

**Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie
et d'Information sur le Médicament**

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Editorial

La publication du 100ème numéro est pour moi l'occasion de retracer son histoire, très liée à l'évolution de la pharmacovigilance et plus globalement à celui de la pharmacologie clinique. Ce journal est né il y a 25 ans en 1987 sous l'impulsion d'Élisabeth Autret-Leca qui était convaincue que les pharmaciens cliniciens avaient un rôle important à jouer dans la formation des médecins au bon usage du médicament. Jeune interne en médecine dans le service, j'ai signé ce premier numéro avec elle. Le Centre Régional de Pharmacovigilance venait d'ouvrir et nous recevions une dizaine d'effets indésirables par mois. Le numéro 1 des actualités en pharmacologie clinique avait comme sous-titre : «*Ce que vous ne vouliez pas savoir en pharmacologie mais que l'on vous dira quand même*». Il débutait par un éditorial que je ne peux résister au plaisir de répéter ici, tant il reste d'actualité : «*le mot pharmacologie entraîne souvent une réaction de rejet voire de dégoût à l'évocation d'un enseignement rébarbatif parce que trop précoce dans le cursus médical...*»

suite page 2

L'essentiel

	Page		Page
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Bactrim® et reflux vésico-urétéral.....	2	ASMR II :	
Un anticorps monoclonal dans l'hypercholestérolémie.....	3	- Nouveaux médicaments : Kadcyła®, Sovaldi®.....	10
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE		- Extensions d'indication : Ixiaro®.....	10
Effets indésirables graves en pédiatrie.....	3	ASMR III :	
Incrétinomimétiques et risque de pancréatite.....	3	- Nouveaux médicaments : Carmyne®, Sovaldi®.....	10
MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT		ASMR IV :	
Méthotrexate oral et grossesse.....	4	- Nouveaux médicaments : Plenadren®.....	10
Sumatriptan et grossesse.....	5	- Extensions d'indication : Exjade®, Ilaris®.....	10
Macrolides et risque de sténose du pylore.....	5	ASMR V :	
Azathioprine et grossesse: : surveiller les métabolites maternels.....	6	- Nouveaux médicaments : Aubagio®, Baritekal®, Bosulif®,	
Anti-VIH et grossesse.....	6	Forxiga®, Giotrif®, Mycoster®, Natrxam®, Novoeight®,	
SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE		Recivit®, Stivarga®, Tafinlar®, Tecfidera®, Tresiba®.....	10
Colokit®.....	7	Ultibro Breezhaler®.....	11
Isotrétinoïne : encore des grossesses exposées.....	7	- Extensions d'indication : Berinert®, Cerubidine®, Noxap®,	
VOS DECLARATIONS AU CRPV		Pegasys®, Simponi®.....	11
Thrombocytose secondaire aux HBPM.....	8	ASMR non évaluable : Epitomax®.....	11
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)		SMR insuffisant : Artotec®, Flector®, Voltarène® émulsion,	
Commission de suivi du rapport bénéfice/risques.....	8	Voltarèndolo®, Forxiga®, Opioïde forts, Risperdal®,	
Baclofène : RTU dans l'alcool-dépendance.....	8	Risperdaloro®, Risperdalconsta®, Remodulin®, Tybost®.....	11
Lenograstim (Granocyte®) : Syndrome de fuite capillaire.....	9	Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie :	
Olmésartan : Risque d'entéropathie sévère.....	9	Betadine dermique®, Betadine Scrub®, Biseptine®, Exjade®,	
Nitrofurantoïne : Respecter les indications et la durée de traitement.....	9	Metvixia®, Phosphore Alko®, Somavert®.....	11
Pipobroman (Vercyte®) : Risque de cancer secondaire.....	9	SYNTHÈSE	
Thiocolchicoside (Coltramy®) : Restrictions d'utilisation.....	9	Bilan d'activité.....	12
Saquinavir (Invirase®) : surveillance ECG.....	9		

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à 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 ou par fiche de déclaration disponible sur

<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

Editorial (suite...)... *L'étudiant, alléché par la sémiologie et la thérapeutique, passe à côté de l'intérêt de l'évaluation du médicament. Il est rare, que sorti de sa faculté, l'étudiant devenu médecin (VOUS) ait à nouveau à faire au pharmacologue (NOUS). C'est dommage pour nous et pour vous et surtout pour les malades parce que l'objectif est commun : le meilleur usage du médicament. C'est pour cela que l'on a inventé le mot de « pharmacologie clinique » dont l'objectif est d'apporter des bases rationnelles à la thérapeutique. A l'aide de ces quelques feuilles, que nous souhaitons mensuelles, nous irons vers vous en apportant en vrac des nouvelles des médicaments sous forme d'effets indésirables nouveaux (pharmacovigilance), d'évaluation de médicaments dans une pathologie (essai thérapeutique), d'informations sur les nouveaux médicaments ou sur une nouvelle indication de ces médicaments. Il est rare de bien vivre seul et sans un retour (critique, suggestion), nous ne survivrons pas ! A vos critiques, partez !».*

