

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr



LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à toutes vos questions sur les médicaments

Reçoit et analyse vos notifications
d'effets indésirables

Est facile à joindre : 02 47 47 37 37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance
des effets indésirables des médicaments est obligatoire.

Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier
(*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu
d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

L'essentiel

ÉDITORIAL.....2

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Une bien curieuse hypothermie.....2

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Shingrix® et zona au décours de l'injection.....3

Antibiotiques dans l'infection urinaire non compliquée de la femme.....3

Dupilumab en pédiatrie et risque de maladie auto- immune cutanée.....4

Médicaments anti-CD20 (rituximab,...) et sérologies faussement négative.....4

Les prochains numéros de nos actualités ne seront plus distribués
au format papier, mais uniquement en format informatique.

Si vous souhaitez continuer à recevoir ce bulletin par mail, merci
d'envoyer un message à : pharmacovigilance@chu-tours.fr
ou de vous inscrire sur notre site internet :

<https://www.pharmacovigilance-tours.fr/inscription-newsletter>

EN BREF !

Utilisation des IPP en pédiatrie5

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA.....6

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS.....9

BILAN 202512



Le 2 juin dernier, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) a fêté ses 50 ans. Cette journée a été l'occasion de redécouvrir l'histoire de la pharmacovigilance française depuis les années 70, organisation qui a été un modèle pour les autres pays. Plusieurs problématiques actuelles ont été abordées, notamment l'importance du rôle des CRPV dans la lutte contre la désinformation et leur place légitime dans la formation au bon usage du médicament. Une table ronde a permis d'échanger et de réfléchir au sujet très actuel de « l'efficacité dans la surveillance des médicaments ». Les échanges ont été très riches et ont permis de faire le point sur les attentes actuelles en termes de prévention et prise en charge de la iatrogénie médicamenteuse, cœur de métier des CRPV. L'importance de renforcer l'existant plutôt que de se disperser dans de nouvelles structures ou organisations, ce qui serait contreproductif et surtout source de dépenses inutiles a été soulignée. Depuis sa création, en 1976, notre réseau s'est renforcé formant aujourd'hui un maillage territorial solide, performant pour surveiller les médicaments et capter les signaux de sécurité (y compris faibles). Les CRPV sont également, et surtout, des structures au service des professionnels de santé et des patients, avec une expertise unique en termes de iatrogénie médicamenteuse. Notre travail dépasse largement le simple recensement

d'effets indésirables et la réalisation d'expertises. Outre une moyenne de 46 000 notifications analysées et transmises à l'ANSM chaque année, nous apportons plusieurs dizaines de milliers de réponses aux questions des cliniciens sur la iatrogénie et le bon usage des médicaments (identification ou confirmation d'un effet indésirable, conduite à tenir pour la gestion ou la prévention d'un effet indésirable, prise en charge du risque d'interaction médicamenteuse, adaptation des prescriptions pour les populations à risque, risques en lien avec l'exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement...). Les équipes médico-pharmaceutiques des 30 CRPV français assurent donc une pharmacovigilance de terrain, indépendante de tout conflit d'intérêt, avec pour objectif d'identifier et prévenir la iatrogénie médicamenteuse en étant au service des cliniciens. Au sein de chacune de nos régions et de nos établissements, nous participons également activement à la prévention, à l'information et à la formation des professionnels sur la iatrogénie médicamenteuse et le bon usage des médicaments. Tout cela n'est évidemment possible que grâce aux liens que nous avons avec les professionnels de santé hospitaliers et libéraux, que nous remercions ici pour leur fidélité.

AP. Jonville-Béra, présidente du Réseau des CRPV



VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

• AP. Jonville-Béra • EM. Thillard

Une bien curieuse hypothermie

Il s'agit d'un patient de 34 ans ayant un retard mental important qui a reçu par erreur le traitement d'un autre patient : 20mg d'oxazépam, 50mg de cyamémazine et 10mg de tropatépine. L'erreur ayant été constatée rapidement, le patient ne reçoit pas son traitement habituel et une surveillance médicale rapprochée est mise en place. Cinq heures plus tard, il présente des troubles de conscience avec une léthargie puis une hypothermie sévère à 33.5°C est constatée alors que le patient était toujours dans sa chambre (donc non exposé au froid). Il existe alors un myosis, une bradycardie (48 bpm) et une hypotension (88/42 mmHg) motivant son transfert aux urgences. Le bilan biologique était sans particularité et la recherche de toxiques négative. L'évolution sera spontanément favorable dès le lendemain.

La léthargie initiale peut être expliquée par les effets sédatifs cumulés de l'oxazépam, cyamémazine et tropatépine. Cependant, les autres manifestations cliniques (bradycardie, hypotension, myosis) ne sont pas classiquement rapportées avec ces médicaments, y compris en cas de surexposition ce d'autant que la dose reçue correspondait à celle d'une initiation de traitement chez un patient naïf. En revanche ces manifestations sont classiques en cas d'hypothermie profonde.

Ceci a conduit à évoquer le rôle des médicaments reçus (oxazépam, cyamémazine et tropatépine) dans la survenue de l'hypothermie, en particulier de la cyamémazine. En effet, dans une revue des cas français de pharmacovigilance près de 25 % des hypothermies médicamenteuses (153/614) étaient attribuées à un psychotrope et principalement à un neuroleptique (99/153). Dans une autre étude, l'OMS avait recensé 480 cas d'hypothermies déclarés avec les neuroleptiques soit presque autant, sur la même période, que d'hyperthermies (524) dans le cadre d'un syndrome malin des neuroleptiques. Cet effet indésirable grave (température moyenne à 32.6°C) apparaît le plus souvent à l'initiation du traitement (< 2 à 5 jours) ou lors d'une augmentation de dose, régresse généralement rapidement après l'arrêt mais nécessite une prise en charge hospitalière, voire en unité de soins intensifs (25 % des cas). L'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, l'association à une benzodiazépine ou un bêtabloquant sont de possibles facteurs de risque. Le mécanisme est d'origine centrale, l'hypothermie étant décrite comme un effet classe des neuroleptiques mais certaines molécules semblent plus souvent incriminées, du fait de leur profil pharmacologique quelque peu différent. C'est notamment le cas pour la pipampérone ou la rispéridone. Ainsi, chez un patient traité par neuroleptique, tout comme l'hyperthermie conduit à évoquer un syndrome malin, une hypothermie, y compris profonde, doit conduire à évoquer un effet indésirable même à dose thérapeutique.

Huguet B et al. *Rev Med Interne*. 2015 Feb;36(2):124-6. French. doi: 10.1016/j.revmed.2013.09.011 ; Bazile F et al. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 juin 2009;167(5):397403 ; CRPV de Rennes - LETTRE D'INFORMATION N°1 Avril - Mai - Juin 2014.



Zona au décours de l'injection de Shingrix® : relation causale ou coïncidence ?

Vous avez été nombreux à nous déclarer des cas de zona ou d'éruption érythémato-vésiculeuse d'allure métamérique quelques jours après l'injection du vaccin Shingrix®. ... Vaccin censé prévenir le zona ! Lors de ces déclarations, le rôle du vaccin était évoqué tant par le patient que par le médecin, devant un délai de survenue relativement court (en moyenne 7 jours) après la vaccination, ce qui plaiderait plus pour son rôle, que pour une réactivation spontanée, en particulier lorsqu'il s'agissait de patients immunocompétents.

