



Dossier traité par Anne-Cécile Vuillemin, Responsable Pharmacovigilance, Membre PRAC
Magdalena Wielowieyska, Membre suppléante PRAC

Division de la pharmacie et des médicaments
e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Luxembourg, le 20 novembre
2025

Circ. 40.25

Objet : Brèves de pharmacovigilance octobre et novembre 2025 : Retour d'information du PRAC ¹

- **Syndrome de Kounis**
- **Prévention des troubles de l'usage des opioïdes et des surdoses**
- **Acide tranexamique injectable : effets indésirables graves liés à une administration inappropriée par voie intrathécale**
- **Rifampicine et réaction paradoxale**
- **Selegiline : renforcement de l'information sur le risque de troubles du contrôle des impulsions et compulsions**
- **Methylprednisolone, hydrocortisone, prednisolone et risque de panniculite à l'arrêt du traitement**
- **Clozapine et risque d'hémopathie maligne**

Destinataires : Médecins, Pharmaciens

Chère consœur, Cher confrère,

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de l'amélioration continue de nos services, la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé vous transmet les **Brèves de pharmacovigilance**, un outil de communication synthétique et accessible, conçu pour vous tenir informés des évolutions récentes en matière de pharmacovigilance : nouveaux risques identifiés et mesures de minimisation des risques associées.

Ce mois-ci, nous vous faisons part de plusieurs recommandations émises par le PRAC en octobre et novembre 2025 :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome de Kounis

Le syndrome de Kounis est caractérisé par la survenue d'un **syndrome coronarien aigu** déclenché par une **réaction allergique**. Sa fréquence est **rare**, mais il est potentiellement grave et peut survenir à tout âge. Sa prise en charge diffère de celle d'un syndrome coronarien aigu typique. C'est pourquoi il est important d'y penser lors du diagnostic différentiel. Le syndrome de Kounis correspond à un mécanisme physiopathologique où les médiateurs inflammatoires libérés lors de la réaction allergique provoquent un spasme des artères coronaires ou une rupture de plaque athéromateuse. Il ne s'agit donc pas d'une simple coïncidence entre allergie et problème cardiaque.

¹ Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments de l'Agence Européenne des médicaments (EMA)



Les principaux facteurs de risque du syndrome de Kounis sont : les antécédents d'allergie, l'asthme, l'eczéma et la mastocytose. L'absence d'antécédents cardiaques n'exclut pas le risque de ce syndrome.

Les médicaments sont les allergènes les plus fréquemment impliqués dans la survenue d'un syndrome de Kounis, notamment les antibiotiques², les AINS et les produits de contraste iodés³. Les réactions d'hypersensibilité n'étant pas dose-dépendantes, la survenue de ce syndrome est possible quelle que soit la dose. Arrivent ensuite les piqûres de venin d'hyménoptère (abeille, guêpe, frelon), les aliments (fruits de mer, fruits à coque, œufs) ainsi que certains produits chimiques (latex, antiseptiques) et matériaux médicaux⁴.

Le risque de syndrome de Kounis est déjà mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de certains AINS (ibuprofène, diclofénac). Il le sera très prochainement pour les médicaments à base d'acide acétylsalicylique (aspirine), qui a été identifiée comme étant le deuxième AINS le plus fréquemment associé à la survenue d'un syndrome de Kounis⁵.

Prévention des troubles de l'usage des opioïdes et des surdoses

Les antalgiques opioïdes (morphine, fentanyl, oxycodone, tramadol, codéine) sont un pilier indispensable de la prise en charge de la douleur. Toutefois, les troubles de l'usage de ces médicaments et la fréquence des surdoses sont devenus un véritable enjeu de santé publique mondial, notamment aux Etats Unis, mais également en Europe.

Le diagnostic des troubles de l'usage des opioïdes doit être évoqué lorsqu'une utilisation inadaptée, conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, est détectée⁶.

La prévention des troubles de l'usage des opioïdes et des surdoses s'appuie sur l'application stricte des règles de prescription et de délivrance de ces médicaments (indication, posologie), avec notamment une vigilance sur la durée du traitement et les antécédents du/de la patient/e, relatifs à d'éventuelles situations d'abus et/ou de dépendance.

Pour harmoniser l'étiquetage des opioïdes, minimiser le risque de surdosage et d'abus et, afin de s'assurer que les patients soient conscients des risques, la mention suivante en encadré noir est désormais ajoutée dans la notice d'information des patients (exemple de l'oxycodone) :

Ce médicament contient de l'*oxycodone* qui est un médicament opioïde. Il peut entraîner une dépendance et/ou une addiction.

