avec pour symptôme une perte indolore aigüe de vision : neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA-A ou NOIA-NA)

Le rôle potentiel de différentes classes médicamenteuses semble exister pour les inhibiteurs de phosphodiesterase 5 ainsi que certains médicaments anti-hypertenseurs et l'amiodarone. Le rôle d'une hypoperfusion de la tête du nerf optique a été suggéré.

Depuis un an, les publications se sont multipliées pour mettre en avant le rôle possible du sémaglutide dans la survenue de NOIA-NA. Il s'agit de données épidémiologiques de grande envergure. L'une des premières (1) correspond à l'analyse des données recueillies systématiquement par des neuro-ophtalmologistes aux USA et portant sur plus de 710 patients présentant un diabète de type 2 ou un surpoids/obésité dont 194 étaient traités par sémaglutide et étaient comparés à 516 recevant des médicaments antidiabétiques non agonistes GLP-1. L'incidence de survenue de NOIA-NA était de 8,9% en cas de prise de sémaglutide contre 1,8% des patients contrôlés (sans introduction d'agonistes GLP-1).

Les études se sont ensuite multipliées (2,3) portant sur les données du système de pharmacovigilance de la FDA (FAERS) ainsi que sur la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase.

Dans ces études était rapportée une majoration du risque d'effets indésirables oculaires en général incluant la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (dite exsudative) sous agonistes GLP-1 versus inhibiteurs de DPP-4, de iSGLT2, de metformine... ainsi que versus d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'obésité comme l'orlistat. Dans ces études, il est mis en avant la nécessité, étant donné l'utilisation de plus importante de ce type de médicament, d'un renforcement de la pharmacovigilance et du suivi post-marketing.

- (1) Mathaway JT et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patient prescribed semaglutide. JAMA Ophthalmol 2024 ; 02141 :1-9.
- (2) Lakhami M et al. Association of glucagon-like peptide, receptor agonists with optic nerve and retinal adverse events : a population-based observational study across 180 countries. Am J Ophthalmol 16 mai 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.007>.
- (3) Massy M et al. Increased vision impairment reports linked to semaglutide : analysis of FDA adverse event data. BMC Medecine 2025 ; 23 : 203. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-0431.z>.

VIII -TRAITEMENT PAR “CAFTORS” (MODULATEURS DE CFTR) D’UNE MUCOVISCIDOSE ET GROSSESSE

Les modulateurs de CFTR (cystic fibrosist transmembrane conductance regulator) ou “caftors” sont les premiers traitements agissant sur les mécanismes physiopathologiques de la mucoviscidose.

Ils constituent une évolution majeure dans la prise en charge de cette pathologie avec une amélioration très significative de ses manifestations (respiratoires, digestives, oculaires,...) permettant une amélioration marquée de la qualité de vie des patients, ceci dès le plus jeune âge.

Les spécialités des “caftors” sont Kalydeco® (ivacaftor), Orkanbi® (ivacaftor + lumafactor), Symkevi® (ivacaftor + tézafactor) et surtout Kaftrio® (ETI, évacaftor + tézafactor + ivacaftor).

Du fait de l’efficacité de ces médicaments, le nombre de grossesses de femmes les recevant a nettement augmenté au cours de ces dernières années d’autant que, par ailleurs, ils améliorent la fertilité. Or, il a été bien montré qu’ils traversent la barrière placentaire.

Un groupe de travail de la Société Française de la Mucoviscidose auquel ont participé les CRPV représentés par Sophie GAUTIER de Lille a émis des recommandations basées sur l’analyse des données disponibles concernant le suivi pendant au moins 2 ans d’enfants exposés *in utero*.

Ces recommandations ont été publiées récemment (1). Il y est conclu qu’il n’y a aucune donnée permettant de conclure à un risque tératogène de ces médicaments. Par ailleurs, il est considéré que l’allaitement est possible pour les mères traitées à la condition que des tests de la fonction hépatique réalisés avant la sortie de la maternité soient normaux chez le nouveau-né (quelques cas d’anomalies de ceux-ci ayant été rapportés en cas de prise d’ETI pendant les grossesses).

De très rares cataractes ayant été par ailleurs rapportées, il est recommandé la réalisation d’un examen ophtalmologique à partir de 3 mois (avec examen à la lampe à fente pour dépister une opacité du

cristallin qui nécessiterait un arrêt de l’allaitement par la mère).

Parallèlement, ont été publiés les résultats en France de données qui ont pu être recueillies de façon prospective par le réseau des CRPV et du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) (2). Il s’agit du recueil des suites d’une exposition à un caftor pris par la mère (essentiellement ETI) pendant la grossesse avec des naissances entre 2018 et 2023 et un suivi des enfants pendant 2 ans.

