

# 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 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Hyperéosinophilie sous Infiximab, à propos d'un cas
- » Erreurs médicamenteuses : attention au respect des formulations galéniques !
- » Ostéopénie sous méthotrexate
- » Avec les antithyroïdiens de synthèse (ATS), une contraception efficace est indispensable !



- » Cécité bilatérale brutale sous quinine à dose thérapeutique : attention au surdosage lors d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) !

### 08 LE POINT SUR

- » Cannabis : attention aux interactions médicamenteuses

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

# ÉDITO

Pr Joëlle MICALLEF

## Vous

le réclamez. Il est arrivé. Vous voulez vivre, revivre ou simplement comprendre le métier des pharmaciens des centres régionaux de pharmacovigilance durant la pandémie COVID19 et le déploiement de la vaccination antiCOVID19, c'est désormais possible via un article dans THERAPIES dans sa version française et également anglaise (<https://www.em-consulte.com/article/1576988/pharmacovigilance-des-medicaments-et-des-vaccins-c>).

Pourquoi se donner autant de peines alors que tout est dit ou presque sur les réseaux sociaux... Tout est justement dans le presque. Il n'y a qu'à rappeler la place actuellement prise par les influenceurs (patients ou non) de Tik Tok sur n'importe quel produit... médicaments compris ! Peu importe qui parle, peu importe les conditions d'indépendance de ces interlocuteurs vis-à-vis des industriels. Comme l'illustre la saga actuelle avec les agonistes du récepteur glucose-like peptide 1 et sa promotion par influenceurs et autres dans l'obésité ou le surpoids ? Ce médicament

n'a pourtant l'AMM que pour ses effets dans le diabète de type 2 et l'obésité morbide fait aujourd'hui l'objet en France d'une procédure d'accès précoce. Après l'histoire du benfluorex et les conséquences dramatiques de son détournement, après le retrait du marché du rimonabant en raison de son risque de dépression supérieur à son bénéfice sur le surpoids, il ne faudrait pas qu'une nouvelle histoire s'écrive, dans l'amnésie des erreurs du passé et de l'illusion pharmacologique comme solution miracle dans l'obésité, qui plus est en dehors de tout cadre médical.

Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique :

<https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1730-m%C3%A9susage-des-agonistes-des-r%C3%A9cepteurs-au-glp-1-en-tant-que-produit-amaigrissant>

## **Pharmacovigilance** 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 :**

Gwladys Becuwe, Nouha Ben-Othman,  
Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici,  
Elliot Ewig, Jennifer Lieto, Fanny Rocher,  
Delphine Viard.

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

Delphine Laugier, Marine Laeng,  
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 CCo, 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**





## Hyperéosinophilie sous Infliximab, à propos d'un cas

Nous rapportons le cas d'un patient de 30 ans traité pour une maladie de Behçet par infliximab (Remicade®) depuis 10 mois (5mg/kg à S0, S2, S6 puis une fois par mois). Ce patient présentait des numérations formules sanguines normales jusqu'en septembre 2021. A 3 semaines de la 4<sup>ème</sup> cure, il présente une hyperéosinophilie asymptomatique. Cette hyperéosinophilie était ensuite retrouvée 3 à 4 semaines après chaque administration d'infliximab avec des taux compris entre 1.02 et 1.36 Giga/l. Une diminution du taux d'éosinophiles a été constatée lors des bilans effectués entre les administrations. L'ensemble du bilan étiologique (parasitose, infectieux, allergie, auto-immun) était négatif.

### Notre commentaire :

La survenue d'hyperéosinophilies n'est pas mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des différentes spécialités d'anti-TNF- $\alpha$ . Plus de 400 cas sont rapportés dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®) avec les différents anti-TNF- $\alpha$  (dont 200 avec l'adalimumab).