Des cas de zona survenant au décours de la vaccination ont également été identifiés en Australie après l'introduction du programme de vaccination par Shingrix® chez les adultes ≥65 ans et des cas isolés sont publiés, ainsi qu'une petite étude allemande. Mais cet effet indésirable est absent du RCP. Des chercheurs australiens ont donc conduit une étude de pharmacoépidémiologie afin d'évaluer s'il existait une augmentation du risque de zona au décours de la vaccination par Shingrix®. Ils ont utilisé 2 bases de données de santé indépendantes (une en médecine générale et une en établissement hospitalier) et ont comparé chez les adultes ≥18 ans, le nombre de zona diagnostiqués lors d'une consultation dans les 21 jours suivant la vaccination par Shingrix® par rapport à la période avant vaccination (Self-Controlled Case-Series). L'étude portait sur la période janvier 2023 à avril 2025 et comportait une analyse stratifiée par âge (<65 et ≥65 ans) et sexe. Elle a inclus 7189 patients de médecine générale et 3317 patients hospitalisés. Les auteurs ont calculé le taux de consultation pour zona après la vaccination, ainsi que le risque attribuable et le risque de névralgie post-zostérienne. Ainsi, chez les adultes ≥65 ans, suivis en médecine générale, le taux de consultation pour zona est multiplié par 11 (IR 10,96 ; IC [10,34–11,62] ; $p < 0.0001$) dans les 21 jours suivant la première dose de Shingrix® (50% sont survenus dans les 7 jours suivants l'injection). Le risque attribuable dans les 21 jours après la 1ère dose de vaccin a été estimé à 6,3 cas de zona pour 1000 patients vaccinés, pour une incidence de base à 2/1000 personnes-années. Cette augmentation disparaît plus de 21 jours après la vaccination et n'a pas été observée ni après la seconde dose, ni chez les patients plus jeunes (< 65 ans), ni chez les immunodéprimés traités par antiviral, ni chez les hospitalisés. Par rapport aux sujets non vaccinés, le risque de névralgie post-zostérienne était diminué chez les ≥65 ans vaccinés, mais ce risque n'était pas statistiquement différent que le zona soit induit par le vaccin ou survenu lors d'une réactivation à distance de la vaccination (1.1/1000 [0.13 ; 4] versus 3.9/1000 [1.7 ; 7.7]).

Shingrix® n'étant pas un vaccin vivant, le mécanisme sous-jacent à la réactivation de l'herpès-zona après la vaccination reste hypothétique. Il s'agit d'un vaccin sous-unitaire adjuvanté composé d'un seul antigène recombinant du VZV (la glycoprotéine E), qui déclenche l'immunité anti-VZV tandis que l'adjuvant (AS01B) stimule la production d'anticorps spécifiques au VZV et une réponse des cellules T CD4. Parmi les hypothèses proposées figurent une réactivation transitoire du système immunitaire, une activation inflammatoire indirecte et une modulation de la réponse des cellules T.

Cette étude confirme donc que chez les adultes ≥65 ans qu'ils soient immunocompétents ou immunodéprimés non traités par antiviral, la 1ère dose de vaccin Shingrix® peut être suivie de la survenue d'un zona dans la semaine qui suit l'injection. Les études de pharmacovigilance à venir permettront sans doute de décrire précisément le profil de ces zones induits (étendue, localisation et surtout évolution).

Shetty AN et al. *Clinical Infectious Disease* 2025;81 (15 November) doi.org/10.1093/cid/ciaf473; Mittal N et al. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 May 9;35(5):686-687. doi: 10.1080/08998280.2022.2071118 ; Orru' S et al. *Euro Surveill*. 2023 Dec;28(50):2300261. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.50.2300261 ; Ulutaş F et al. *J Rheumatol*. 2026;35(2) DOI: 10.37897/RJR.2026.2.7

Traitement de l'infection urinaire non compliquée de la femme : privilégier l'antibiotique ayant le meilleur rapport bénéfice-risque

Cette étude de phase IV randomisée et en ouvert (publiée dans The Lancet) avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de quatre traitements de l'infection urinaire non compliquée de la femme : 1/une dose de fosfomycine (3 g), 2/deux doses de fosfomycine (3 g à 24 heures d'intervalle), 3/cinq jours de nitrofurantoïne (100 mg trois fois par jour) et 3/trois jours de pivmécilline (400 mg trois fois par jour). Les femmes adultes devaient présenter au moins un symptôme d'infection urinaire non compliquée (dysurie, pollakiurie, ...) et une bandelette positive pour les nitrites ou la leucocyturie. Le critère principal était le taux de guérison clinique (absence de symptôme) à J7. Sur les 804 femmes adultes éligibles, 768 ont été incluses (âge médian de 48 ans) : 191 traitées par 1 dose de fosfomycine ; 194 par 2 doses de fosfomycine ; 190 par 5 jours de nitrofurantoïne et 193 par 3 jours de pivmécilline. A J7, le taux de guérison était de 74% pour la nitrofurantoïne, 70% pour le pivmécilline, 67% pour 2 doses de fosfomycine et 59% pour 1 dose de fosfomycine. Le taux d'événements indésirables était de 20% et 26% pour une ou deux doses de fosfomycine, de 27% pour la nitrofurantoïne et de 21% pour le pivmécilline. Parmi les événements graves figuraient 3 pyélonéphrites (2 dans le groupe nitrofurantoïne soit 1% des patientes et 1 dans le groupe pivmécilline soit 0.5% des patientes). Sur la base de ces résultats, les auteurs concluent que la place de la fosfomycine comme traitement de première ligne des infections urinaires non compliquées mériterait d'être réévaluée, la nitrofurantoïne étant plus efficace, et que la plupart des événements indésirables étaient légers quel que soit l'antibiotique utilisé.

Cette publication appelle plusieurs commentaires. Tout d'abord, la présentation des résultats est trompeuse, car si l'on prend en compte la taille de chaque groupe en exprimant le % de guérison avec son intervalle de confiance, seule la fosfomycine unidose (guérison de 59% [55-66]) fait moins bien que la nitrofurantoïne (74% [67-80]), le pivmécilline (70% [62-76]) et 2 doses de fosfomycine (67% [60-74]), qui ont tous les 3 la même efficacité (car les IC se chevauchent). Il aurait également été pertinent de prendre en compte la survenue d'une pyélonéphrite plutôt comme critère de non efficacité (que comme événement indésirable !), ce qui dans ce cas aurait conduit à une conclusion inverse (nitrofurantoïne et pivmécilline moins efficaces que fosfomycine !). Par ailleurs, l'absence d'aveugle ne permet pas d'attribuer la différence d'efficacité au seul médicament (la mesure du critère par le médecin ayant pu être influencée par la connaissance du traitement reçu). Enfin et surtout, cette étude ne permet en rien de conclure sur un profil de sécurité comparable pour ces 3 antibiotiques, dans la mesure où le nombre de patientes incluses (environ

200 par groupe) est largement insuffisant pour détecter un effet indésirable grave (dont l'incidence est bien inférieure à 1/200). Tout le problème est là ! Le profil de sécurité de la nitrofurantoïne n'est en rien comparable à celui du pivmecillinam, et encore moins de la fosfomycine ! Si la fosfomycine est associée à très peu d'effets indésirables, en général bénins (manifestations allergiques et troubles digestifs) et que le pivmecillinam (de structure très proche de l'amoxicilline) partage également son très bon profil de sécurité, la nitrofurantoïne est associée à un risque majoré d'atteinte immuno-allergique en particulier hépatique (hépatites cytolytiques ou cholestatiques), pulmonaire (pneumopathie interstitielle voire fibrose), et rénale (néphropathie) dont certaines d'évolution fatale. Ces atteintes, possibles en cas de traitement court, sont certes plus fréquentes en cas de traitement prolongé (continu ou intermittent), et leur risque augmente avec la durée d'exposition (surtout au-delà de 1 mois), ce qui pose soucis dans la mesure où les cystites sont très souvent récidivantes et peuvent conduire à des prescriptions successives. Ceci est l'occasion de rappeler que ces effets indésirables graves ont conduit à restreindre l'AMM de la nitrofurantoïne à « **la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme, l'adolescente et l'enfant > 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé. Une utilisation peut être envisagée en traitement curatif probabiliste, uniquement en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou d'après l'histoire de la maladie de la patiente (antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes).** » En tout état de cause, en termes de sécurité, il semble préférable de redéfinir les modalités de prescription de la fosfomycine à l'aide d'essais cliniques (nombre optimal de doses à utiliser et avec quel espacement afin d'en améliorer l'efficacité), plutôt que de positionner la nitrofurantoïne en 1ère intention comme le recommandent ces auteurs.