58 grossesses ont été concernées par cette étude chez des femmes traitées pendant leur grossesse et qui ont poursuivi ensuite leur traitement. 53 d’entre elles ont donné naissance à des enfants vivants, 4 ont fait l’objet de fausses couches et 1 d’une interruption médicale de grossesse (foetus présentant une mucoviscidose). Plus de 93% des nouveaux-nés étaient normaux en terme d’âge gestationnel, poids de naissance,...). Seulement, 2 cas de malformations congénitales majeures étaient observés : un cas d’acrânie-anencéphalie et un de communication inter-auriculaire.

L’examen ophtalmologique à 3 mois était dans tous les cas normal (pas de cataracte). Cette étude avec suivi prospectif, à l’heure actuelle la plus importante, reste cependant limitée mais elle ne permet pas de conclure à un taux de malformations supérieure à celui de la population générale. Il convient, de plus, de prendre en compte le fait que l’arrêt du traitement par caftors chez la femme enceinte risque d’être à l’origine d’une dégradation marquée de son état de santé.

- (1) Reix P. et al. Preliminary proposals for the follow-up of infants born to mothers with cystic fibrosis treated with CFTR modulators during the first two years of life. Arch Pediatric. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2025.03.05>
- (2) Gautier S; et al. Pregnancy and neonatal outcome following in utero exposure to CFTR modulators : A multicentre prospective case series. J. Clin. Fibrosis 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2025.06.001>.

IX - L'OBLIGATION DE DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX ÉTENDUE A LA PROFESSION INFIRMIÈRE

Il s'agit d'une évolution réglementaire datant de 2023 qui n'avait pas été médiatisée. Depuis le 8 août 2023, l'article R5121-161 du code de la santé publique est devenu (1) :

« Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme, le pharmacien ou l'infirmier déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance. (...) »

Ainsi la profession d'infirmière est maintenant soumise à l'obligation de déclaration des effets indésirables médicamenteux (EIM).

Historiquement, cette obligation de déclaration des EIM *inattendus ou toxiques* a été introduite en 1984 (2) et concernait les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes pour les médicaments qu'ils avaient prescrits.

Le texte réglementaire a été modifié en 1995 (3), élargissant l'obligation à tous les EIM graves ou inattendus, constatés par les professions suscitées qu'elles l'aient ou non prescrit ; ainsi qu'aux effets liés aux médicaments délivrés par le pharmacien.

Puis en 2012 (4), l'obligation a été étendue à l'ensemble des EIM avec également disparition pour les pharmaciens de la notion de délivrance.

Enfin en 2023(5), la mention de la profession infirmière est ajoutée.

- (1) [Article R5121-161](#) du CSP.
- (2) Décret n° 84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'article L. 605 du code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance.
- (3) Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)
- (4) Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance
- (5) Décret n° 2023-736 du 8 août 2023 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers et des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques

ATORVASTATINE**(Tahor®,...)****Pancréatite aiguë**

Cas rapporté chez un patient âgé de 48 ans après instauration d'un traitement par atorvastatine (40mg/j). Apparition de douleurs épigastriques qui se sont aggravées progressivement et se sont associées à des nausées, vomissements, sueurs nocturnes, justifiant son hospitalisation. Mise en évidence de taux très élevés d'amylase et de lipase. Pas d'antécédents de consommation d'alcool ou de tabagisme, ni d'hypertriglycémie. A l'échographie, absence de lithiase biliaire. Diminution significative des enzymes pancréatiques dans les 2 jours après arrêt du traitement par atorvastatine, réhydratation et traitement symptomatique antiémétique. Disparition rapide de la symptomatologie. Cas très rarement rapportés avec l'atorvastatine mais également aussi avec la simvastatine et la pravastatine.

Alshammari F et al. Atorvastatin-Associated Acute Pancreatitis: A Case Report. Am J Case Rep [Internet]. 31 mars 2025 [cité 10 juil 2025];26. Disponible sur: <https://www.amjcase-rep.com/abstract/index/idArt/945772> DOI:10.12659/ajcr.945772

CARBAMAZEPINE**(Tégréto®,...)****Pancréatite aiguë, DRESS**

Cas rapporté chez un patient d'une soixantaine d'années traité depuis 3 semaines pour une névralgie du trijumeau.

Fièvre, nausées, inconfort abdominal. Bilan biologique mettant en évidence une hyperéosinophilie, une augmentation des taux de C-reactive protein, d'amylase et lipase. Au scanner abdominal: hypertrophie pancréatique sans aspect de nécrose. Biopsie cutanée: spongieuse focale avec infiltrats lymphocytaires périvasculaires au niveau du derme. Arrêt de la carbamazépine, réhydratation et corticothérapie. Evolution favorable avec résolution de l'ensemble des symptômes qui ne sont pas réapparus sur un suivi de 3 ans.

