

# Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

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

## Et si C'était Le médicament ?



### 02 LE POINT SUR

- » La campagne de vaccination contre le HPV
- » Pour un meilleur usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

### 04 VOS QUESTIONS AU CRPV

- » Baclofène et syndromes d'apnée du sommeil
- » Phototoxicité ou photoallergie ? : à propos d'un cas



### 07 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Encore des intoxications sévères au paracétamol
- » Œdème du visage sous Minoxidil

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

# ÉDITO

Pr Joëlle MICALLEF

Voici la rentrée et le retour de votre bulletin préféré. Quel est, dans ce numéro d'Automne, le point commun aux 4 des 5 sujets traités : vaccins HPV, Inhibiteurs de la pompe à protons, AINS, paracétamol... ? C'est la taille de la population exposée. Les patients exposés aux IPP se comptent par millions, tout comme ceux qui prennent les AINS. Sans oublier le paracétamol, médicament le plus vendu ou parmi les plus vendus en France et également hélas le premier pourvoyeur de greffes hépatiques d'origine médicamenteuse. Qui dit données en millions... génère le réflexe pavlovien du moment, celui de l'intelligence artificielle. L'IA qui est dans toutes les bouches, quel que soit le domaine, pharmacologie et pharmacovigilance compris. Point de surprise à tout cela, bien sûr. De nombreux papiers dont celui de la table ronde des ateliers de Giens\* ont évoqué les potentialités de cette approche technologique dans le travail de pharmacovigilance. A ce stade, tout n'est pas à « jeter » mais tout n'est pas à prendre non plus. Rappelons que l'IA, pourtant utilisée déjà par les firmes pharmaceutiques et les agences de régulations, n'a mis en évidence aucun signal

pendant la pharmacovigilance des vaccins antiCovid19, à l'inverse de l'intelligence humaine. Récemment une étude exploratoire menée par Toulouse\*\* a montré que ChatGPT n'était pas encore tout à fait au point pour rendre des avis de pharmacovigilance. Nous devons donc encore continuer de travailler pour le soin des patients sans l'IA, qui risquerait de nous égarer et le patient aussi... Si déjà l'IA nous soulageait de toutes ces tâches administratives et réglementaires, qui pèsent régulièrement sur nos journées, ... ! Pour le reste, continuons à explorer, évaluer, ce qu'apporterait l'IA en pharmacovigilance du début à sa fin, décisions sanitaires comprises.

\* Pariente A, Micallef J, Lahouegue A, Molimard M, Auffret M, Chouchana L, Denis B, Faillie JL, Grandvilllemin A, Letinier L, Pierron E, Pons C, Pujade I, Rubino H, Salvo F. Quelle place pour l'automatisation intelligente et l'intelligence artificielle pour préserver et renforcer l'expertise en vigilance devant l'augmentation des déclarations ? Therapie. 2023 Jan-Feb;78(1):115-129.

\*\* Montastruc F, Storck W, de Canecaude C, Victor L, Li J, Cesbron C, Zemat Y, Barus R. Will artificial intelligence chatbots replace clinical pharmacologists? An exploratory study in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 2023 Oct;79(10):1375-1384.

## 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 :

Hélène Bartak, Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig, Tasnim Fareh, Jennifer Lieto, Fanny Rocher, 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 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**





# La campagne de vaccination contre le HPV

A partir de la rentrée de septembre 2023, une campagne de vaccination gratuite pour les collégiens filles et garçons dès la classe de 5<sup>ème</sup> débute. Son but est de prévenir contre l'infection par papillomavirus (Human Papilloma Virus ou HPV) responsable de plus de 6000 nouveaux cas de cancers chaque année en France : col de l'utérus, ORL, anus, vagin, pénis.

Les papillomavirus humains sont des virus très communs. Il en existe plus de 150 sérotypes. Certaines souches de virus HPV provoquent des verrues génitales et d'autres des lésions précancéreuses et cancéreuses des régions génitales, de la bouche ou de la gorge. La plupart des hommes et des femmes seront infectés par ces virus très contagieux au cours de leur vie, la transmission se faisant exclusivement par contact sexuel.

## Il existe actuellement deux vaccins HPV disponibles :

Le vaccin bivalent Cervarix® incluant les sérotypes HPV 16 et 18 responsables d'environ 70% des cancers du col.

Le vaccin nonavalent Gardasil® 9 incluant les sérotypes HPV 16, 18, 31,33, 45,52, 58 ce qui permet une prévention d'environ 90% des cancers du col, ainsi que les sérotypes HPV 6 et 11, responsables de verrues génitales.