Llor C, et al. *Lancet* 2026; 407: 1603–13 doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02171-3 ; Alerte AFSAPS du 31 mars 2014 <https://www.pharmacovigilance-tours.fr/files/Documents/PJ%20des%20alertes/PJ%20nitrofurantoïne%2003.04.14.pdf> ; Benyamine A., et al. *La Revue de médecine interne* 2009, 30, S411 ; Hydes T et al. *BMJ Case Reports* CP, 2014, bcr2013203136. doi: 10.1136/bcr-2013-203136. ; A.E. Muller, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jun;23(6):355-362. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.003.

Dupilumab en pédiatrie et risque de maladie auto-immune cutanée

Le dupilumab, anticorps monoclonal inhibant la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, est indiqué dans le traitement de plusieurs maladies atopiques, comme la dermatite atopique, l'asthme ou encore l'œsophagite à éosinophiles, chez l'enfant notamment, parfois dès 6 mois. Des cas de pathologie auto-immune (psoriasis, arthrite inflammatoire,...) sont rapportés chez des adultes traités par dupilumab, ce qui pourrait s'expliquer par l'effet antagoniste du dupilumab sur l'IL-4 qui impacte la régulation des cellules T helper (Th17), cellules impliquées dans l'immunopathologie du psoriasis. Les auteurs ont voulu savoir si ce type d'effet était également rapporté en pédiatrie.

L'étude de cohorte rétrospective sur base de données de santé a inclus des enfants de 6 à 17 ans traités pour dermatite atopique modérée à sévère et/ou un asthme persistant dont 4 189 traités par dupilumab (âge médian de 12 ans), et 174 788 non traités par dupilumab (âge médian de 11,8 ans) entre 2018 et 2023. Les patients étaient suivis sur 60 jours à 4 ans, selon leur date d'inclusion. La plupart des enfants avaient une dermatite atopique (57,9 % traités, 54,4 % non traités), mais la proportion d'enfants présentant à la fois un asthme et une dermatite atopique était plus élevée dans le groupe traité (29,8 % contre 13,2 %). Concernant la survenue de maladies auto-immunes, les taux d'incidence étaient respectivement de 8,78/1 000 personnes-années chez les enfants traités par dupilumab et 6,31/1 000 personnes-années chez les non traités, soit une différence significative de 2,47 ([0,82, 4,30]) /1 000 personnes-années. Cette différence était également présente pour les maladies auto-immunes cutanées (différence de taux de 2,18/1 000 personnes-années), mais pas pour les maladies auto-immunes endocriniennes, digestives, ni rhumatologiques. Après ajustement, les auteurs concluent que le risque de maladie auto-immune dans les 4 ans suivant le traitement par dupilumab était majoré de 45% chez les enfants atopiques traités par dupilumab et celui de maladie auto-immune cutanée majoré de 57% (en particulier de psoriasis et d'alopécie). Ces résultats confirment l'importance de surveiller les enfants traités par dupilumab. Des études prospectives, en particulier chez des enfants plus jeunes, doivent être menées pour mieux comprendre le profil de sécurité de cet anticorps monoclonal, concluent les chercheurs.

S J. Gabrysowski et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2026), doi.org/10.1016/j.jaci.2026.03.010.

Chez les patients traités par anti-CD20 (rituximab, ocrélizumab,...) les sérologies peuvent être faussement négatives

Les thérapies déplétant les lymphocytes B, telles que le rituximab et les anticorps anti-CD20 plus récents (ocrélizumab, obinutuzumab, ofatumumab), altèrent la réponse humorale. Cette immunodépression expose à un risque accru d'infections atypiques en particulier neurologiques, mais peut également compliquer leur diagnostic en faussant les résultats de certaines sérologies, comme pour la neuroborréliose et le virus du Nil occidental.

Ainsi, dans une revue de la littérature portant sur 32 cas de borréliose chez des patients traités par anti-CD20, prescrits pour hémopathie, ou maladies démyélinisantes du système nerveux central, la sérologie plasmatique n'était positive que dans 16 % des cas. Dans les cas de neuroborréliose (n = 11), la sérologie dans le liquide céphalo-rachidien n'était positive que dans 18 % des cas, alors que la détection directe de *Borrelia* par PCR était positive. Sur le plan clinique, les tableaux cliniques semblaient plus souvent sévères et les manifestations neurologiques peu spécifiques, dominées par une fatigabilité diffuse et un ralentissement cognitif contrastant avec les anomalies observées à l'IRM (envahissement prédominant des leptoméniges). Ceci suggère que chez les patients traités par un médicament lymphopéniant B, les infections à *Borrelia*, en particulier neurologiques, sont probablement sous-diagnostiquées, en raison de présentations cliniques atypiques et de sérologies plasmatiques souvent négatives.

Dans une autre revue de la littérature portant sur 21 cas de méningoencéphalite à virus du Nil occidental (WNV), les IgM anti-WNV dans le LCR étaient positives chez 5 des 21 patients (24 %), tandis que 13 des 14 patients testés (93 %) avaient une PCR positive (RT-PCR) dans le LCR.

Ainsi, chez les patients traités par anti-CD20, en cas de symptômes évocateurs d'une infection atypique en particulier neurologique, la négativité de la sérologie (expliquée par la déplétion lymphocytaire B induite) ne doit pas conduire à exclure le diagnostic

Cardot-Martin et al. *Eur J Neurol.* 2026 Jan;33(1):e70483. doi: 10.1111/ene.70483 ; Ardakani RV et al. *Neurol Clin Pract.* 2025 Aug;15(4):e200489. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200489



Utilisation des IPP en pédiatrie

Une étude récente s'est intéressée à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) avant l'âge de 1 an ainsi que son évolution au fil du temps en France. En effet, en raison d'un profil de sécurité non connu en pédiatrie, la HAS précisait dans ses dernières recommandations (2024) sur la prise en charge d'un RGO chez l'enfant de moins d'un an, « Avant l'âge d'un an, le recours à un inhibiteur de la pompe à protons relève d'une prescription hors AMM. Il est réservé au traitement d'une œsophagite par reflux authentifiée par endoscopie œsogastro-duodénale ou au traitement d'un reflux gastro-œsophagien pathologique attesté par pH-métrie ». Cette étude de cohorte, basée sur le registre construit à partir du Système national des données de santé (SNDS), a inclus les enfants nés entre 2010 et 2021. Parmi les 8 222 100 enfants inclus, 703 891 recevaient un IPP soit une incidence de 54,4 pour 100 personnes-années chez les enfants avec un diagnostic hospitalier de reflux gastro-œsophagien (RGO) (+33,6 % entre 2010 et 2021), et de 7,9 pour 100 personnes-années chez ceux sans diagnostic (+63,6 %). Chez les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO, la prescription d'un IPP était associée à des facteurs de risque connus de RGO (prématurité extrême, OR ajusté 1,91 [IC à 95 % : 1,82-2,01] ; maladie digestive, 5,60 [5,49-5,71] ; maladie respiratoire, 2,73 [2,70-2,75] ; maladies neurologiques, 1,59 [1,56-1,62]). Ainsi, l'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an a fortement augmenté en France depuis 2010, alors que les données disponibles sur les effets indésirables des IPP dans la population pédiatrique sont à ce jour limitées. Au moins 2 risques spécifiques peuvent être évoqués : un surrisque infectieux (soit digestif lié une pullulation bactérienne dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle du fait d'une modification du pH gastrique, soit pulmonaire lié à la une translocation bactérienne du fait de la colonisation du digestive) et une altération du métabolisme osseux (conséquence d'une malabsorption du calcium et de la vitamine B12). Pour le risque infectieux, une étude de cohorte rétrospective française récente chez 1 262 424 enfants d'un âge médian de 84 jours (Q1 -Q3 = 44 -210 jours), suivis pendant une durée médiane de 3,8 ans (Q1 -Q3 = 1,8 -6,2 ans), dont 606 645 traités par IPP et 655 779 n'en recevant pas suggère que l'exposition à un IPP est associée à un risque accru d'infections graves virales ou bactériennes par rapport aux enfants exposés à un anti -H2 ou à un anti -acide/alginat (HR 1,34 ; IC95% 1,32 -1,36). Le risque de survenue d'infection augmentait aussi quelle que soit la durée de traitement (exposition pendant ≤ à 6 mois ; 7 à 12 mois ou > 12 mois). Par ailleurs, le risque diminuait après l'arrêt de l'IPP (HR