En parallèle de cas de DRESS, de fasciites à éosinophiles ou de prurigo, plusieurs cas d'hyperéosinophilies isolées survenant dans le cadre de traitement par anti-TNF- $\alpha$  sont retrouvés dans la littérature. Il semble s'agir d'un effet de classe, la persistance de l'hyperéosinophilie étant rapportée dans plusieurs cas lors du switch pour un autre anti-TNF- $\alpha$ . Ces cas sont rapportés lors de traitements pour des indications diverses (PR, psoriasis, MICI), avec des bilans étiologiques (parasitologique notamment) négatifs, l'hyperéosinophilie survenant dans un délai moyen de 2 à 3 mois après l'instauration du traitement. On note dans un des cas de la littérature, le même caractère fluctuant que dans le cas qui nous a été rapporté. Dans une étude par Sargin et al., 75 patients traités par anti-TNF- $\alpha$  pour une

spondylarthrite ankylosante (dont 15 sous adalimumab) ont été suivis concernant les variations des taux d'éosinophiles. Le taux d'éosinophiles était statistiquement plus élevé après 6 mois de traitement par anti-TNF- $\alpha$  par rapport aux taux d'éosinophiles avant traitement. Une autre étude menée par Akdogan et al. sur 200 patients traités pour psoriasis retrouve une augmentation des éosinophiles dès le 3<sup>ème</sup> mois de traitement par anti-TNF- $\alpha$ . Les hypothèses physiopathologiques évoquées concernant la survenue d'hyperéosinophilies sous anti-TNF- $\alpha$  sont une activation de la voie Th2 en raison de la suppression de Th1 (déplacement du phénotype Th1 vers Th2 par inhibition du TNF- $\alpha$ ). Les anti-TNF- $\alpha$ , en particulier l'adalimumab, pourraient également influencer l'apoptose des éosinophiles.

### Au total

Des hyperéosinophilies sont décrites dans le cadre de traitements par anti-TNF- $\alpha$ . Si ces hyperéosinophilies isolées ne sont souvent pas cliniquement détectables, elles peuvent potentiellement entraîner de graves lésions organiques causées par la libération de protéines granulaires toxiques. Cela doit être pris en compte en cas d'hyperéosinophilie persistante lors de traitements par anti-TNF- $\alpha$ .

#### Références bibliographiques :

- Vester K et al. Transient blood eosinophilia during treatment with Adalimumab. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 26: 924-925, No.7, Jul 2012.
- Chiriac A et al. Eosinophilia—A rare possible adverse reaction during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for psoriasis. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):110-3.
- Sargin G et al. The relationship between blood eosinophil count and disease activity in ankylosing spondylitis patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors. Saudi Pharm J. 2018 Nov;26(7):943-946.
- Akdogan N et al. Long-term effects of biologic therapies on peripheral blood eosinophils in patients with psoriasis: a 3-year single-center study. J Dermatolog Treat. 2020 Nov;31(7):702-706.
- Simon HU et al. Anti-apoptotic signals of granulocytemacrophage colony-stimulating factor are transduced via Jak2 tyrosine kinase in eosinophils. Eur J Immunol. 1997;27:3536-9.





## Erreurs médicamenteuses : attention au respect des formulations galéniques !

Il nous a été rapporté le cas d'une patiente de 74 ans, suivie pour une maladie de Parkinson, et débutant un traitement par Sinemet® (levodopa/carbidopa) 100/10 mg prescrit à la posologie de ½ comprimé 3 fois par jour. Dans les suites, la patiente va présenter plusieurs épisodes de tachycardie, sensations vertigineuses et malaise, survenant généralement après le repas, moment auquel elle prend le Sinemet®. Devant la répétition de ces épisodes, la patiente consulte la notice du Sinemet® 100/10 mg et constate qu'il est indiqué que la barre de cassure du comprimé permet seulement de le briser plus facilement afin d'en faciliter la prise et non pas de le diviser en doses égales. Il est également indiqué qu'en cas de nécessité de doses à 50/5 mg, il convient d'utiliser une formulation commercialisée de lévodopa/carbidopa 100 mg/10 mg en comprimés sécables. Inquiète, la patiente arrête alors son traitement dans l'attente d'un rendez-vous avec son neurologue. Dans les suites, elle bénéficiera d'une nouvelle prescription de levodopa/carbidopa 100/10 mg à la même posologie, et précisant la nécessité d'une spécialité sécable.