Ces vaccins peuvent par ailleurs induire une immunité croisée envers des sérotypes d'HPV oncogènes n'entrant pas dans leur composition (HPV 31,33,35,45,48).

La vaccination contre le HPV est recommandée depuis 2007 chez les filles de 11 à 14 ans et préconisée depuis janvier 2021 chez les garçons. L'AMM de ces vaccins a été obtenue après des études cliniques en double aveugle évaluant leur efficacité dans différentes tranches d'âge de femmes (adolescentes et adultes) et d'hommes de 16 à 26 ans. Des études d'immunogénicité chez des filles et des garçons de 9 à 15

ans ont été réalisées pour inférer l'efficacité clinique pour cette tranche d'âge.

Depuis sa commercialisation, le vaccin Gardasil® a fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance ciblant les effets indésirables graves. La dernière période de suivi 2020 -2022 ne fait pas apparaître de nouveau signal de sécurité, par rapport aux données antérieures de notification spontanée. De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques portant sur les vaccins HPV ont été publiées et n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de survenue de maladies auto-immunes.

## La campagne actuelle recommande la vaccination en France :

- pour les jeunes filles et jeunes garçons âgés de 11 à 13 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus
- pour les homosexuels masculins jusqu'à 26 ans révolus en prévention de lésions précancéreuses anales, cancers anaux et condylomes.

Le schéma vaccinal comprend : 2 doses espacées de 6 mois si la vaccination est débutée avant 15 ans, un schéma 0-2-6 mois si la vaccination est débutée après 14 ans révolus.

Pour conclure, quelques messages clés en lien avec des interrogations sur la vaccination :

- 🔦 L'efficacité de la vaccination pratiquée avant le début de la vie sexuelle est proche de 100%.
- 🔦 Les préservatifs protègent imparfaitement contre l'infection HPV car ils ne couvrent pas la totalité des parties génitales.
- 🔦 Le dépistage du cancer du col de l'utérus entre 25-65 ans doit être poursuivi chez les femmes vaccinées contre HPV ou non.
- 🔦 Les vaccins ne sont pas interchangeables.
- 🔦 Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le vaccin Gardasil® 9 au cours des études cliniques ont été : céphalées, rougeurs, douleurs et/ou inflammation au site d'injection, sensations de vertige, troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), fièvre. Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée, ils apparaissent rapidement après la vaccination et sont transitoires.
- 🔦 Les vaccins contre le HPV peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins si nécessaire (COVID-19, grippe, méningocoque, hépatite B et vaccins tétravalents DTPC). En cas d'administration conjointe, il est recommandé d'administrer les vaccins dans des bras différents pour minimiser le risque de réaction liée à la vaccination.

### Références bibliographiques :

<https://sfpt-fr.org/avis-de-la-sfpt/faq-vaccination-hpv#article-id-1859><https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-hpv-disponibles-en-france><https://www.infovac.fr/vaccins/maladies-evitables/hpv-cancer-uterus>



# Pour un meilleur usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP, ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) sont des médicaments utilisés pour diminuer la sécrétion d'acide gastrique, par inhibition de la pompe H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase.

En 2019, plus de 16 millions de Français (environ 1/4 de la population) étaient traités par un IPP. Plus de la moitié des prescriptions fait l'objet d'un mésusage, avec une prescription dans des situations ou sur des durées d'utilisation non justifiées. Dans ce contexte, les autorités de tutelle les ont réévalués. Son avis confirme l'intérêt du maintien de leur remboursement dans leurs AMM, mais en promouvant leur bon usage.

Trois situations de mésusage ont notamment été identifiées :

la prévention des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez des patients non à risque de complications gastroduodénales,

des durées de prescriptions trop longues dans le reflux gastro-œsophagien, sans réévaluation après 8 semaines de traitement initial,

et des prescriptions trop fréquentes chez les personnes âgées et nourrissons ou jeunes enfants.

Nous rappelons par conséquent les informations clés pour une utilisation optimale des IPP.

**1** La coprescription d'un IPP en association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en prévention de lésions gastroduodénales dues aux AINS doit se faire uniquement chez des patients présentant des facteurs de risque de complications digestives, notamment chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal et lors d'une association à un antiagrégant plaquettaire (aspirine à faible dose, clopidogrel), un corticoïde ou un anticoagulant.

L'arrêt des IPP doit se faire en même temps que celui de l'AINS.

Sans AINS, les IPP sont inutiles pour prévenir les complications digestives des antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants chez les patients ayant un faible risque de complication.