de 1,13 (IC95% 1,10 -1,16) pour un arrêt ≤ à 3 mois et HR de 1,03 (IC95% 1,01 -1,05) pour un arrêt > 1 an) bien que pouvant persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Concernant le risque d'altération du métabolisme osseux, une étude de cohorte rétrospective, a montré une augmentation du risque de fracture de 22% chez des enfants exposés à un IPP (n=7998 ; HR 1,23 IC95% 1,14 -1,31) par rapport à des enfants exposés à un anti -H2 (n=71 578 ; HR 1,04 IC95% 0,99 -1,09). Ce risque était augmenté chez les nourrissons exposés avant l'âge de 6 mois par rapport à ceux exposés à 12 ou 24 mois de vie, et augmentait avec la durée du traitement. Le renouvellement osseux rapide au cours de la première année de vie ou une exposition plus longue aux IPP en cas d'instauration précoce du traitement expliquerait cette particularité. Dans une autre étude de cohorte rétrospective, une augmentation du risque de fracture (notamment des membres supérieurs et inférieurs) de 11% était présente chez les enfants traités par IPP (n/N=5354/115 933) par rapport à ceux n'en recevant pas (n/N=4568/ 115 933) avec un HR de 1,11 (IC95% 1,06-1,15). L'âge moyen des enfants était de 12,6 ± 5 ans et la durée moyenne de suivi était de 2,2 ± 1,6 ans. Le risque de fracture était plus élevé chez les enfants exposés avant l'âge de 6 ans que chez ceux exposés jusqu'à 12 ans ou après 12 ans. De même, le risque augmentait avec la durée du traitement.

Ainsi, l'utilisation des IPP chez les enfants de moins d'un an est fréquente en France et a fortement augmenté entre 2010 et 2021, en particulier chez ceux qui n'ont pas un diagnostic confirmé de RGO. Si la durée d'utilisation des IPP reste généralement limitée, leur prescription concerne de plus en plus de nourrissons en bas âge, ce qui doit conduire à garder en mémoire que même en pédiatrie les IPP ne sont pas dénués d'effet indésirable car ils majorent le risque infectieux et fracturaire par une modification du métabolisme osseux.

Wang Y-H, et al. *JAMA Pediatr.* 2020 Jun 1;174(6):543-551. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0007 ; Fleishman N, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jun;70(6):815-819. doi: 10.1097/MPG.0000000000002690 ; Lassalle M et al. *The Journal of Pediatrics: Clinical Practice* (2026), doi.org/10.1016/j.jpeds.2026.200214 ; Lassalle, M et al. *JAMA pediatrics*, 177(10), 1028-1038. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2900 ; Van der Sande et al. *Eur Respir J.* 2021 Oct 7;58(4):2003229. doi: 10.1183/13993003.03229-2020 ; Wang YH, et al. *BMJ Open.* 2022;12(4): e060771. doi: 10.1136/bmjopen-2022-060771 ; Blank ML, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):335-340. doi: 10.1097/MPG.0000000000001984 ; Malchodi L, et al. *Pediatrics.* 2019 Jul;144(1):e20182625. doi: 10.1542/peds.2018-2625.





ANSM - Décembre 2025

Erreurs d'identification des colorants au bloc opératoire

Différents colorants (Bleu patenté, Bleu de méthylène,...) peuvent être utilisés au bloc opératoire, mais ils ont des indications et des voies d'administration différentes et ne sont pas interchangeables.

Suite à la survenue de plusieurs erreurs d'administration portant sur différents colorants (erreur de spécialité et/ou de voie d'administration), suivies parfois de complications parfois mortelles (réactions allergiques sévères,...), l'ANSM rappelle que

Chaque colorant a des indications, des voies d'administration et des précautions d'emploi spécifiques.

Un tableau récapitulatif des informations propres aux principaux colorants utilisés au bloc opératoire a été réalisé par l'ANSM, il sera envoyé aux établissements de santé afin d'être affiché dans chaque salle de bloc opératoire.

Tableau disponible à l'adresse :

<https://ansm.sante.fr/uploads/2025/12/08/20251202-risque-d-hypersensibilite-avec-les-colorants-utilises-au-bloc.pdf>

ANSM - Janvier 2026

Tégréto[®] 20 mg/ml (carbamazépine) suspension buvable : restriction d'utilisation chez le nouveau-né, en raison de la concentration en propylène glycol

Tégréto[®] 20 mg/ml suspension buvable, contient parmi ses excipients du **propylène glycol** à la concentration de 25 mg/1 ml. Chez le nouveau-né, cette concentration conduit à dépasser le seuil recommandé de 1 mg/kg/j. Le laboratoire Novartis, en accord avec l'ANSM, informe que désormais :

• **Tégréto[®] 20 mg/ml suspension buvable ne doit pas être utilisé chez le nouveau-né de moins de 4 semaines, ni chez des prématurés de moins de 44 semaines d'âge post-menstruel,**

• La seule exception concerne les situations sans aucune alternative thérapeutique et où le bénéfice du traitement est supérieur aux risques. Dans ce cas, une surveillance étroite de l'osmolarité plasmatique et/ou du trou anionique est recommandée.

• Cette restriction est due à la quantité de propylène glycol contenue dans le médicament qui expose à un risque d'acidose métabolique, d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë (nécrose tubulaire aiguë) et de troubles hépatiques.

Il n'y a pas de modification des recommandations pour les autres nouveau-nés (> 4 semaines ou prématurés de plus de 44 semaines d'âge post-menstruel).

Fluoroquinolones : mésusage persistant et risque d'effets indésirables graves parfois irréversibles

L'utilisation des **fluoroquinolones** (*) est strictement encadrée en raison de leurs **effets indésirables graves quelques fois irréversibles**, qui peuvent survenir dès les premières heures de traitement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt : tendinopathie, rupture tendineuse, rupture d'anévrisme, neuropathie périphérique (souvent irréversible), troubles du rythme (QT long), convulsions,... (1). Elles induisent également des résistances bactériennes. **En 2019, ce risque d'effets indésirables graves a motivé la restriction de l'utilisation des fluoro-**

quinolones, qui sont maintenant réservées à des indications extrêmement limitées. Cependant, une nouvelle étude française révèle la **persistance d'utilisations non conformes aux recommandations récentes**, particulièrement chez les **femmes et les patients âgés de 75 ans et plus** et pour le traitement des **infections urinaires et prostatiques**.

Face à la persistance du mésusage, l'ANSM :

- Rappelle que les **fluoroquinolones doivent être prescrites uniquement lorsque les autres antibiotiques sont inefficaces ou contre-indiqués**,
- Alerte sur le **respect indispensable des référentiels de prescription**, notamment les recommandations de bonne pratique de la HAS (2), les recommandations de la SPILF de 2025 (3) et du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de 2024 (4)
- La gravité des effets indésirables impose une **information claire du patient** sur les principaux effets indésirables et sur l'interruption immédiate du traitement en cas de symptômes évocateurs

(*) ciprofloxacine (Ciflox et générique), lévofloxacine (Tavanic et générique), ofloxacine (Oflocet, Monoflocet, générique), norfloxacine (générique), moxifloxacine (Izilox et générique), délafloxacine (Quofenix).