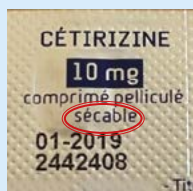
### Notre commentaire :

Le non-respect d'une forme galénique expose le patient à un risque de surdosage ou de sous dosage médicamenteux. En effet, la répartition du principe actif dans une forme galénique non sécable n'est pas nécessairement homogène. Concernant les comprimés, seuls ceux comportant la mention « comprimés sécables » (conditionnement et notice) peuvent être coupés pour réaliser des demi-doses. Il ne faut surtout pas se fier à la présence d'une barre de cassure sur le comprimé dont la fonction peut uniquement être de faciliter la prise du comprimé en

le coupant en deux parties, notamment en cas de troubles de la déglutition et/ou de gros comprimé. Il convient donc de bien faire la différence entre une barre de confort et une barre de sécabilité (Tableau I). Les autres formulations galéniques sont concernées, notamment les suppositoires qui ne doivent pas être coupés sauf mention contraire (Ex : Doliprane 100 mg suppos sécables), ou encore les ovules et les patchs. En cas de doute, il convient de se référer au résumé des caractéristiques du produit ou de contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance.

#### Barre de sécabilité

- Comprimé sécable
- comprimé = demi dose



#### Barre de confort

- Comprimé non sécable
- ½ comprimé ≠ demi dose
- Facilite la prise en deux fois (pathologie à risque de troubles de la déglutition, gros comprimé...)



Tableau I : Barre de sécabilité versus barre de confort





## Ostéopénie sous méthotrexate

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 80 ans, atteinte de polyarthrite rhumatoïde qui est traitée depuis trois ans par corticothérapie 3 mg/jour, méthotrexate (Metoject®) 22.5 mg/semaine et abatacept (Orencia®) 125 mg/semaine.

La patiente est reçue en consultation de suivi et rapporte la survenue de douleurs au pied gauche avec gonflement. Une IRM est effectuée et retrouve une fracture calcanéenne. Deux mois plus tard, une nouvelle IRM objective une deuxième fracture, cette fois-ci métaphysaire distale au niveau du tibia gauche. Le rôle du méthotrexate est suspecté, motivant son arrêt. Suite à l'arrêt du traitement, la patiente s'améliore. Une ostéodensitométrie retrouve un T Score au rachis à +0.1, au col à -1.4 et à la hanche à -2.2.

### Notre commentaire :

L'ostéoporose est un effet bien rapporté dans les mentions légales des spécialités contenant du méthotrexate. Il s'agit d'un effet rare survenant chez des patients présentant un terrain favorisant et recevant souvent une corticothérapie en co-traitement.

Dans les bases de données de pharmacovigilance plus de 400 cas d'ostéoporoses sous méthotrexate sont retrouvés.

Une revue systématique de la littérature rapporte 30 cas d'ostéopénie sous méthotrexate (faible dose). Le traitement par méthotrexate était utilisé en moyenne depuis 7 ans [+/- 4.8 ans]. Tous les cas présentaient des fractures touchant les membres inférieurs (fracture tibiale distale, tibiale proximale et fracture des métatarses). La prise en charge globale a consisté en un arrêt du méthotrexate et ajout de traitement de support. L'évolution rapportée est favorable après plusieurs mois d'arrêt de traitement.

Le méthotrexate induirait l'expression d'une protéine transmembranaire nommée Notch2. Cette protéine agit sur l'ostéoclastogenèse en augmentant la densité d'ostéoclastes sur les surfaces trabéculaires et donc la résorption osseuse.

De plus, l'activation de cette protéine diminuerait de façon analogue la différenciation ostéoblastique et favoriserait la différenciation adipogénique par action sur les récepteurs PPAR $\gamma$  et Wnt/ $\beta$ -caténine. Il en résulterait une réduction de l'ostéogénèse et une accumulation de graisse dans la cavité médullaire.