**2** Dans le traitement d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), la durée de traitement initiale est de 4 semaines voire 8 semaines maximum, uniquement en cas de pyrosis, brûlures gastriques post-prandiales ou régurgitations acides. Il est ensuite nécessaire de réévaluer régulièrement la poursuite du traitement en tenant compte de l'évolution de la symptomatologie, des examens complémentaires et de la tolérance.

**3** Chez la personne âgée, le nourrisson ou le jeune enfant, les IPP doivent être utilisés de façon pertinente. Une réévaluation régulière de la prescription doit être effectuée chez les personnes âgées, souvent fragilisées dans un contexte de polyopathie et de polymédication, en raison d'un risque iatrogénique plus important (interactions médicamenteuses, effets indésirables).

Chez les nourrissons et jeunes enfants, les IPP sont rarement justifiés, notamment dans les régurgitations non compliquées. Ils doivent être réservés aux nourrissons âgés de plus de 1 mois et aux enfants ayant un RGO persistant et gênant, s'accompagnant de complications ou survenant sur un terrain particulier, si possible après avis spécialisé.

Ainsi, nous sollicitons la vigilance des prescripteurs, infirmiers, pharmaciens, et des patients sur cette surprescription d'IPP afin de promouvoir leur bon usage, en s'assurant de l'indication, de l'absence d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables.

Références bibliographiques :

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3380481/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380481/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp)

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf)

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits)



## Baclofène et syndromes d'apnée du sommeil

Nous avons été interrogés concernant une patiente âgée de 42 ans, traitée au long cours par paroxétine, mirtazapine, topiramate et diazépam pour une dépression et par baclofène 30 mg 4 fois par jour depuis début 2023 dans le cadre d'un sevrage alcoolique. Elle présente un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) sévère appareillé. Malgré l'appareillage, des apnées nocturnes persistent (jusqu'à 13 fois par heure), considérées comme d'origine centrale.

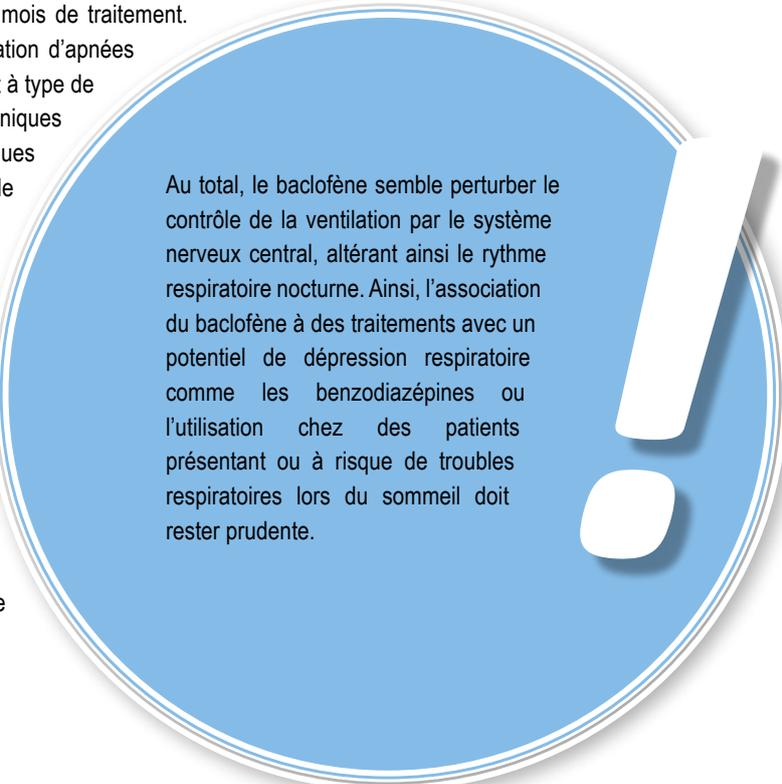
### Notre commentaire :

Le baclofène est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il entraîne une diminution du tonus musculaire et des réflexes pathologiques importants dans la spasticité. En parallèle de son utilisation comme antispastique, il est indiqué en deuxième intention dans la réduction de la consommation d'alcool dans l'alcoolisme chronique. L'instauration du traitement dans cette indication se fait à 15 à 20 mg par jour pendant 3 jours avec une augmentation par palier en fonction de la tolérance, sans dépasser 300 mg par jour et 12 mois de traitement.

Concernant la potentielle implication dans la survenue ou l'aggravation d'apnées du sommeil : sur les modèles animaux, le baclofène a montré un effet à type de diminution de la commande respiratoire. Par ailleurs, plusieurs cas cliniques rapportent, lors de prescriptions dans le cadre de sevrages alcooliques avec des doses d'entretien entre 40 à 190 mg par jour, la survenue de SAS d'origine centrale confirmée par polysomnographie (le traitement étant poursuivi avec une assistance respiratoire pour certains patients et arrêté pour d'autres).