(1) The safety profile of fluoroquinolones. PMID: 40228628

(2) Haute Autorité de Santé - Choix et durées d'antibiothérapies préconisées dans les infections bactériennes courantes

(3) The latest updates on the proper use of fluoroquinolones - Actualisation 2025 update by the SPILF and the GPIP - ScienceDirect

(4) Guide de prescription d'antibiotiques par le GPIP en 2024 - GPIP

Acide tranexamique injectable (Exacyl[®] et générique) : effets indésirables graves, parfois fatals, après erreur de voie d'administration

L'acide tranexamique est un anti fibrinolytique indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an dans la prévention et le traitement des hémorragies causées par une fibrinolyse générale ou locale. Des cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés au cours desquels l'acide tranexamique a été administré par voie intrathécale ou périurale en raison d'une confusion avec un anesthésique local injectable. Ces erreurs ont été compliquées d'effets indésirables graves, parfois fatals, à type de myoclonies, convulsions et arythmies cardiaques. Les laboratoires commercialisant l'acide tranexamique injectable, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que :

- Afin de s'assurer que la voie d'administration est correcte, il convient d'être particulièrement prudent lors de la conservation, la manipulation et l'administration des formulations intraveineuses d'acide tranexamique, incluant :

o Un étiquetage clair des seringues contenant de l'acide tranexamique pour permettre leur identification et indiquer la voie d'administration appropriée
o Un stockage séparé de celui des anesthésiques locaux injectables

ANSM - Mars 2026

Ferrostrane[®] sirop : risque d'erreur chez les nourrissons de faible poids

Plusieurs cas de surdosage survenus chez le nouveau-né de faible poids ont été rapportés. En effet, la pipette-doseuse fournie initialement dans la boîte ne permettait pas d'administrer la posologie adéquate aux plus petits. La mise à disposi-

tion d'une nouvelle spécialité réservée aux nourrissons et accompagnée d'une seringue adaptée au prélèvement de petits volumes vise à prévenir ces erreurs médicamenteuses*.

Ainsi, 2 spécialités sont maintenant disponibles :

- Ferrostrane® enfant/adultes : seringue de **10 mL graduée tous les 0,5 mL**
- Ferrostrane® nourrissons : seringue de **5 mL et graduée tous les 0,1 mL**.

Ces deux présentations co-existent depuis le 2 février 2026. L'ANSM attire votre attention sur les risques d'erreur médicamenteuse liés à la coexistence de ces deux spécialités, en particulier chez les nouveau-nés et nourrissons de faible poids.

** En cas d'ingestion massive, des cas de surdosage ont été rapportés, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. La symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. A distance de l'intoxication, des sténoses digestives sont possibles. Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1%*

ANSM - Avril 2026

Sclérosants veineux (Aetoxiscélér®, Fibroveil®) : effets cardiovasculaires graves

Des effets indésirables cardiovasculaires graves continuent d'être signalés suite à l'injection d'**Aetoxiscélér®** (lauromacrogol) et de **Fibroveil®** (tétradécylsulfate de sodium), notamment chez des patients porteurs d'une contre-indication. Des mésusages sont également rapportés, tant dans la préparation que dans l'administration de ces médicaments (administration sur un seul site d'injection, dilution de la solution, etc.).

L'ANSM rappelle :

- que les médecins doivent respecter les contre-indications* et les facteurs de risque, notamment thromboemboliques, avant toute prescription ou toute administration d'un sclérosant veineux
- que les recommandations de préparation et d'administration de la solution ou de la mousse sclérosante doivent **être strictement respectées**.
- qu'il faut informer systématiquement le patient des risques, et lui remettre le guide pour l'Aetoxiscélér®
- qu'il faut respecter les volumes maximaux par séance, et par point d'injection (cf guide prescripteur)**
- qu'il est indispensable de surveiller le patient pendant et dans les minutes qui suivent. Les patients doivent **rester allongés environ 10 minutes après l'injection**, puis se lever en présence d'un professionnel de santé.
- qu'il est indispensable, compte tenu du risque allergique, d'avoir le **matériel d'urgence immédiatement disponible** avec personnel formé à son utilisation.
- qu'il est recommandé, compte tenu des risques cardiovasculaires, de **disposer d'un défibrillateur** et d'être formé aux gestes de premiers secours.

** Hypersensibilité, antécédent thromboembolique, risque élevé de thrombose, veines superficielles de très gros calibre présentant des communications importantes avec le réseau veineux profond, foramen ovale perméable symptomatique connu, artériopathie oblitérante, affection systémique non contrôlée, infection aiguë, chirurgie < 3 mois, incompétence valvulaire significative au niveau du réseau veineux profond, varices induites par une tumeur pelvienne ou abdominale,...*

*** disponible sur le site ANSM : https://ansm.sante.fr/tableau-marr/lauro-macrogol-400#guide_pds*

Collyres d'atropine : risque d'erreur et de surdosage, particulièrement chez les enfants < 3 ans

La commercialisation des collyres Atropine **Alcon®** (concentration de 0,3 %, 0,5 % et 1 %) est interrompue. Ils sont remplacés par une spécialité importée appelée **Colirolfta atropina®**.

Les stocks de collyre Atropine Alcon® actuellement présents en pharmacie peuvent être délivrés jusqu'à la date de péremption (mars 2027). **Pendant cette période, les 2 spécialités de collyre peuvent coexister.**

L'ANSM met en garde contre un risque d'erreur médicamenteuse liée à :

- la coexistence possible des 2 spécialités dans les services
- une **différence dans l'expression de la concentration en atropine (mg/ml versus %)**, qui expose à un **risque d'erreur de conversion pouvant conduire à un surdosage**.

Une contre-étiquette est apposée sur un des côtés de chaque boîte de Colirolfta atropina, qui précise la concentration et l'équivalence avec l'Atropine Alcon® :

Colirolfta atropina® 5 mg/ml = atropine 0.5%

Colirolfta atropina® 10 mg/ml = atropine 1%

- l'absence d'autre collyre de même concentration depuis l'arrêt de commercialisation du collyre Atropine Alcon 0.3%.
- Dans cette situation, l'ANSM rappelle que le **collyre à 5 mg/ml soit 0,5 % peut être utilisé chez les nourrissons et enfants de moins de 3 ans à la posologie maximale d'une seule goutte par œil et par jour**.

ANSM - Mai 2026

Mektovi® (binimetinib) : risque de confusion entre les formes 15 et 45 mg

Mektovi®, indiqué dans certaines formes de mélanome et dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules, est disponible en comprimés à **15 mg** et également depuis juillet 2025 en comprimés à **45 mg**. Depuis cette date, plusieurs cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés, le plus souvent liés à des erreurs de dispensation et à des confusions sur la posologie entre comprimés à 15 et 45 mg. Ces erreurs exposent à un risque de surdosage parfois grave (asthénie, nausée, cytolase hépatique, hyperlipasémie, décollement séreux rétinien).

L'ANSM et les Laboratoires Pierre Fabre rappellent que la dose recommandée de binimetinib est de 90 mg/jour : Mektovi® 15 mg (3 comprimés matin et soir) ou Mektovi® 45 mg (1 comprimé matin et soir).

- Les médecins doivent :
 - **s'assurer que le dosage prescrit (15 ou 45 mg) est explicite sur l'ordonnance**,
 - bien expliquer le nouveau schéma de prise au patient en cas de passage de comprimés 15 à 45 mg.
- Les pharmaciens :
 - **doivent vérifier systématiquement les prescriptions**, en particulier la cohérence entre le dosage prescrit et la posologie indiquée sur l'ordonnance,
 - **ne doivent pas substituer Mektovi® 15 mg par Mektovi® 45 mg** (ou inversement) sans accord préalable du prescripteur ; si le médecin valide la substitution, il doit communiquer la posologie adaptée, qui sera corrigée sur l'ordonnance,
 - **doivent préciser systématiquement sur l'ordonnance et sur la boîte** le nombre de comprimés à prendre par le patient et la fréquence de prise,
 - doivent s'assurer que le patient a compris les modalités de prise.