² [Poggiali E, Benedetti I, Vertemati V, Rossi L, Monello A, Giovini M, et al. Kounis syndrome: from an unexpected case in the Emergency Room to a review of the literature. Acta Biomed Atenei Parm. 14 mars 2022;93\(1\):e2022002.](#)

³ [Ollo-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta-Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. Drug-Induced Kounis Syndrome: Latest Novelities. Curr Treat Options Allergy. 30 mai 2023;10\(3\):301-18.](#)

⁴ [Wang C, Fang W, Song L, Deng Z, Li Z, Sun L. Analysis of Clinical Features of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Kounis Syndrome. Front Cardiovasc Med. 11 juill 2022;9:901522.](#)

⁵ Orion K, Mack J, Kullak-Ublick GA, Weiler S. Kounis syndrome: A retrospective analysis of individual case safety reports from the international WHO database in pharmacovigilance. Int J Clin Pharmacol Ther. 2019 May;57(5):240-248. doi: 10.5414/CP203344. PMID: 30900982.

⁶ Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 13 oct 2025]. Diagnostic du trouble de l'usage d'opioïdes. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/diagnostic_du_trouble_de_lusage_dopioïdes_-_fiche.pdf



Information issue des “PRAC highlights de Novembre”⁷ devant faire prochainement l’objet d’une DHPC (DHPC – direct healthcare professional communication)⁸

Acide tranexamique injectable : effets indésirables graves liés à une administration inappropriée par voie intrathécale

L'acide tranexamique, en bloquant la destruction des caillots sanguins, est utilisé pour prévenir et traiter les hémorragies chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an. Cependant, plusieurs cas **d'erreurs médicamenteuses** rapportés correspondent à l'administration par erreur d'acide tranexamique injectable par voie intrathécale ou épidurale (au lieu d'une administration intraveineuse), en raison de confusion avec d'autres médicaments, principalement des anesthésiques locaux. L'administration intrathécale a entraîné des effets indésirables graves, notamment de fortes douleurs dans le dos, les fesses et les jambes, des convulsions et des arythmies cardiaques et, dans certains cas, le décès.

Dans ce contexte, les informations relatives aux médicaments injectables à base d'acide tranexamique, y compris l'emballage extérieur, seront mises à jour afin de renforcer les avertissements selon lesquels ces médicaments doivent être administrés **uniquement par voie intraveineuse**. Par ailleurs, le PRAC a approuvé la diffusion prochaine d'une DHPC pour rappeler la nécessité d'une extrême prudence lors de la manipulation et l'administration d'acide tranexamique injectable avec les messages suivants :

- ➔ **L'acide tranexamique ne doit pas être administré par voie intrathécale, ni par voie épidurale, ni par voie intraventriculaire.** Il convient de s'assurer qu'il est administré **uniquement par voie intraveineuse**.
- ➔ Les professionnels de santé doivent **prendre des mesures pour prévenir toute confusion** entre l'acide tranexamique injectable et d'autres médicaments injectables, en particulier ceux administrés par voie intrathécale, tels que les anesthésiques locaux, qui peuvent être utilisés au cours de la même procédure.
- ➔ Pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses, **les seringues contenant de l'acide tranexamique doivent être clairement étiquetées pour une utilisation intraveineuse uniquement.** Il est également conseillé de stocker l'acide tranexamique injectable **séparément** des anesthésiques locaux.

La DHPC sera transmise au CMDh⁹ et une fois adoptée, sera diffusée auprès des professionnels de santé par le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché.

⁷ [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 27 - 30 October 2025 | European Medicines Agency \(EMA\)](#) Lien vers les PRAC highlights : [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 27 - 30 October 2025 | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

⁸ [DHPC et informations de sécurité - Portail Santé - Luxembourg](#)

⁹ CMDH: [Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human \(CMDH\) | European Medicines Agency \(EMA\)](#) Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain



Autres informations marquantes issues du PRAC de novembre

Rifampicine et réaction paradoxale

Lors d'une thérapie antituberculeuse à base de rifampicine, dont l'évolution initiale est satisfaisante, une aggravation clinique et/ou radiologique de la tuberculose peut parfois être observée au cours des premières semaines ou premiers mois de traitement. Les cultures sont généralement négatives et cette réaction ne signifie pas forcément un échec de traitement. Le mécanisme reste inexpliqué mais il pourrait s'agir d'une réaction immune.

En cas de suspicion de réaction paradoxale, la poursuite du traitement antituberculeux est recommandée et un traitement symptomatique peut être proposé, si nécessaire.

Rifampicine et renforcement des contre-indications

La rifampicine est désormais contre-indiquée pour une association aux médicaments fortement dépendants de leur métabolisme enzymatique (CYP3A4) et de l'induction de leur(s) transporteur(s) (P-glycoprotéine, UGT-1A1) **lurasidone, sofosbuvir, cabotegravir, fostemsavir, lenacapavir (utilisés pour la prise en charge d'hépatite virale C)**, en raison d'interactions importants, entraînant une perte de leur efficacité thérapeutique.