Une analyse effectuée sur la Base mondiale OMS de pharmacovigilance (VigiBase<sup>®</sup>) montre une augmentation globale du nombre de notification de SAS sous baclofène par rapport aux autres médicaments (ROR 4,32 95% CI [3,27-5,71]).

Enfin, une analyse des cycles de sommeil chez des patients traités par baclofène a montré une augmentation significative du temps total du cycle respiratoire par comparaison au groupe placebo, pendant la phase de sommeil à mouvements oculaires non rapides. Le baclofène a également aggravé l'instabilité respiratoire pendant le sommeil hypoxique.



Au total, le baclofène semble perturber le contrôle de la ventilation par le système nerveux central, altérant ainsi le rythme respiratoire nocturne. Ainsi, l'association du baclofène à des traitements avec un potentiel de dépression respiratoire comme les benzodiazépines ou l'utilisation chez des patients présentant ou à risque de troubles respiratoires lors du sommeil doit rester prudente.

#### Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157226/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26390141/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986891/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326335/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758556/>



## Phototoxicité ou photoallergie ? : à propos d'un cas

Une femme âgée de 40 ans sans antécédent médical particulier, s'automédique avec de l'ibuprofène 400 mg, un comprimé au coucher, dans un contexte de lombalgie. Elle constate une coloration anormale de sa peau au niveau de son décolleté, de ses avant-bras et de ses jambes le lendemain d'un déjeuner en extérieur. La réaction cutanée s'apparente d'après la patiente à un coup de soleil et se limite aux zones photoexposées.

### Notre commentaire :

La période estivale est propice aux photosensibilisations médicamenteuses. En effet, ces éruptions cutanées sont des événements indésirables dus à l'exposition à un médicament et aux rayons ultraviolets (UV) ou visibles. On distingue deux types de réaction : la phototoxicité et la photoallergie (figure 1 et 2).

Dans le cas de notre patiente, cette réaction s'apparente à une phototoxicité due à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). La phototoxicité se caractérise par une atteinte cutanée limitée à la zone photoexposée, à type de « coup de soleil », survenant dans les heures suivant l'exposition solaire. Ce phénomène photochimique, non immunoallergique et dose dépendant peut s'observer chez tous les individus exposés à un médicament réputé phototoxique après une exposition solaire dès lors que l'un des deux facteurs impliqués dépasse un seuil critique. Les lésions macroscopiquement visibles surviennent secondairement à l'absorption d'UV ou de lumière visible par le médicament ou son métabolite, qui génère de radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

S'ensuivent des dommages cellulaires directs ou indirects.

La photoallergie est, quant à elle, une réaction d'hypersensibilité de type IV à médiation cellulaire et ne peut survenir que chez des patients préalablement sensibilisés. Elle se caractérise par une éruption de type eczématiforme, s'étendant au-delà des zones photoexposées, d'apparition retardée 5 à 21 jours après l'exposition médicamenteuse. Ce délai d'apparition peut être raccourci en cas de réintroduction du médicament suspecté. Le photosensibilisant médicamenteux absorbe les photons. Ces derniers le convertissent en chromophore biologiquement réactif qui se lie à une protéine dans le derme ou l'épiderme, formant un antigène complet (hapténisation). Les cellules de Langerhans traitent l'antigène et le présentent via des molécules du CMH II aux cellules T qui résident dans les ganglions lymphatiques à l'origine de cette éruption cutanée eczématiforme.

La classe des AINS est bien connue pour être photosensibilisante au même titre que les anti-infectieux (tétracycline, quinolone, voriconazole) ou encore certains antipsychotiques comme les phénothiazines. D'autres moins connus, comme les anti-BRAF, anti-MEK, anti-EGFR et les inhibiteurs de tyrosine kinase Bcr-ABL sont également photosensibilisants.

Quel que soit le type de photosensibilité, il est indispensable d'arrêter la prise médicamenteuse, d'éviter l'exposition solaire jusqu'à guérison et de prévenir l'aggravation des lésions par des mesures de photoprotection.