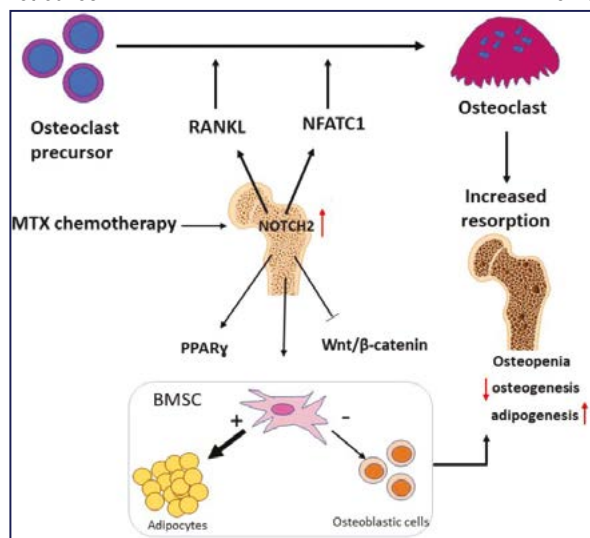


Figure 1 : Rôle de l'augmentation de Notch2, induite par le méthotrexate

Au total, le méthotrexate pris au long cours est à ajouter parmi les étiologies pouvant affecter l'intégrité de la trame osseuse, déjà nombreuses chez ces patients.

#### Références bibliographiques :

Robin F, Cadiou S, Albert JD, Bart G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Methotrexate osteopathy: five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2021 Feb;32(2):225-232. doi: 10.1007/s00198-020-05664-x. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128074. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-020-05664-x>  
 Peymanfar Y, Su YW, Xian CJ. Notch2 Blockade Mitigates Methotrexate Chemotherapy-Induced Bone Loss and Marrow Adiposity. *Cells.* 2022 May 2;11(9):1521. doi: 10.3390/cells11091521. PMID: 35563828; PMCID: PMC9103078. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9103078/>



## Avec les antithyroïdiens de synthèse (ATS), une contraception efficace est indispensable !

Une maladie de Basedow est diagnostiquée chez une femme âgée de 39 ans. On note uniquement dans ses antécédents personnels un syndrome des ovaires polykystiques et une grossesse avec prématurité à 35 ans. Un traitement par carbimazole est instauré à la posologie de 60 mg/jour. En dehors de l'antithyroïdien de synthèse, aucun autre traitement médicamenteux n'a été instauré.

Lors de son suivi médical, une grossesse évolutive est découverte tardivement.

L'enfant a été exposé in utero du début de la grossesse jusqu'à 22 semaines d'aménorrhée au carbimazole à la posologie maximale.

A la naissance, l'enfant présente un syndrome poly malformatif avec atrésie de l'œsophage de type 3 et une trachéomalacie. Depuis, il est hospitalisé chaque mois pour exacerbation respiratoire.

### Notre commentaire :



Le risque malformatif sous antithyroïdien de synthèse est bien décrit. Les embryopathies induites par les ATS de la classe des imidazoles (carbimazole et methimazole), au cours du premier trimestre de la grossesse sont plus fréquentes et plus graves que lors d'une exposition aux ATS de la classe des thiouraciles (propylthiouracile).

L'atrésie des choanes et/ou de l'œsophage sont des malformations congénitales observées en particulier lors d'exposition aux ATS imidazolés pour des âges gestationnels variant de la 6ème à la 10ème semaine de grossesse (période d'organogénèse des voies digestives et aériennes) Figure 1