Ito Y et al. Carbamazepine-induced acute pancreatitis: rare manifestation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. BMJ Case Rep. juin 2025;18(6):e266766. DOI:10.1136/bcr-2025-266766

CEFIXIME**(Oroken®,...)****Pustulose exanthématique aiguë généralisée**

PEAG rapportée chez une enfant recevant cette céphalosporine de 3ème génération per os administrée à une dose élevée de 10mg/kg/j prescrite en raison de fièvre, toux et rhume. Eruption au niveau du visage dans les 24 heures puis propagation, caractérisée par une base érythémateuse avec de multiples pustules. Arrêt du traitement et instauration d'un traitement par corticothérapie orale et antihistaminique. Evolution favorable dans les 48 heures avec disparition de

l'éruption associée à une desquamation.

Pande V et al. Acute generalised exanthematous pustulosis in a child. BMJ Case Rep. févr 2025;18(2):e258720. DOI:10.1136/bcr-2023-258720

CEFTRIAXONE (Rocéphine®,...)**Pancréatite aiguë sur pseudolithiase biliaire**

Trois jours après la fin d'un traitement par ceftriaxone à une dose relativement élevée chez une femme de 73 ans lors de la prise en charge d'une suspicion d'infection bactérienne, survenue de douleurs abdominales, vomissements. Elévation marquée de l'amylasémie. Au scanner, aspect de boue biliaire dans une vésicule dilatée avec cholédoque élargi, augmentation de la taille du pancréas. Effet indésirable connu plus fréquent dans la population pédiatrique, survenant habituellement pendant le traitement (dans de très rares cas après la fin de celui-ci).

Nakazuru S et al. Acute pancreatitis caused by ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in an older patient: A case report and literature review. Radiology Case Reports. août 2025;20(8):3977-3981. DOI:10.1016/j.radcr.2025.04.124

FLUOXETINE (Prozac®,...)**Crises convulsives**

Patient âgé de 19 ans qui a avalé 2000mg de fluoxétine dans un

but suicidaire. Survenue lors de la prise en charge à l'hôpital en raison de cette prise très importante de fluoxétine d'un épisode de convulsions tonico-cloniques généralisées de 90 secondes. Episode qui ne se renouvellera pas. Quelques rares cas de crises convulsives associées à un surdosage de fluoxétine dans la littérature, le plus souvent chez des patients ayant des antécédents de troubles neurologiques, ce qui n'était pas le cas dans cette observation.

Allen MA. Fluoxetine-induced Seizure: A Case Report and Review of Litterature. Innovations in Clinical Neuroscience. janv 2024;(21):22-24.

GABAPENTINE (Neurontin®,...)

Troubles cognitifs

Mise en évidence d'une majoration du risque de démence (+ 29%) et de troubles cognitifs (+ 85%) en cas de prise de gabapentine selon une étude menée à partir d'une base de données sur les prescriptions aux USA (TriNetX) entre 2004 et 2024 en cas de traitement avec un nombre de 6 ou plus de prescriptions de gabapentine pour douleurs lombaires par rapport à la non-prescription chez ce type de patients.

Eghrari NB et al. Risk of dementia following gabapentin prescription in chronic low back pain patients. Reg Anesth Pain Med. 10 juil 2025;rapm-2025-106577.

DOI:10.1136/rapm-2025-106577

PEMBROLIZUMAB

(Keytruda®)

Ulcération conjonctivale

Chez une patiente âgée de 57 ans sans antécédent ophtalmologique recevant cet anticorps anti-PD1 pour un cancer du sein triple négatif. Après 9 cycles de traitement, troubles oculaires avec rougeur conjonctivale. Histologiquement, troubles inflammatoires avec infiltration lymphocytaire et à éosinophiles. Traitement chirurgical et corticothérapie. Mécanisme immunologique vraisemblable lié au mécanisme d'action des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité que sont les anti-PD1.

Kuhar B. Association of Conjunctival Ulceration with Pembrolizumab. JAMA Ophthalmology. janv 2024;(142):389-391.

VORICONAZOLE

(Vfend®,...)

Hépatique cholestatique

Cas d'un patient âgé d'une cinquantaine d'années traité par voriconazole par voie orale (200mg 2x/jour) pour une aspergillose invasive. Avant mise en route de l'antifongique, bilan biologique sans anomalie significative, en particulier de la fonction hépatique. Deux jours après le début du traitement par voriconazole, élévation constatée dans un bilan systématique, des phosphatases alcalines, des gamma-GT et des transaminases. Deux jours plus tard, majoration nette du taux des enzymes hépatiques avec hyper bilirubinémie. Des taux de voriconazole mesurés avant la prise médicamenteuse correspondait à des taux résiduels excessifs. Normalisation rapide de ceux-ci après arrêt du traite-

ment. Prise ensuite de posaconazole permettant la guérison de l'aspergillose sans modification du bilan hépatique.

Gupta M et al. Voriconazole-induced cholestatic hepatotoxicity in fungal pneumonia. BMJ Case Rep. avr 2025;18(4):e264664.

DOI:10.1136/bcr-2024-264664