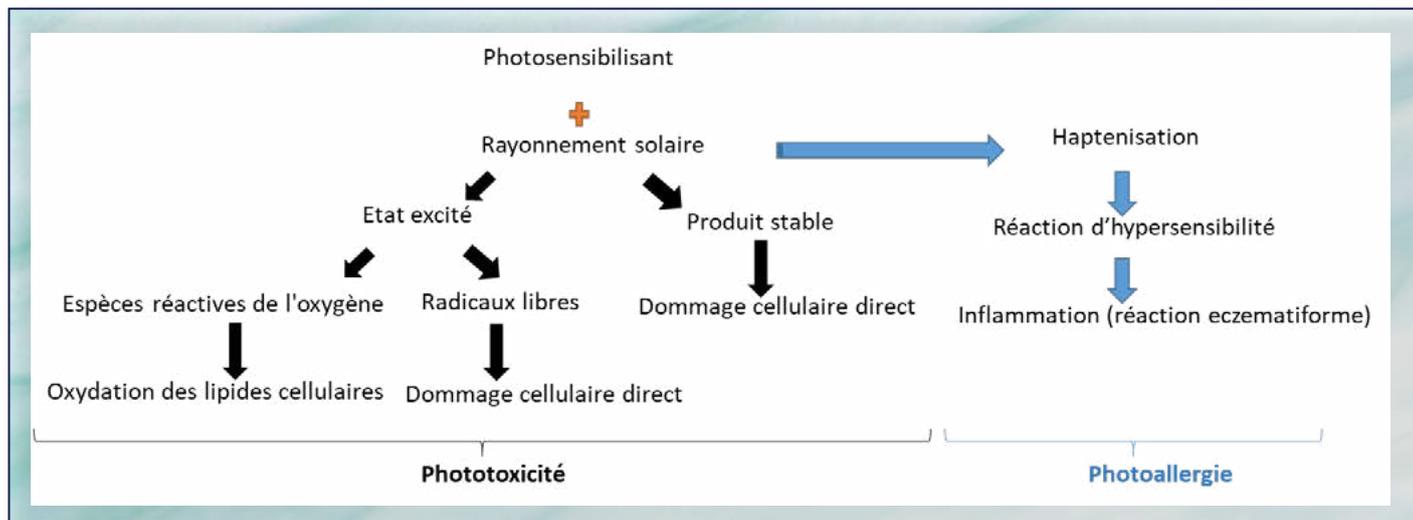


Fig1. Schéma des principaux mécanismes de dommages tissulaires phototoxiques/photoallergiques  
 D'après Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Jan;19(1):19-29.

Caractéristique	Phototoxicité	Photoallergie
Incidence	Elevée	Basse
Physiopathologie	Lésion tissulaire directe	Réaction d'hypersensibilité de type IV
Posologie	Posologie usuelle ou élevée	Dose indépendant
Exposition solaire	Forte exposition	Faible exposition
Délai d'apparition	>24h après exposition aux UV	>24h après exposition aux UV
Aspect clinique	Réaction cutanée à type de coup de soleil	Eczéma
Sensibilisation requise	Non	Oui
Localisation	Uniquement les zones photoexposées	Atteinte cutanée au-delà des zones photo-exposées
Changement pigmentation	Fréquent	Inhabituel
Histologie	Kératinocytes nécrotiques infiltrat dermique principalement lymphocytaire et neutrophile	Spongiose épidermique, exocytose des lymphocytes et infiltrat inflammatoire et périvasculaire

Fig 2. Caractéristiques des différents types de photosensibilités  
 D'après Blakely, K.M., Drucker, A.M. & Rosen, C.F. Drug-Induced Photosensitivity—An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. Drug Saf 42, 827–847 (2019).

Références bibliographiques :  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491908/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888626/>



# Encore des intoxications sévères au paracétamol



Nous rapportons le cas grave d'un surdosage involontaire au paracétamol ayant conduit à une mise en jeu du pronostic vital.

Une femme de 44 ans, parlant mal français et souffrant de troubles du sommeil chroniques liés à des douleurs mal identifiées, a pris 20 comprimés de paracétamol 500 mg sur 3 heures, soit l'équivalent de 10 g. Dans la journée qui a suivi, elle a présenté de fortes douleurs abdominales, avec nausées et vomissements, puis des signes d'ictères et de cholestase. Elle est hospitalisée en urgence pour prise en charge d'une insuffisance hépatique aiguë avec signes digestifs, cholestase, cytolysse hépatique - avec ASAT = 5044 soit > 200 N et ASAT = 1010 > 40 N et TP = 60 % - et astérisis (évocateur d'une encéphalopathie hépatique). Un protocole par N-acétylcystéine (NAC) pendant 5 jours a permis une diminution de la cytolysse hépatique puis une évolution favorable.