Selegiline : renforcement de l'information sur le risque de troubles du contrôle des impulsions et compulsions

La selegiline, un inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase B (IMAO-B), possède une action dopaminergique significative¹⁰. Elle est indiquée pour la prise en charge de la maladie de Parkinson en monothérapie ou en association à la levodopa. Le RCP des produits à base de selegiline seront mis à jour afin de comporter clairement les risques de **jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, boulimie et alimentation compulsive**.

Methylprednisolone, hydrocortisone, prednisolone et risque de panniculite à l'arrêt du traitement

La survenue de panniculite post-stéroïdienne est rare. Elle survient généralement dans les deux semaines suivant l'arrêt du corticoïde et se manifeste par des nodules sous-cutanés inflammatoires ou des plaques indurées, habituellement indolores, atteignant les zones adipeuses, avec une prédilection pour les zones modifiées par la corticothérapie¹¹ tel que les joues, les extrémités et le tronc. Le mécanisme repose sur le fait que le sevrage en corticoïdes augmente le ratio acides gras saturés/acides gras insaturés, responsable d'une cristallisation des lipides au sein des adipocytes et/ou des histiocytes. L'évolution est généralement favorable sans traitement. Un sevrage très progressif permet de limiter ce risque sans pour autant l'éviter totalement.

¹⁰ Harsing LG, Timar J, Miklya I. Striking Neurochemical and Behavioral Differences in the Mode of Action of Selegiline and Rasagiline. Int J Mol Sci. 28 août 2023;24(17):13334.

¹¹ Lacotte J, Vignon-Pennamen MD, Jachiet M, Timsit J, Boutboul D, Bagot M, et al. Panniculite post-stéroïdienne de l'adulte. Ann Dermatol Vénéréologie. déc 2018;145(12):S147-8.



Clozapine et risque d'hémopathie maligne

Plusieurs études^{12,13,14} s'accordent sur une association entre exposition à long terme à la clozapine et augmentation du risque d'hémopathie, notamment de lymphome⁵. Aucun mécanisme n'est confirmé pour le moment, mais la clozapine induit la formation d'ions aryl-nitronium réactifs à potentiel carcinogène. Ces produits réactifs pourraient contribuer à d'autres toxicités (neutropénie, agranulocytose, myocardite), toutefois, une hémopathie n'est pas systématiquement précédée par une agranulocytose. **La surveillance hématologique recommandée est indispensable et sur le plan clinique**, tout signe d'adénopathie, perte de poids inexpliquée, sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée, asthénie, infections récurrentes, saignement, purpura doit être explorée rapidement.

Nous souhaitons profiter de cette occasion pour vous rappeler qu'en vertu de la législation en vigueur, les professionnels de santé — notamment les médecins, pharmaciens, sage-femmes et dentistes — ont l'obligation légale de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un médicament.

Cette obligation s'inscrit dans une démarche de sécurité sanitaire et de transparence, essentielle à la protection des patients.

*N'hésitez pas à **notifier tout effet indésirable**, ainsi que toute **erreur médicamenteuse** suite à la prise d'un médicament ou à l'administration d'un vaccin*

- **au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy,**
- **ou à la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé,**

Voir page : www.quichet.lu/pharmacovigilance

Veuillez agréer, Chère consœur, Cher confrère, Madame, Monsieur, l'assurance de nos sentiments distingués.

Dr Anne-Cécile VUILLEMIN
Responsable Pharmacovigilance
Cheffe adjointe de la division de la pharmacie et des
médicaments

Dr Anna CHIOTI
Cheffe de la division de la pharmacie et des
médicaments

¹² Brainerd DR, Alexander B, Tague MJ, Lund BC. Association Between Clozapine Exposure and Risk of Hematologic Malignancies in Veterans With Schizophrenia. J Clin Psychiatry [Internet]. 15 mai 2024 [cité 7 nov 2025];85(2). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/jcp/Clozapine-Exposure-Risk-of-Hematologic-Malignancies-Veterans-Schizophrenia>

¹³ Hu Y, Gao L, Zhou L, Liu W, Wei C, Liu B, et al. Rare but elevated incidence of hematological malignancy after clozapine use in schizophrenia: A population cohort study. Fazel S, éditeur. PLOS Med. 5 déc 2024;21(12):e1004457.

¹⁴ Chrétien B, Lelong-Boulouard V, Chantepie S, Sassier M, Bertho M, Brazo P, et al. Haematologic malignancies associated with clozapine v. all other antipsychotic agents: a pharmacovigilance study in VigiBase®. Psychol Med. juill 2021;51(9):1459-66.