

## SOMMAIRE

### Editorial

Le métho c'est hebdo !

### A suivre ...

Réactions allergiques graves à la  
chlorhexidine

### Bibliographie

Anticoagulants oraux directs et  
saignements menstruels importants :  
un effet à garder en tête

### Addictovigilance

Cannabidiol et médicaments : l'ANSM  
met en garde sur les risques cachés

### Question

ISRS, tendance hypomaniaque et  
hypersexualité

### Info

Vaccination : prévention des  
méningites et septicémies à  
méningocoques

### Bilan 2024

*Ont participé à la réalisation*

*de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron, R.  
Bordet, A-S. Caous, L. Carton, L. Daran, S.  
Deheul, L. Gaboriau-Louvieaux, S.  
Gautier, C. Potey, J. Pamart, A.  
Ramarosaona*



## Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 84 : Janvier – Mars 2025

### EDITORIAL « Le métho c'est hebdo ! »

Il y a quelques jours, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) renforçait sa campagne de prévention des erreurs liées à l'administration du méthotrexate faible dose dans la prise en charge des maladies inflammatoires par une vidéo au titre simple mais efficace « Le métho c'est hebdo ! » (1).



L'occasion de rappeler aux médecins de préciser le jour de prise hebdomadaire du méthotrexate de leur patient sur les ordonnances, aux pharmaciens de reporter ce jour sur les boîtes de méthotrexate et aux patients de le noter sur un calendrier, un carnet, un téléphone, selon leurs habitudes. En effet, respecter strictement le jour de prise unique permet de limiter le risque de surdosage.

L'OMÉDIT Bretagne, à l'origine de ce slogan, a également développé de nombreux supports et outils sur le sujet : module e-learning, vidéo d'information, grille d'auto-évaluation du circuit, affiche de sensibilisation ... (2)

Nul besoin de rappeler que le surdosage en méthotrexate peut avoir des conséquences graves. Or, comme le rappelle l'ANSM, malgré les actions de prévention, des cas de surdosages compliqués d'effets indésirables continuent d'être déclarés régulièrement aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ils sont le plus souvent dus à des prises du médicament plus nombreuses que celles qui ont été prescrites (3). Le CRPV de Lille a déjà reçu depuis le début de l'année 2025 2 cas d'erreur de dose de méthotrexate : un cas concerne un patient l'ayant pris 2 jours de suite et l'autre cas est une erreur de prescription d'une prise quotidienne, interceptée par l'analyse pharmaceutique.

Ces erreurs, encore trop fréquentes, sont évitables, alors passez le mot « Le métho c'est hebdo ! ».

1.ANSM. Le métho c'est hebdo. <https://www.youtube.com/shorts/86rR0FSuA9Q>

2.OMÉDIT Bretagne. Méthotrexate oral. <https://www.omeditbretagne.fr/qualite-securite-vigilance/never-events-mhr/methotrexate-oral/> 3.ANSM. Risque de surdosage en méthotrexate par voie orale : un médicament à prendre une fois par semaine, toujours le même jour. <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-methotrexate-par-voie-orale-imeth-novatrex-et-generiques-une-carte-patients-et-une-brochure-professionnels-de-sante-pour-eviter-les-surdosages>

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,  
**n'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

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

## A SUIVRE ... Réactions allergiques graves à la chlorhexidine.

En novembre 2023, l'ANSM rappelait le risque de survenue de réactions allergiques immédiates et graves avec la chlorhexidine, dont le nombre est en augmentation en France (1). Celles-ci se manifestent généralement dans l'heure suivant l'utilisation et se caractérisent par de l'urticaire, un gonflement du visage et des difficultés respiratoires voire un choc anaphylactique.

Pour rappel, la chlorhexidine est un antiseptique qui entre dans la composition de nombreux produits (usage cutané, bains de bouche, solutions pour pulvérisation buccale, comprimés à sucer, collyres, gels urologiques), ou encore dans des produits d'hygiène (certains dentifrices) ou cosmétiques. Ces divers usages sont d'autant plus de situations au cours desquelles les patients peuvent se sensibiliser à ce produit et donc augmenter le risque de réaction allergique.

Afin de réduire ce risque, l'ANSM recommande de limiter l'usage de la chlorhexidine en optant dans un premier temps, dans le cas des plaies superficielles par exemple, au lavage à l'eau claire et au savon plutôt qu'à l'usage de la chlorhexidine.