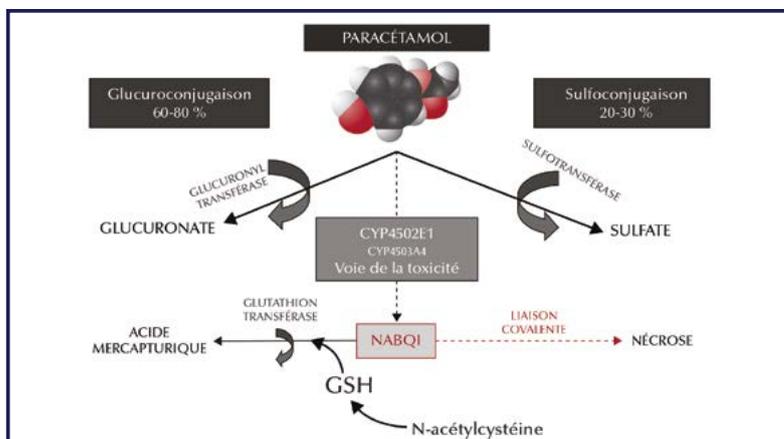
## Notre commentaire :

En France, l'intoxication au paracétamol est la première cause des insuffisances hépatiques aiguës (40 %). Dans 60 % des cas environ, il s'agit d'une intoxication volontaire, et dans 40 % des cas, l'intoxication est accidentelle. **Une prise excessive de paracétamol est la 1<sup>ère</sup> cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France.**

Ce cas représente une erreur médicamenteuse avérée

par méconnaissance des risques d'une prise excessive de paracétamol. **Il illustre encore une fois l'importance de s'assurer que les indications et les précautions à prendre soient expliquées mais surtout bien comprises par tout patient ayant recours à cette molécule de prescription et d'utilisation très larges. Il nous semble par conséquent important de rappeler quelques notions essentielles.**

## Paracétamol, comment agit-il sur le foie ?



Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol.

NABQI : N-acétyl p-benzoquinone imine ; GSH : glutathion réduit

A faible posologie, plus de 90 % du paracétamol est transformé dans le foie en composés non toxiques (glucuronate, ou sulfate) éliminés par le rein (figure 1). L'autre fraction est oxydée par le cytochrome P450 2E1 en métabolites intermédiaires hautement réactifs comme la N-acétyl p-benzoquinone imine (NABQI). Ces composés sont alors éliminés par liaison covalente au glutathion réduit (GSH), puis excrétés dans les urines sous forme d'acide mercapturique.

En cas de surdosage en paracétamol, la production accrue de NABQI dépasse les capacités de conjugaison au glutathion. Cela conduit à la formation de liaisons covalentes aux protéines hépatocytaires ainsi qu'à un stress oxydatif et à une nécrose hépatocellulaire.

## Quelles doses maximales de paracétamol ?

La dose la plus faible doit toujours être proposée au patient et sur une durée la plus courte possible.

**La dose maximale par prise est 1 g, la dose maximale quotidienne est de 3 g par jour**, l'intervalle minimum entre les prises est de 6 heures et la durée maximale de traitement recommandée est de **3 jours** en cas de fièvre, **5 jours** en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance.

Ces posologies sont bien sûr à adapter selon les situations cliniques et les populations à risques (enfants, personnes dénutries, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...). Se référer au Résumé Caractéristique des Produits (RCP).

**Penser à toujours vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal).**

Le traitement par NAC doit être systématiquement prescrit aux patients atteints d'hépatite au paracétamol, et la transplantation hépatique proposée en cas de forme fulminante.

Sources : La revue du praticien (2020), Louvet et al. (2010), RCP Paracétamol

### Références bibliographiques :

<https://www.snfge.org/content/hepatite-grave-quand-adresser-le-patient-pour-transplantation>

<https://www.larevuedupraticien.fr/exercice/quelle-dose-maximale-de-paracetamol>

[https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/paracetamol\\_risque\\_hepatique\\_dose\\_therapeutique\\_et\\_surdosage\\_286370/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/paracetamol_risque_hepatique_dose_therapeutique_et_surdosage_286370/article.phtml)

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60234100&typedoc=R>





## Œdème du visage sous Minoxidil

Un homme de 21 ans, sans antécédent particulier, s'est rendu dans une pharmacie pour s'y faire délivrer de l'Alostil® (minoxidil) afin de stimuler la pousse de sa barbe. Le soir avant de se coucher, le patient s'est appliqué une « petite dose », à titre d'essai, équivalent à une noisette sur la face. Au réveil, il présente un œdème majeur de la face concernant l'hémiface gauche et les lèvres. Il n'a pas de nausée, de vomissement ou d'argument pour un collapsus. Ses symptômes se sont résolus en quelques heures. Le patient rapporte qu'il a connaissance de cette utilisation hors recommandation qui est pratiquée par beaucoup d'hommes, relayée par les réseaux sociaux et que le pharmacien le lui aurait également conseillé.