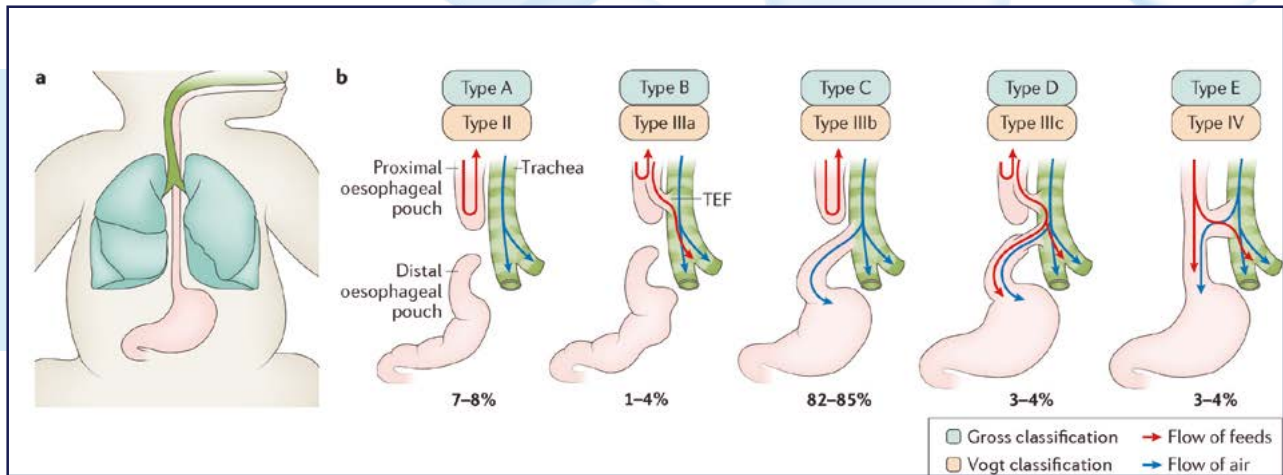


Figure 1 : L'anatomie normale de l'œsophage dans laquelle l'œsophage et la trachée sont anatomiquement distincts et la classification des atrésies de l'œsophage. D'après Van Lennep, M., Singendonk, M.M.J., Dall'Oglio, L. et al. Oesophageal atresia. Nat Rev Dis Primers 5, 26 (2019)

Pour prévenir ces risques, en cas de désir de grossesse, les recommandations européennes et américaines préconisent :

**1** Une interruption du traitement par ATS (quelle que soit la classe) de la 6<sup>ème</sup> à la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse, si l'état de santé le permet.

**2** De privilégier la prescription de propylthiouracile lorsqu'un ATS est nécessaire avant/pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

**3** De relayer le propylthiouracile pour un ATS imidazole après 16 semaines de grossesse afin d'éviter le risque d'hépatotoxicité sévère décrit aux 2<sup>ème</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Il est à noter que la patiente concernée par ce cas, rapporte une seule grossesse spontanée en l'absence de contraception depuis plus de 11 ans, ces antécédents gynécologiques ont dû rassurer à tort le prescripteur.

Ainsi, Il est essentiel de rappeler que toutes les femmes en âge de procréer et ce quelle que soit leur difficulté à concevoir doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de leur traitement par ATS

Références bibliographiques :

Laurberg, P., & Andersen, S. L. (2014). THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk?, *European Journal of Endocrinology*, 171(1), R13-R20.

Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K and Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* (2018) 7: 167-86

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH and Mandel SJ. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* (2017) 27: 315-89



## Cécité bilatérale brutale sous quinine à dose thérapeutique : attention au surdosage lors d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) !

Une parasitémie positive à *P.falciparum* est retrouvée chez une patiente fébrile revenant d'un séjour aux Comores sans chimioprophylaxie antipalustre. Devant la présence de vomissements importants et d'une IRA (DFG à 29 ml/min), un traitement par quinine IV à 7,3 mg/kg toutes les 8h (soit 1,5 g/24h) est mis en place sans dose de charge. Dès le début du traitement, elle présente des acouphènes, puis une cécité brutale au bout de 2 jours. La perfusion de quinine est suspendue. L'examen ophtalmologique retrouve une mydriase aréflexique bilatérale et un œdème des couches internes de la rétine faisant évoquer un vasospasme de l'artère centrale de la rétine. L'imagerie cérébrale élimine une atteinte neurologique centrale. La quininémie est élevée à 20,3 mg/l (concentration résiduelle attendue : 7-13 mg/l), mais le résultat est difficilement interprétable devant un prélèvement trop précoce. La récupération de l'acuité visuelle sera spontanée et totale dès le lendemain.