Sur l'année 2024, le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille a reçu 2 cas de choc anaphylactique de grade III impliquant la chlorhexidine (tous les 2 confirmés par des tests allergologiques) et 2 cas d'éruption cutanée (1 cas confirmé par des tests allergologiques).

L'usage de la chlorhexidine ne doit pas être banalisé car il présente un risque d'allergie qui peut se révéler grave : il est important de ne l'utiliser que si nécessaire et d'envisager sa responsabilité en cas de réaction allergique si elle est impliquée.

1.ANSM. Actualité - Chlorhexidine : attention au risque de réaction allergique immédiate grave - ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/chlorhexidine-attention-au-risque-de-reaction-allergique-immEDIATE-grave>

## Bibliographie. Anticoagulants oraux directs et saignements menstruels importants : un effet à garder en tête.

Un résumé de l'*American Society of Hematology*, publié dans la revue *Blood* en novembre 2024 a retenu toute notre attention (1). On connaît bien évidemment le risque hémorragique des anticoagulants oraux (ACO), expliqué par leur mécanisme anticoagulant direct sur les facteurs II ou X, ou indirect via l'absence de synthèse des facteurs vitamine K dépendants. On sait également que ce risque n'est pas identique en termes de localisation, avec plus de risque au niveau cérébral pour les AVK et plus de risque au niveau gastro-intestinal pour les AOD. Néanmoins, le risque hémorragique ne se cantonne pas à ces deux systèmes mais peut concerner bien d'autres organes.

Ainsi, en 2023, une analyse de disproportionnalité, de type cas-non cas, menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse à partir de la base internationale de pharmacovigilance, rappelait les différentes localisations possibles des hémorragies avec ces molécules (dont la localisation gynécologique) et retrouvait une différence de profil de notification entre ACO (2) (table ci-contre). L'étude publiée dans la revue *Blood* en 2024 s'est intéressée particulièrement aux hémorragies gynécologiques, clairement sous notifiées auprès de nos services de pharmacovigilance. Ils ont donc mené une étude pharmaco-épidémiologique, à partir d'une base de données administratives qui comprend des détails concernant des patients de 56 centres hospitaliers aux États-Unis.

**TABLE 2** Reporting odds ratio (ROR) of bleeding locations with direct oral anticoagulants (DOAC) vs. vitamin K antagonists (VKA) registered in VigiBase<sup>®</sup> between 1 January 2008 and 31 December 2021.

	DOAC	VKA	aROR	95% CI	P value
Cerebral	21 355	9735	0.93	0.90-0.95	<.001
Digestive	17 585	6328	0.99	0.96-1.02	.56
Urologic	9579	4226	0.93	0.90-0.97	<.001
Gynaecologic	3868	551	3.75	3.41-4.13	<.001
Cutaneous	1913	1020	0.97	0.90-1.05	.49
Epistaxis	9321	6341	0.60	0.58-0.62	<.001

Note: ROR was adjusted (aROR) on age, sex, USA reporter and co-medications.

Les données ont été récupérées de 2010 à 2023, chez des femmes âgées de 15 à 45 ans qui recevaient une nouvelle prescription d'anticoagulant et la cotation des hémorragies menstruelles importantes (HMI) survenus dans les trois mois après la prescription d'anticoagulants était analysée. Les femmes ménopausées ont été exclues de même que les femmes enceintes ou ayant des problèmes de maladies hémorragiques ou d'hémorragies chroniques. Un total de 433872 femmes a été inclus, dont 341068 sous HBPM, 26075 sous warfarine, 26782 sous rivaroxaban, 38311 sous apixaban et 1630 sous dabigatran. La prévalence des hémorragies était plus faible chez les patientes sous HBPM, en comparaison avec les ACO et les patients sous warfarine avaient une plus grande prévalence d'HMI (6,1 % versus 5,6 % pour le rivaroxaban, qui était l'AOD le plus concerné). Outre des HMI, des spotting et des règles prolongées sont décrits (3). Ces saignements peuvent parfois être sévères, amenant à la nécessité d'une intervention chirurgicale, plus souvent avec le rivaroxaban qu'avec la warfarine ou d'autres AOD (4). Ainsi, dans les deux situations de traitement (AOD ou AVK), il semble important d'informer les patientes de ces modifications de saignements au moment des règles.