### Notre commentaire :

L'Alostil® est un médicament indiqué dans le traitement de la chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) chez le sujet de sexe masculin. Si son mécanisme d'action sur la pousse de cheveux n'est pas parfaitement élucidé, le minoxidil est aussi utilisé par voie orale dans le traitement de l'hypertension artérielle sévère en échec aux autres traitements, pour ses propriétés vasodilatatrices puissantes sur les artéριοles périphériques. De ce fait, bien qu'il s'agisse d'un médicament disponible en libre accès, le minoxidil peut entraîner de nombreux effets indésirables même en application cutanée et particulièrement si le médicament est mal utilisé (dosage ou site d'administration) ou encore appliqué sur une peau altérée.

Bien qu'il soit rapporté dans le RCP du médicament de « Ne pas appliquer le produit sur une autre partie du corps », sous-entendu que le cuir chevelu, ce produit fait preuve d'un engouement et d'une demande importante auprès du grand public, particulièrement chez les hommes afin de favoriser la croissance de la barbe. Ainsi, des tutoriels et des « guides d'utilisation » du minoxidil pour favoriser la croissance de la barbe sont effectivement consultables sur les réseaux sociaux ou dans des forums. De plus, de nombreuses plateformes de vente en ligne proposent ce produit dans cette indication. Dans ces conditions, il nous paraît important de rappeler quelques règles de bon usage sur son utilisation : l'absorption d'un produit

par voie cutanée ne constitue pas un gage de sécurité et n'est pas équivalente selon la zone du corps concernée. Les patients s'exposent à des risques d'effets indésirables à la fois localisés (irritation, rougeur, acné, perte de pilosité, changement de couleur du poil, réaction d'hypersensibilité) sur la zone exposée mais également généralisés (vertige, dyspnée, palpitation, hypotension). Le rôle des professionnels de santé de ville est primordial pour encadrer et accompagner leurs patients selon leurs caractéristiques individuelles particulières, afin de pouvoir les conseiller au mieux et déceler de façon précoce toutes conduites à risques ou survenue d'effets indésirables potentiellement graves.

#### Références bibliographiques :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60994733&typedoc=R>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691938/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347235/>

# INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



## Flecainide LP tension d'approvisionnement

Depuis 2022, la distribution est contingentée et les grossistes répartiteurs ont l'interdiction temporaire d'exporter suite à des difficultés d'approvisionnement des matières premières et articles de conditionnement. Des recommandations permettent de faciliter la mise en place d'un traitement de remplacement adapté à chaque situation individuelle, directement au niveau des pharmacies de ville, ou suite à un avis médical, si une autre molécule doit être utilisée en remplacement. Les différents dosages des gélules LP peuvent être remplacés par le pharmacien pour obtenir la posologie prescrite, par exemple : une gélule 150 mg LP peut être remplacée par une gélule 50 mg LP et une gélule 100 mg LP, à prendre en une seule fois par jour. La forme LP peut être remplacée par la forme à libération immédiate par le pharmacien, en respectant la même dose journalière prescrite, et en indiquant au patient que la prise doit être répartie en 2 prises par jour (matin et soir) Par exemple : 1 comprimé 100 mg à prendre matin et soir, à la place de 1 gélule 200 mg LP une fois par jour..

<https://ansm.sante.fr/actualites/flecainide-a-liberation-prolongee-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement>

## Exposition aux IPP associée à un sur risque d'infection

D'après une étude Epiphare publiée dans le JAMA pediatrics, l'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est associée à une augmentation de 34% du risque d'infections bactériennes ou virales, notamment de l'appareil digestif (+52%), de la sphère ORL (+47%) et du système nerveux (+31%). Viennent ensuite les voies respiratoires inférieures (+22%), les reins, le système urinaire (+20%) et le système musculosquelettique (+17%). Les auteurs expliquent que "l'acidité gastrique constitue une défense fondamentale de l'hôte en éliminant divers pathogènes ingérés" et qu'en augmentant le pH gastrique, les IPP modifient le microbiote gastrique, favorisant ainsi les infections entériques".

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37578761/>

## Vaccin BEYFORTUS contre le VRS disponible

Le Beyfortus® (nirsévimab), anticorps monoclonal dirigé contre la protéine F (protéine de fusion) du VRS, sera disponible dès le mois de septembre, dans les maternités et les hôpitaux, mais aussi en pharmacie sur ordonnance, pour tous les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> avril 2023 ainsi que pour ceux qui naîtront entre le 1<sup>er</sup> septembre 2023 et le 1<sup>er</sup> mars 2024 et qui n'auront pas pu recevoir l'injection dans les maternités et les hôpitaux. Ceci permet le démarrage officiel de l'immunisation avec Beyfortus pour la saison VRS 2023/2024.