### Notre commentaire :

La quinine est un antipaludéen utilisé dans le traitement de l'accès palustre voire pernicleux. La dose journalière recommandée est de 8 mg/kg toutes les 8 heures avec ou sans dose de charge.

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités de quinine, la posologie doit être diminuée de 30 à 50 % chez l'insuffisant rénal sans précision sur le degré de l'atteinte rénale. Certains auteurs préconisent une réduction de posologie au 3<sup>ème</sup> jour du traitement avec une adaptation en fonction de la quininémie. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la quinine est un outil important pour prévenir tout risque de surdosage, notamment chez l'insuffisant rénal, car son index thérapeutique est étroit et sa concentration plasmatique subit de fortes variabilités inter et intra-individuelles. Le seuil de toxicité de la quininémie semble être établi à 20 mg/l avec des premiers signes de toxicité à partir de 15 mg/l. Les premiers signes de surdosage sont l'hypoglycémie et les signes de « cinchonisme » : céphalées, nausées, acouphènes, vertiges, troubles de la vision et de l'audition.

La toxicité oculaire peut mener à une cécité parfois irréversible. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé, mais il pourrait être lié à un vasospasme et/ou à une neurotoxicité directe par antagonisme de l'acétylcholine. Il n'existe aucun antidote de la quinine. Certaines études montrent l'intérêt des vasodilatateurs IV, tels que la nimodipine, dans la récupération de la vision.

L'intoxication à la quinine est rare par voie IV car elle survient généralement dans un contexte d'autolyse per os. De plus, les autres antipaludéens de synthèse ont supplanté la quinine comme traitement de référence rendant son utilisation de plus en plus rare. Dans son avis publié en février 2023, le Haut Conseil de Santé Publique recommande l'utilisation de la quinine uniquement lorsque l'artésunate n'est pas immédiatement disponible et doit être relayée dans les 24 premières heures. Aucune adaptation de posologie n'est préconisée en cas d'insuffisance rénale lors d'un traitement par artésunate.

Ce cas questionne sur la survenue possible de signes de surdosage sous quinine à dose thérapeutique. En cas de traitement par quinine IV, la prudence est de mise et le STP de la quinine est nécessaire notamment en cas d'IRA pour prévenir toute toxicité.

#### Références bibliographiques :

Résumé des Caractéristiques du Produit Quinine RENAUDIN® 245 mg/ml, solution injectable pour perfusion IV

Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) : Avis relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant. Février 2023.

C. Duvic et al. Insuffisance rénale aiguë lors d'un accès palustre grave : Physiopathologie et prise en charge thérapeutique : A propos de 2 observations. Med. Trop. 2000.

A.F. Marill et al. Amaurose bilatérale aiguë par surdosage accidentel en quinine : intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare. Journal français d'ophtalmologie (2014) 37, 429–43







# Cannabis : attention aux interactions médicamenteuses

Depuis mars 2021, l'utilisation du cannabis médical est en cours d'expérimentation dans certaines situations cliniques non soulagées par d'autres stratégies thérapeutiques. Les médicaments à base de cannabis se trouvent sous forme d'huile ou de fleurs séchées et possèdent des teneurs variables en cannabidiol (CBD) et en tetrahydrocannabinol (THC).

Parallèlement, depuis quelques années, la vente de produits dérivés à base de cannabis augmente considérablement en magasins spécialisés. Ces produits sont disponibles sous plusieurs formes :

huiles, gélules, tisanes, et même fleurs séchées. Ils sont proposés comme ayant des vertus dans l'anxiété, les troubles du sommeil ou les douleurs et ne doivent pas dépasser un taux de THC de plus de 0,3%.

Cependant, l'usage du cannabis n'est pas dépourvu d'effets indésirables, comme toute molécule exogène. De plus, le cannabis doit être manipulé avec précautions en cas d'association avec certains traitements. En effet, le CBD est un substrat mais aussi un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 pouvant mener à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Etant donné son utilisation croissante, nous vous proposons une liste des principales interactions médicamenteuses avec le cannabis, à ne pas méconnaître. Attention, cette liste n'est pas exhaustive.