ESKétamine Renaudin : risque de surdosage en cas de confusion avec la kétamine

L'ANSM et le Laboratoire souhaitent alerter sur le risque d'erreur médicamenteuse entre l'**ESKétamine Renaudin** (5 mg/mL et 25 mg/mL), qui vient d'être commercialisée, et les spécialités génériques de **kétamine**.

- Des erreurs médicamenteuses liées à la confusion entre eskétamine et kétamine, dont les noms sont proches, peuvent conduire à des surdosages massifs d'eskétamine d'évolution potentiellement fatale*, lorsqu'elle est utilisée par erreur à la place de la kétamine.

- L'ESKétamine Renaudin et les spécialités de kétamine ne sont pas superposables :
 - Ni en termes d'indications
 - Ni en termes d'effet : l'eskétamine est l'énantiomère S(+) de la kétamine racémique dont l'effet n'est pas équivalent : **les posologies sont différentes.**
- Pour éviter ces erreurs médicamenteuses, il est recommandé de :

- **Eviter la coexistence des spécialités à base d'eskétamine et de kétamine au sein d'un même service.**
- Lire attentivement toutes les mentions figurant sur les boîtes et ampoules, lors de la préparation des solutions de perfusion, en procédant à une double vérification ;

Il est demandé aux professionnels de santé de redoubler de vigilance lors de la préparation et de l'administration de ces produits.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2026/05/04/20260504-dhpc-esketamine-renaudin.pdf>

** En cas de surdosage, les signes cliniques sont : convulsions, dépression respiratoire voire arrêt cardiaque.*

Dilantin® (phénytoïne sodique) doit être réservé aux enfants < 5 ans

Dilantin® 250 mg/5 ml est en rupture d'approvisionnement depuis 2025 mais des importations permettaient la poursuite du traitement. Cependant, un retard dans l'acheminement de ces importations est annoncé.

Désormais, pour permettre aux patients sans alternative thérapeutique de poursuivre leur traitement :

- **La phénytoïne sodique injectable (Dilantin®) doit être réservée aux enfants < 5 ans** et une attestation sur l'honneur doit être transmise par la pharmacie à chaque commande
- **La fosphénytoïne sodique I.V. (Prodilantin®) est une alternative pour les enfants ≥ 5 ans et les adultes** en neurologie, en prescrivant la posologie en mg d'équivalent phénytoïne (EP) par kilo, pour éviter tout surdosage par erreur de conversion des doses entre phénytoïne et fosphénytoïne.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/05/25/20230525-dhpc-dilantin-courrier-ps.pdf>

Ontozry® (cénobamate) : risque d'hépatite sévère

Ontozry® (cénobamate) est indiqué chez l'adulte en traitement de certains types d'épilepsie non contrôlée par au moins 2 traitements antérieurs. Récemment, des hépatites sévères avec insuffisance hépatique ont été rapportées, dont le mécanisme reste en grande partie inconnu. A ce jour, seul un risque d'élévation des transaminases dose dépendant avait été identifié dès les essais cliniques.

L'ANSM et les laboratoires Angelini Pharma France informent que :

- Un bilan hépatique (transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale) doit être réalisé :
 - avant l'initiation d'Ontozry®,
 - pendant le traitement,
 - rapidement en cas de signes ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique (asthénie, anorexie, douleurs de l'hypocondre droit, urines foncées, ictère).
- Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.
- En cas de suspicion ou de confirmation d'une atteinte hépatique, une réduction de la dose ou l'arrêt d'Ontozry® doit être envisagé (en évitant un arrêt brutal, sauf si nécessaire, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond).

Médicaments dopaminergiques ; rappel du risque de troubles du contrôle des impulsions

Les médicaments dopaminergiques, prescrits dans la maladie de Parkinson, le syndrome des jambes sans repos et l'hyperprolactinémie, exposent à un risque de troubles du contrôle

des impulsions, parfois graves, pouvant survenir même à faible dose ou après plusieurs années de traitement, progressivement, sans que le patient en ait toujours conscience: addiction aux jeux d'argent, dépenses et achats compulsifs, consommation excessive de nourriture dans un temps très court, hypersexualité, pulsions sexuelles accrues parfois associées à des comportements inappropriés ou dangereux, comportements hostiles, agressifs ou violents.

L'ANSM :

- recommande aux professionnels de santé de, systématiquement, informer les patients des risques de troubles de contrôle des impulsions associés à ces traitements et les interroger sur les changements récents dans leur comportement
- leur propose de remettre à leurs patients le document d'information qu'elle a élaboré (médicaments-dopaminergiques-ce-quit-faut-savoir.pdf)

Méthadone : risques de surdose et d'interactions médicamenteuses

La méthadone est un opioïde indiqué dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes et en traitement des douleurs cancéreuses chroniques. Les données récentes d'enquête de pharmacovigilance, d'addictovigilance et des centres antipoison entre 2021 et 2025 montrent que le nombre de signalement de surdose et de complications graves en lien avec la méthadone continue d'augmenter.

Ces enquêtes ont identifié des facteurs susceptibles d'expliquer ces surdoses : augmentation trop rapide des doses ou dose initiale trop élevée à l'initiation du traitement ; arrêt brutal ou réduction trop rapide des doses à la fin du traitement ; prise irrégulière (non respect de la posologie) ; interactions avec d'autres médicaments (certains psychotropes, antidépresseurs, antipsychotiques, antibiotiques, antifongiques, médicaments utilisés dans les troubles digestifs ou anticancéreux) ; consommation d'autres substances (alcool, autre opioïde, cocaïne,...) ; usage détourné (utilisation en dehors d'un cadre médical, partage du traitement,...).

L'ANSM rappelle aux professionnels de santé l'importance de :

- vérifier systématiquement les traitements en cours du patient, avant et pendant le traitement par méthadone,
- surveiller attentivement l'état du patient lors de l'initiation du traitement et adapter les doses progressivement
- prescrire systématiquement un kit de naloxone prêt à l'emploi en même temps que la méthadone, informer les patients et leur entourage des risques de surdose et la conduite à tenir en cas de symptômes de surdose (utilisation de la naloxone, appel du 15)
- remettre au patient les documents d'information sur la réduction des risques (<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methadone>).

ANSM - Juin 2026

Finastéride 1 mg : risque de troubles psychiatriques et sexuels

Le finastéride 1 mg, indiqué en traitement des stades peu évolués de l'alopécie androgénétique pour les hommes de 18 à 41 ans, expose à des risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle, qui peuvent conduire à des idées suicidaires.

En complément des mesures européennes annoncées en septembre 2025, l'ANSM a mis en place une attestation annuelle d'information partagée cosignée par le médecin et le patient :

- dont la présentation au pharmacien conditionne la dispensation, depuis le 16 avril pour toute initiation de traitement et depuis le 16 juin 2026 pour les renouvellements
- qui permet de s'assurer de l'information du patient sur les risques et les précautions à prendre, notamment :
 - risque de troubles psychiatriques (humeur dépressive, dépression, idées suicidaires) et de troubles de la fonction sexuelle (notamment troubles de l'érection, de l'éjaculation,

diminution de libido),

- persistance possible de certains effets après l'arrêt du traitement,
- conduite à tenir en cas de survenue de ces effets (arrêt du traitement et consultation médicale urgente en cas de troubles psychiatriques, consultation médicale et possible arrêt du traitement en cas de troubles de la fonction sexuelle),
- importance de prévoir un temps de réflexion avant de débiter le traitement,
- nécessité d'un suivi médical régulier pendant le traitement

Tecovirimat : ne plus utiliser dans le traitement des infections à virus Mpx

L'EMA a recommandé en mars 2026 de ne plus utiliser le tecovirimat dans le traitement des infections à virus Mpx (variole du singe), en raison de son manque d'efficacité dans cette indication selon des études récentes.