L'injection de Beyfortus® (0,5 ml pour les moins de 5 kg, 1 ml pour ceux de 5kg et plus) pourra se faire lors d'une consultation programmée en même temps que les vaccinations habituelles ou lors de toute autre consultation, par les mêmes professionnels de santé ou par des infirmières. Les prématurés, y compris ceux qui répondaient aux indications du Synagis®, sont une cible prioritaire du Beyfortus®.

<https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-7-juillet-2023>

## Risque de méningiome

Dans le cadre du suivi du risque de méningiome associé aux progestatifs, le comité scientifique temporaire de l'ANSM a formulé les premières recommandations d'utilisation et de suivi des traitements médrogestone (Colprone), acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera) et promégestone (Surgestone) suite aux résultats d'une étude EPIPHARE. Cette étude montre que l'utilisation prolongée de ces traitements est associée à un surrisque de méningiome.

L'usage du Colprone n'est pas recommandé en première intention mais peut rester justifié dans certaines indications. Le Depo Provera ne doit être utilisé qu'en deuxième intention et sa prescription est justifiée dans des cas très particuliers. Un calendrier de surveillance par imagerie cérébrale a été établi. Quant à la Promégestone dont la commercialisation est arrêtée depuis 2020, les précautions générales d'utilisation des progestatifs s'appliquent également.

<https://ansm.sante.fr/actualites/colprone-depo-provera-et-surgestone-premieres-recommandations-pour-limiter-le-risque-de-meningiome>



## Bon usage de la Ketamine

La kétamine, médicament stupéfiant indiqué en anesthésie, et utilisé pour prendre en charge des douleurs rebelles en soins palliatifs, voire chroniques, fait l'objet d'une surveillance étroite. Les propriétés psychotropes de la kétamine font que cette substance est également utilisée pour un usage non médical.

Des complications graves consécutives à l'administration de kétamine sont encore signalées régulièrement, dans un cadre médical ou non. Il s'agit d'atteintes graves du foie, des voies biliaires et urologiques. Elles résultent le plus souvent d'une utilisation prolongée et/ou répétée, qui peut également provoquer une dépendance à la kétamine.

Dans un contexte d'augmentation significative de l'utilisation de la kétamine depuis plusieurs années, l'ANSM souhaite rappeler les risques de la kétamine et les précautions à prendre notamment lorsqu'elle est utilisée de manière prolongée pour traiter des douleurs rebelles ou chroniques.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-bon-usage-de-la-ketamine#:~:text=L'utilisation%20prolong%C3%A9e%20et%20Fou%20r%C3%A9p%C3%A9t%C3%A9e%20de%20k%C3%A9tamine%20dans%20un,de%20la%20s%C3%A9cr%C3%A9tion%20de%20bile>



## Valproate et dérivés : risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception.

Suite à étude suggérant une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate ou ses dérivés dans les trois mois avant la conception, comparativement aux pères traités par d'autres antiépileptiques et dans l'attente des conclusions de l'agence européenne du médicament, l'ANSM recommande :

### D'informer les patients de ce risque :

- Pour ceux qui prévoient de concevoir un enfant, de discuter avec eux de la possibilité d'alternatives thérapeutiques.
- Pour ceux qui ont conçu un enfant (né ou à naître) lors de leur traitement, les inviter à faire part de leurs interrogations afin de permettre une prise en charge adaptée.
- Pour les parents qui s'interrogent sur d'éventuels troubles du développement de leur enfant, il est possible de les orienter vers les plateformes de coordination et d'orientation.

### Signaler aux patients la nécessité de ne pas arrêter d'eux-mêmes le traitement et des risques encourus s'ils arrêtaient leur traitement.

- Discuter de la nécessité de la mise en place de mesures contraceptives adaptées.
- Leur indiquer de signaler qu'ils sont sous traitement par valproate ou dérivés en cas de don du sperme
- Remettre le feuillet d'information lors de la prescription ou de la délivrance d'un médicament à base de valproate ou de ses dérivés.

Dans l'attente de la transmission de ces feuillets, il est demandé d'imprimer ce feuillet disponible sur le site de l'ANSM ou inviter le patient à le lire en ligne.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valproate-et-derives-risque-potential-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-dans-les-3-mois-qui-precident-la-conception>



Centre Régional  
de Pharmacovigilance  
Marseille Provence Corse

## *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)