Associations au cannabis	Risques	Conduite à tenir
Inhibiteurs du CYP P450 : antifongiques azolés macrolides inhibiteurs de protéases inhibiteurs calciques antidépresseurs	Augmentation des concentrations en CBD et en THC	Adaptation de la posologie en cannabis à l'introduction et à l'arrêt de l'autre traitement
Inducteurs du CYP P450 : antiépileptiques rifampicine millepertuis	Diminution des concentrations en CBD et en THC avec diminution de l'efficacité médicamenteuse	Association à éviter ou adaptation de la posologie en cannabis notamment à l'arrêt de l'autre substance
Psychotropes : hypnotiques clobazam alcool	Additivité d'effets avec risque d'effets déprimeurs du système nerveux central	Association à éviter ou adaptations posologiques
Médicaments hépatotoxiques : notamment valproate de sodium	Augmentation du risque d'hépatotoxicité	Surveiller le bilan hépatique. En cas d'hépatotoxicité, adapter les posologies ou suspendre les traitements
Substrats du CYP P450 : phénytoïne warfarine et autres AVK stiripentol	Augmentation des concentrations en médicaments substrats	Ajustements posologiques et/ou suivi thérapeutique pharmacologique
Médicaments anticancéreux : peuvent être substrats ou inhibiteurs du CYP P450	Perturbation des concentrations en anticancéreux exposant à un échec thérapeutique ou à un risque toxique	Ajustements posologiques et/ou suivi thérapeutique pharmacologique
Médicaments vasoactifs : β-bloquants	Additivité d'effets avec risque d'effets cardio et cérébro-vasculaires	Association à éviter, surveillance des effets cardio et cérébro-vasculaires
Médicaments immunosuppresseurs : tacrolimus everolimus	Augmentation des concentrations et des effets immunosuppresseurs	Ajustements posologiques et/ou suivi thérapeutique pharmacologique

Références bibliographiques :

Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation | ameli.fr | Assuré

Pharmacologie du Cannabidiol : Points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme Note rédigée par l'Association Française des centres d'Addictovigilance : Pr Joëlle MICALLEF, Dr Anne BATISSE, Dr Bruno REVOL, décembre 2021 pharmacologie\_cbd\_vf\_-\_dec\_2021\_0.pdf (drogues.gouv.fr)

Graham M, Martin JH, Lucas CJ, Murnion B, Schneider J. Cannabidiol drug interaction considerations for prescribers and pharmacists. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022 Dec;15(12):1383-1397. doi: 10.1080/17512433.2022.2142114. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36317739.https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2022.2142114



# INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



## Baricitinib (Olumiant®) : alignement des recommandations posologiques avec les autres antiJAK

L'EMA recommande une dose plus faible de baricitinib pour les patients présentant des facteurs de risque de caillots sanguins, d'évènements cardiovasculaires et de cancer. Cela fait suite aux recommandations déjà émises en novembre 2022 pour baricitinib et les autres inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) : Xeljanz® (tofacitinib), Rinvoq® (upadacitinib), Jyseleca® (filgotinib), Cibinqo® (abrocitinib). Ces recommandations visent à réduire le risque d'effets secondaires graves associés aux inhibiteurs de JAK, quand ces médicaments sont utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2023-9-12-janvier>

## Antarène Codéine® (codéine-ibuprofène) : toxicité rénale et intestinale

Dans des situations de prises prolongées à des doses supérieures aux doses recommandées, l'association codéine-ibuprofène peut être responsable d'une insuffisance rénale, d'une hypokaliémie sévère, d'une acidose tubulaire rénale, de perforations et hémorragies gastro-intestinales, d'une anémie sévère. Les autorités de tutelles recommandent aux professionnels de santé d'informer les patients sur ces risques de complications et leur nature, ainsi que le risque et les signes évocateurs d'abus et de dépendance.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/codeine-ibuprofene-antarene-codeine-risque-datteintes-renales-gastro-intestinales-et-metaboliques-graves-devolution-parfois-fatale-en-cas-dabus-et-de-dependance-a-lantarene-codeine>