Le tecovirimat reste autorisé dans le traitement de la variole, de la vaccine (cowpox) et des complications pouvant survenir après la vaccination antivariolique, pour lesquelles il reste efficace.

Neuroleptiques et constipation : vigilance indispensable pour limiter le risque de complications

La constipation liée à la prise de neuroleptiques est un effet indésirable connu, fréquent, parfois responsable de graves complications, voire de décès. Des cas graves continuant d'être signalés, l'ANSM rappelle, en concertation avec les représentants des psychiatres, les recommandations pour limiter les risques : évaluer la charge anticholinergique de la prescription (association antidépresseur imipraminique, antiparkinsonien, antispasmodique anticholinergique) ; en cas de facteurs de risque de constipation, conseiller des mesures hygiéno-diététiques et prescrire un traitement préventif dès l'instauration du neuroleptique ; informer les patients des signes d'alerte (douleurs abdominales, constipation sévère, diarrhée inexpliquée) pour une détection précoce ; instaurer rapidement un traitement adapté en cas d'atonie colique aiguë (arrêt des antipsychotiques si nécessaire, évacuation d'un fécalome, prise en charge chirurgicale si besoin) et être attentif en particulier aux patients ≥ 60 ans pouvant être particulièrement sensibles aux effets atropiniques.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

• AP. Jonville-Béra



La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis mis en ligne entre le 01/12//2025 et le 17/06/2026 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	
II (importante)	-	-	
III (modérée)	TEPEZZA (téprotumumab)	Traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie	troubles auditifs (12%) (surdité, hypoacousie et acouphènes,...), hyperglycémie (5%) et rechute à l'arrêt chez 30% des patients initialement répondeurs
	ADZYNMA (ADAMTS13r)	Traitement enzymatique substitutif chez les patients adultes et enfants atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital d� à un déficit en ADAMTS13. ADZYNMA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge	profil plus favorable que la plasmath�rapie, mais incertitudes à long terme sur l'apparition d'anticorps neutralisants anti-ADAMST13
	KAYFANDA (odevixibat)	Traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus	
	ROMVIMZA (vimseltinib)	Traitement des adultes atteints d'une tumeur ténosynoviale à cellules géantes symptomatique associée à une détérioration cliniquement significative de la fonction physique et pour lesquels les options chirurgicales ont été épuisées ou induiraient une morbidité ou un handicap inacceptable	taux élevé d'EI graves (7%) et de grades 3-4 (37%) ; œdèmes péri-orbitaires et de la face, augmentation des ASAT et CPK et rash, invalidants pour certains patients ; recul limité sur le profil de sécurité au long cours
	LOQTORZI (toripalimab)	En association au cisplatine et à la gemcitabine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie	nombre élevé d'EI ayant entraîné une interruption de traitement (12%) et d'EI immunom�di�s (54%)
IV (mineure)	VIMKUNYA (vaccin contre le chikungunya)	Prévention de la maladie caus�e par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 12 ans et plus	
	HETRONIFLY (serplulimab)	En association au carboplatine et à l'étoposide, en 1�re intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu	EI immuno-médiés fréquents (38%)

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
IV (mineure)	EZMEKLY (mirdamétinib)	Traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables chez les enfants âgés de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1	El notamment digestifs et cutanés, et surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire
	ITOVEBI (inavolisib)	En association au palbociclib et au fulvestrant, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, à Rc aux œstrogènes positifs, HER2 négatif et avec mutation du gène PIK3CA, en récidive pendant ou dans les 12 mois après la fin de l'hormonothérapie	El graves (27%) et hyperglycémie (50%) nécessitant de mettre en route un traitement antidiabétique
	OGSIVEO (nirogacestat)	Traitement des adultes avec tumeurs desmoïdes progressives nécessitant un traitement systémique (ASMR V chez les patients naïfs de traitement)	
	KINPEYGO (budésone)	Adultes avec néphropathie à IgA primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/j (protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II	El cortico-induits ; suivi en particulier métabolique (glycémie) ; pas de démonstration d'une supériorité du en matière de sécurité / autres corticoïdes (absence de comparaison directe)
	VORANIGO (vorasidenib)	Astrocytome ou oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les adultes et adolescents > 12 ans (>40 kg), après intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat	El grades ≥ 3 (22,8%)
	YORVIPATH (palopectéripa- ratide)	Traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et non contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique	profil de sécurité favorable, El modérés (réaction au site d'injection, céphalées) ; incertitudes sur la prévention des complications rénales ou des symptômes neuromusculaires
	LOARGYS (pegzilarginase)	Traitement du déficit en arginase 1 (hyperargininémie) chez les adultes, adolescents et enfants > 2 ans	profil de sécurité favorable mais recul limité
	ELAHERE (mirvétuximab soravtansine)	Adultes avec cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate, résistant aux sels de platine et avec 1 à 3 lignes de traitement antérieures	profil de sécurité acceptable par rapport à la mono-chimiothérapie mais incidence élevée des El oculaires
	NULIBRY (fosdénoptérine)	Traitement de patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène de type A	
	TEIZEILD (téplizumab)	Retarde l'apparition d'un diabète de type 1 (de stade 3 chez les adultes et enfants à partir de 8 ans atteints d'un DT1 de stade 2	lymphopénie, leucopénie, neutropénie, rash et risque de syndrome de relargage de cytokines ; incertitudes sur le profil de sécurité à long terme comport (développement d'Ac anti-téplizumab et d'Ac neutralisants)
V (absence)	BEYONTRA (acoramidis)	Amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez l'adulte avec cardiomyopathie	profil de sécurité semblant favorable, mais recul limité à 42 mois
	JAYPIRCA (pirtobrutinib)	Adultes atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire précédemment traités par un ITK de Bruton, et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel)	El graves chez 39 % des patients
	EZMEKLY (mirdamétinib)	Traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables chez les adultes atteints de neurofibromatose de type 1	El notamment digestifs et cutanés, et surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire
	VOQUILY (mélato- nine) MELATONINE UNIMEDIC PHARMA (mélatonine)	Dans l'insomnie d'endormissement chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans avec TDAH lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes	
	TENTIN (dexamphétamine)	TDAH avec ou sans hyperactivité chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans lorsque la réponse à au méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante	risques cardio-vasculaires, neuro-psychiatriques, cérébro-vasculaires et staturo-pondéraux et incertitudes à long terme
	ANDEMBRY (garadacimab)	Prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents > 12 ans	profil de sécurité favorable (infections et réactions au site d'injection)
	BRINSUPRI (brensocatib monohydraté)	Traitement de la bronchectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant présenté au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois	faible échantillon d'adolescents (n=40), ce qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité et la sécurité propre à cette population
	DEQSIGA (immuno- globuline humaine normale)	Chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité majeures et/ou récurrentes, en présence d'anticorps anti-IgA	
	COLUMVI (glofitamab)	Adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute après au moins 2 lignes de traitement et en échec ou inéligibles aux CAR-T	syndrome de relargage des cytokines fréquent, neutropénies de grade 3-4 et d'infections sévères
	QALSODY (tofersen)	Traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1	