1.Nnawuba K. C., Sridhar D.C. *Blood* 2024;144 (suppl 1):1255. 2. Montastruc J-L et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89:2201-2207. 3.Brekelmans et al. *Thrombosis and haemostasis* 2017;117:809-815. 4. Eworuke et al. *Drug safety* 2021; 44:753-763.

### **Pharmacodépendance : Cannabidiol et médicaments : l'ANSM met en garde sur les risques cachés.**

Le 11 mars 2025, l'ANSM a publié une information sur les risques d'interactions entre le cannabidiol (CBD) et certains médicaments.

Le CBD est une substance cannabinoïde naturelle légale présentée comme ayant des vertus relaxantes, sédatives, antalgiques. Il ne s'agit pas d'un médicament. Depuis sa commercialisation en 2015, le CBD a gagné en popularité ; il est actuellement disponible sous différentes formes (tisanes, huiles, bonbons, e-liquides pour cigarettes électroniques, comprimés...).

En France, entre 2017 et 2023, 58 cas d'interactions médicamenteuses avec le CBD ont été signalés aux Centres Anti-Poison (C.A.P.). En 2021-2022, 4 cas graves ont été identifiés par les CRPV et les centres d'Addictovigilance. L'ANSM indique que le nombre de cas est sans doute fortement sous-évalué.

Le CBD est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4 et le CYP2C19, qui sont aussi responsables de la métabolisation de nombreux médicaments. Cette voie métabolique partagée peut conduire à des interactions médicamenteuses avec des risques de réduction d'efficacité des traitements ou d'augmentation des effets indésirables.

Une liste non exhaustive des médicaments concernés est disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/actualites/melanger-cbd-et-medicaments-ce-nest-jamais-anodin>

Cette liste regroupe actuellement 17 classes thérapeutiques. La vigilance est d'autant plus nécessaire pour les médicaments à marge thérapeutique étroite tels que la lévothyroxine par exemple.

L'usage à grande échelle du CBD est d'apparition récente, la pharmacologie de cette molécule n'est pas encore totalement connue ; l'ANSM indique que le CBD est susceptible d'interagir avec d'autres types de médicaments qui ne sont pas encore identifiés et invite les patients et les professionnels de santé à déclarer les événements inhabituels se produisant suite à la consommation de CBD et d'un médicament.

*Le centre d'Addictovigilance est disponible pour toute question et/ou notification d'effets indésirables (EI) par e-mail à : [pharmacodependance@chu-lille.fr](mailto:pharmacodependance@chu-lille.fr) ou par téléphone au 03.20.44.54.49. La déclaration des EI peut également être réalisée via le portail : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>*

### **Question : ISRS, tendance hypomaniaque et hypersexualité.**

Nous avons été interrogées par une gériatre concernant le cas d'une dame âgée de 90 ans pour laquelle un traitement par escitalopram 10 mg/j avait été instauré au mois de juillet dernier dans les suites d'un accident cérébral-vasculaire. L'époux déclare que depuis lors, sa conjointe présente un changement de comportement à tendance hypomaniaque associant indifférence, augmentation majeure de l'appétit (notamment des envies sucrées), augmentation de l'alcoolisation, dépenses excessives et hypersexualité. A noter que cette patiente ne présente pas d'antécédent psychiatrique connu.

La survenue d'une hypomanie lors d'un traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est décrite dans les référentiels comme survenant chez des patients présentant certains antécédents personnels ou familiaux (épisodes maniaques/ hypomaniaques, troubles bipolaires) et nécessite un arrêt du traitement. Dans la majorité des cas retrouvés dans la littérature (1-3) le traitement par ISRS, instauré dans le cadre d'épisodes dépressifs sévères, révèle en réalité la présence d'un trouble bipolaire sous-jacent non diagnostiqué. Cet effet indésirable semble survenir à des posologies variables et à n'importe quel âge, bien qu'il ait été plus décrit au sein d'une population jeune. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore méconnus mais pourraient être liés au mécanisme d'action pharmacologique des ISRS. Plusieurs auteurs (1) ont émis l'hypothèse de l'implication des systèmes sérotoninergiques et catécholaminergiques centraux après que des niveaux élevés de monoamines aient été mesurés dans l'urine ou le liquide céphalo-rachidien de patients présentant une manie.