## Les stérilets contenant le plus d'hormone présenteraient davantage de risque de troubles dépressifs

Les résultats de cette étude épidémiologique, menée sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie (SNDS) montrent que les femmes porteuses d'un dispositif intra-utérin (DIU) avec un dosage plus élevé en lévonorgestrel (52 mg) ont un risque très légèrement augmenté d'utilisation d'antidépresseurs dans les deux années suivant la pose du DIU par rapport à un DIU moins dosé en progestatif. En revanche, l'étude n'a pas montré d'augmentation du recours aux anxiolytiques ou hypnotiques. Cette étude est la première à montrer un risque de troubles dépressifs dépendant de la dose de lévonorgestrel contenue dans le DIU. Ce risque est néanmoins faible et reste à préciser.



<https://ansm.sante.fr/actualites/les-sterilets-contenant-le-plus-dhormone-presenteraient-davantage-de-risque-de-troubles-depressifs>

## Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque

Des études épidémiologiques ont démontré un risque de méningiome, pour trois progestatifs (Androcur®, Lutényl®, Lutéran® et génériques). Des cas de méningiomes avec d'autres progestatifs ont été observés. Ceux rapportés avec la médrogestone (Colprone®) et la progestérone à 100 mg et 200 mg (Utrogestan® et génériques), sont suggestifs d'un rôle de ces médicaments compte tenu de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

Les autorités de tutelle estiment qu'un effet de « classe » des progestatifs sur le risque de méningiomes ne peut être exclu et a établi des premières recommandations afin de limiter ce risque dans l'attente d'études épidémiologiques, menées par Epi-Phare.

<https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>



## Ozempic® (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 (DT2)

Des remontées de terrain font état d'un usage détourné chez des personnes non diabétiques pour perdre du poids. Sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité Ozempic® est actuellement estimé à 1% environ. Nous rappelons que l'Ozempic® doit être prescrit uniquement dans le DT2 insuffisamment contrôlé. Le détournement a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement. Ce médicament peut par ailleurs occasionner des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies.

<https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>



## Efficacité des vaccins monovalents à ARNm en cas d'infection par les sous-variants Omicron BA.4 et BA.5 contre le risque d'hospitalisation pour Covid-19

Une nouvelle étude a mesuré l'efficacité des doses de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour Covid-19 après une infection par les sous-variants Omicron BA.4 et BA.5. Comparée à l'absence de vaccination, la primovaccination garde une efficacité estimée à 45% jusqu'à plus d'un an. Les doses de rappel sont efficaces à 56% pour la 1<sup>ère</sup> dose de rappel et à 75% pour les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> doses.

Cette protection diminue dans le temps, l'efficacité étant d'autant plus importante que le nombre de doses reçues est élevé ou que la dernière dose est rapprochée de la précédente.

<https://ansm.sante.fr/actualites/les-doses-de-rappel-des-vaccins-monovalents-a-arnm-sont-efficaces-contre-le-risque-dhospitalisation-pour-covid-19-en-cas-dinfection-par-les-sous-variants-omicron-ba-4-et-ba-5>



## Arrêt de la commercialisation de la Josacine® (josamycine)

Le laboratoire Astellas Pharma a décidé d'arrêter la commercialisation de toutes les présentations de la spécialité Josacine® (comprimé, suspension buvable). Cet arrêt de commercialisation n'est pas lié à une problématique de qualité, de sécurité, ni d'efficacité du médicament, mais à une décision industrielle du laboratoire. Les professionnels de santé sont invités à consulter les recommandations de la Spilf (Société de pathologie infectieuse de langue française) et du GPIP/SFP (groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie) de 2022 sur la place des macrolides dans l'arsenal thérapeutique.

<https://ansm.sante.fr/actualites/arret-de-commercialisation-du-medicament-josacine-josamycine>





.....

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

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

#### **MARSEILLE**

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

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