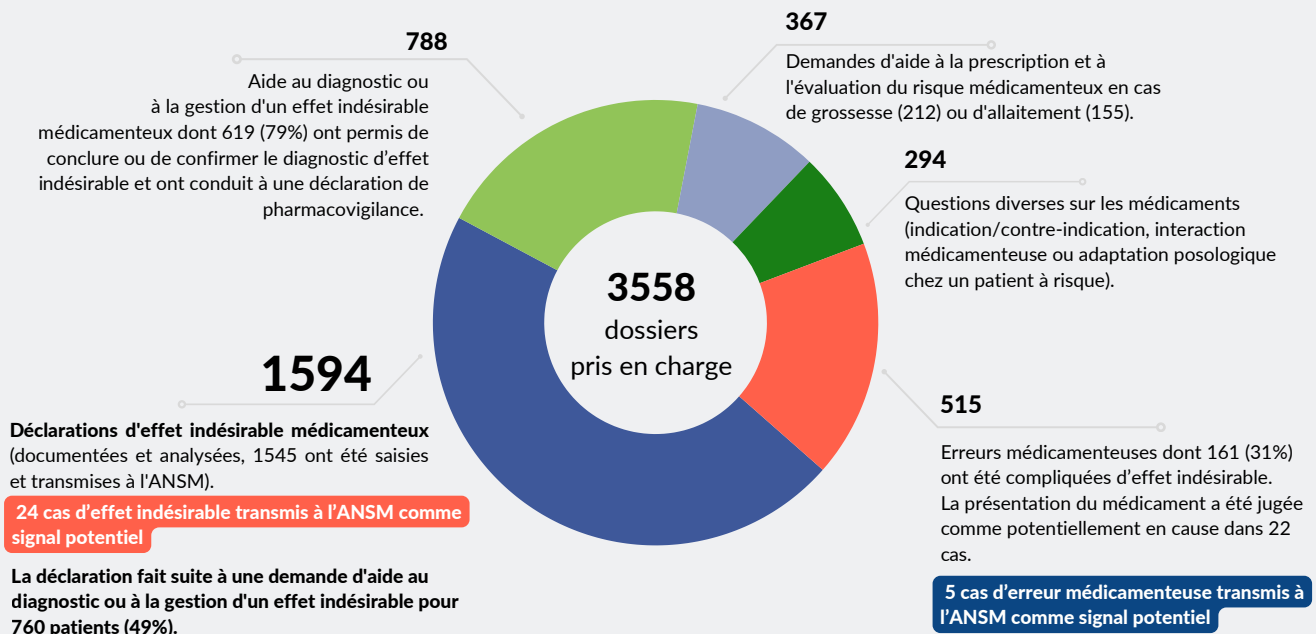
ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
V (absence)	VYVGART (efgartigimod alfa)	Adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique active, progressive ou en rechute, après corticoïdes ou immunoglobulines	
	REZDIFFRA (resmétirom)	Adultes atteints de stéatohépatite avec dysfonctionnement métabolique sans cirrhose et fibrose hépatique modérée à avancée (stades F2 à F3) en association avec un régime alimentaire et l'exercice physique	incertitudes sur le profil de sécurité au long cours (notamment pour les lithiases biliaires)
	EKTERLY (sébétralstat)	Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus	manque de recul sur la sécurité à long terme à la posologie de l'AMM
	MAAPLIV (mélange d'acides aminés sans acides aminés à chaîne ramifiée)	Maladie des urines à l'odeur de sirop d'érable se manifestant par un épisode de décompensation aiguë chez les patients à partir de la naissance chez qui une formulation orale et entérale sans acides aminés à chaîne ramifiée ne peut être utilisée	
	BOSULIF (bosutinib)	Traitement des enfants de 6 ans et plus atteints de LMC Ph+ en phase chronique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés Avis défavorable au remboursement dans le traitement « des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée	
	SAPHNELO (anifrolumab)	Lupus érythémateux systémique chez l'adulte, modéré à sévère actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, sans atteinte rénale ou du système nerveux central. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM (en cas d'atteinte rénale ou du SNC).	
	FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal)	Prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus	risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe (pic 2 à 3 j après la vaccination) aux patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité. Des cas de quillain-Barré et d'exacerbation du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont été observés
	ALTAROMIN (hippurate de méthénamine)	Prophylaxie des infections des voies urinaires basses non compliquées, à savoir en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante chez les femmes adultes (à l'exception des femmes enceintes)	potentiel effet rebond après l'arrêt du (conditions d'arrêt non définies), incertitude sur le profil de résistance et absence de données robustes sur un éventuel impact sur la réduction de résistances aux antibiotiques
	ALYFTREK (deutivacaftor/ vanzacaftor/ tezacaftor)	Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène CFTR	absence de données de sécurité chez les patients naïfs de traitement par modulateur de la protéine CFTR ou ne tolérant pas la trithérapie par ivacaftor/ tezacaftor/eleacaftor
	ZIIHERA (zanidatamab)	Cancer des voies biliaires HER2-positif non résécable, localement avancé ou métastatique, précédemment traité par au moins un traitement et non éligibles au FOLFOX	manque de recul sur la sécurité
	KOSELUGO (sélumétinib)	Neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants de 1 an à moins de 7 ans et pour les patients plus âgés ayant des difficultés à avaler	El digestifs et cutanés, et surveillance régulière de la fonction cardiaque et oculaire

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge	ZEMCELPRO (dorubicel et cellules CD34-non expansées)	Hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un conditionnement myéloablatif et pour lesquels aucun autre type de cellules de donneur appropriées n'est disponible	El graves grade ≥3, avec infections (75%), GvHD aiguës (66%), syndromes de prise de greffe (11 %), GvHD chroniques (15%) et échecs de greffe primaires (5 %)
	KISUNLA (donanémab)	Adultes avec diagnostic de troubles neurocognitifs mineurs et majeurs à un stade léger dus à la maladie d'Alzheimer hétérozygotes ou non-porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E avec une pathologie amyloïde confirmée	risques importants identifiés à type d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (de type œdème cérébral vasogénique,, microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes
	AUGTYRO (repotrectinib)	Traitement du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules ROS1-positif avancé	El grades ≥ 3 (59 %) et El graves (43 %),risque de fractures osseuses

CHIFFRES CLÉS - BILAN 2025

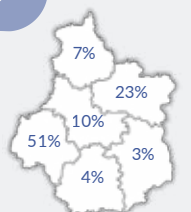
(portant sur les missions de veille sanitaire, d'expertise et d'appui auprès des professionnels de santé et des établissements de la région)



Répartition des déclarations par classe d'âge :

Adultes	45 %
Sujets âgés	41 %
Enfants et adolescents	8 %
Nouveau-nés et nourrissons	5 %

Origine des déclarations



% de déclarations par département

Cette année, les médecins sont à l'origine de 72% des déclarations suivies par les patients (17%). Les déclarations des professionnels de santé émanent du CHRU de Tours (36%), des autres CH (30% dont 73% transmis par les correspondants de PV), des médecins libéraux (8%), des pharmaciens libéraux (4%) et des cliniques (1%).



Questions "Grossesse"

Les 212 questions proviennent du CHRU (64%), d'un autre CH (18%), d'un professionnel de santé libéral (11%), d'une clinique (2%) ou d'un patient (2%). Les questions reçues sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse maternelle/paternelle ; aide à la prescription avant ou pendant la grossesse ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale. Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Questions diverses

Les 294 questions émanent du CHRU (31%), d'un patient (21%), d'un professionnel de santé libéral (20%), d'un autre établissement de santé (20%) ou d'une autre structure (4%). Les questions les plus fréquentes portent sur un risque d'interaction médicamenteuse, une indication ou contre-indication ou une adaptation posologique chez un patient à risque.

Questions "Allaitement"

Les 155 questions proviennent du CHRU (74%), d'un autre CH (9%), d'un professionnel de santé libéral (7%) ou d'un patient (7%). Les questions les plus fréquentes portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué. Dans ces situations, la consultation du service a le plus souvent permis d'autoriser l'allaitement.



Le Centre Régional de pharmacovigilance Centre Val de Loire appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
<https://www.rfcrpv.fr>

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.