L'apparition d'une hypersexualité lors d'un traitement par ISRS (sertraline, fluoxétine, paroxétine, citalopram, escitalopram etc.), est un effet indésirable moins fréquemment décrit que son opposé, l'hyposexualité (4). Elle est caractérisée par un désir sexuel accru, une hyperexcitation sexuelle et des orgasmes automatiques. Cet effet indésirable peut survenir avant la fin des 4 semaines d'évaluation d'efficacité du traitement lors de son instauration, n'est pas systématiquement associé à une manie ou à une hypomanie et régresse suite à une diminution des doses voire l'arrêt du médicament responsable. Une augmentation anormale de l'activité neuronale sérotoninergique centrale pourrait être à l'origine de la survenue de cette atteinte (4). En cas de survenue d'un trouble de la sexualité sous ISRS, une diminution de la posologie voire un arrêt du traitement seront à envisager.

1.Yamaguchi et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:2099-2104. 2.Parker et al. Indian Journal of Psychiatry 2007;49:121-122. 3.Ahmed et al. Indian Journal of Private Psychiatry 2024;18:51-54. 4.Yuan et al. Am J Psychiatry Resid J 2021;16:9-12.

## INFO Vaccination : prévention des méningites et septicémies à méningocoques.

En raison d'une hausse des cas d'infections invasives à méningocoque au cours de la saison 2024-2025, avec un nombre de cas très élevé au mois de janvier 2025 ([www.vaccination-info-service.fr](http://www.vaccination-info-service.fr)), les recommandations ont récemment évolué (1) :

- Vaccination méningocoque B chez le nourrisson jusqu'à 2 ans : obligatoire (et rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 5 ans si non vacciné),
- Vaccination tétravalente ACWY chez le nourrisson jusqu'à 2 ans : obligatoire (et rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 3 ans si non vacciné),
- Vaccination tétravalente ACWY chez les adolescents de 11 à 14 ans : recommandée, quelle que soit leur vaccination antérieure,
- Vaccination tétravalente ACWY chez les jeunes adultes de 15 à 24 ans : rattrapage vaccinal recommandé.

**Pour rappel : il n'est jamais trop tard pour rattraper une ou plusieurs vaccinations ([www.infovac.fr](http://www.infovac.fr)). Faites passer le message !**

1.HAS. Recrudescence des infections invasives à méningocoques : de nouvelles recommandations sur le rattrapage vaccinal. 25/03/25.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3597672/en/recrudescence-des-infections-invasives-a-meningocoques-de-nouvelles-recommandations-sur-le-rattrapage-vaccinal](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3597672/en/recrudescence-des-infections-invasives-a-meningocoques-de-nouvelles-recommandations-sur-le-rattrapage-vaccinal)

## Bilan CRPV Nord - Pas de Calais 2024

### Les chiffres clés

**1582** demandes de renseignements :

- **1140** sur un effet indésirable,
- **295** sur le médicament (bon usage, interactions médicamenteuses...),
- **147** sur la grossesse ou l'allaitement.

**3120** dossiers analysés  
issus du  
Centre Anti Poison

**2434** notifications d'effets indésirables enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et transmises à l'ANSM, dont :

- **967** cas issus de demandes d'informations sur les effets indésirables médicamenteux,
- **291** cas d'erreurs médicamenteuses issues des cas du Centre Anti Poison,
- **62** cas concernant une problématique grossesse ou allaitement.

Pour un total de  
**7136** dossiers  
pris en charge

**31** cas marquants  
transmis à l'ANSM

**6** erreurs marquantes  
transmises à l'ANSM

#### Origine des notifications

Pharmaciens	40,0%
Médecins	31,9%
Particuliers	13,1%

#### Notifications - répartition par classe d'âge

Adultes	54,7%
Sujets âgés	36,5%
Enfants et adolescents	6,0%
Nouveau nés et nourrissons	2,8%

#### Grossesse & allaitement

Les demandes émanaient principalement du CHU de Lille (73,8%), également d'hôpitaux périphériques (20,4%), et plus rarement de particuliers (4,1%) ou de sages-femmes libérales (2,0%). Tous ces dossiers font l'objet d'une réponse écrite personnalisée et d'un suivi.

#### Informations sur le médicament

Les demandes émanaient en proportions similaires de professionnels de santé libéraux (28,7%), du CHU de Lille (27,2%) et d'hôpitaux périphériques et cliniques (26,9%), et dans une moindre mesure de particuliers (9,7%).