Depuis ce 1er numéro, la pharmacologie clinique a évolué, surtout en termes de communication. Les professionnels ont maintenant accès, pour tout nouveau médicament, à une information objective sur le progrès thérapeutique qu'il apporte par rapport aux autres traitements existants (ASMR de la commission de la transparence de la HAS) et aux comptes rendus des commissions d'AMM européenne et nationale. Les principales données objectives qui permettent de mieux « cerner » les nouveaux médicaments sont donc accessibles à tout prescripteur, qui ne peut plus arguer d'un manque d'information. Enfin, les alertes sanitaires et les recommandations de bon usage, émises par les autorités de santé sont maintenant largement diffusées. Ceci explique que notre journal, dont le 1er numéro, dactylographié, faisait 1 page ½, en fait maintenant 12

La pharmacovigilance a également évolué. Petit à petit, notre activité s'est orientée vers l'aide à la prise en charge de la iatrogénie médicamenteuse, l'objectif étant d'aider les médecins à diagnostiquer et à gérer les effets indésirables médicamenteux (en milieu hospitalier ou non) et non plus simplement à les enregistrer. La mise en place d'une permanence téléphonique séniorisée permettant de répondre rapidement aux questions des médecins a permis le développement de cette activité, à laquelle nous devons rester foncièrement attachés pour au moins 2 raisons : elle est spécifique aux pharmacologues cliniciens et surtout elle est directement utile aux patients (les déclarations le sont aussi, mais indirectement).

En 2009, puis fin 2012, les médias ont mis la pharmacovigilance sous les feux des projecteurs, ce qui a induit un véritable bouleversement, dont les conséquences ne sont pas toutes bénéfiques. Ainsi, en 2013, notre Centre a géré plus de 950 déclarations d'effets indésirables. Mais, comme d'autres, je ne suis pas persuadée que ce flot de déclarations ait bénéficié (ni en quantité, ni en qualité) à l'efficacité de notre système de veille sanitaire. Quoiqu'en pensent certains, les alertes transmises par les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance à l'ANSM constituaient déjà un système très performant. En revanche, cette médiatisation a permis de faire connaître la pharmacovigilance à certains professionnels, qui ont découvert que notre activité pouvait probablement leur être utile, ainsi qu'aux patients.

A l'aube d'une réorganisation des vigilances, dont on ne sait si elle permettra de maintenir le niveau d'activité actuelle en raison de budgets contraints, il me paraît important de poursuivre notre mission d'informations auprès des professionnels de santé. En 25 ans, la pharmacologie a changé : ce n'est plus une discipline exclusivement biologique. Malgré les obstacles érigés par certains, il faut rester résolument optimiste et poursuivre, outre les missions réglementaires (enregistrer les effets indésirables), les objectifs que nous nous sommes fixés dont l'aide à la prise en charge de la iatrogénie médicamenteuse et surtout la formation des médecins au bon usage du médicament.

Ce centième numéro est également l'occasion d'annoncer la parution de suppléments, que nous espérons semestriels, qui porteront sur des thèmes d'actualité « brûlants », comme les anticoagulants oraux directs ou « chers » à notre établissement, comme les biothérapies.

AP Jonville-Bera

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Antibioprophylaxie par Bactrim® chez les enfants ayant un reflux vésico-urétéral

Th. Bejan-Angoulvant

Le reflux vésico-urétéral (RVU) est souvent associé à des infections urinaires fébriles chez les jeunes enfants (environ 1/3 des cas) et son pronostic est lié à la survenue de cicatrices rénales. Les données disponibles sur sa prise en charge sont discordantes. En 1992, un essai clinique randomisé avait montré que la correction chirurgicale du RVU n'était pas supérieure à l'antibioprophylaxie, gold-standard de la prise en charge du RVU. Récemment, en raison notamment de la crainte d'émergence de bactéries résistantes, le bénéfice-risque de l'antibioprophylaxie a été remis en question. En 2010 une étude randomisée en ouvert n'avait pas montré de supériorité en terme de réduction des infections urinaires de l'antibioprophylaxie (triméthoprimé ou nitrofurantoïne ou céfadroxil) ni du traitement endoscopique comparativement à la simple surveillance des enfants traités, avec cependant une diminution des cicatrices rénales uniquement chez les filles. Dans cet essai clinique randomisé en double insu versus placebo (étude RIVUR), les auteurs ont évalué l'efficacité d'une antibioprophylaxie par Bactrim® (3 mg/kg/j de triméthoprimé et 15 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole) comparativement au placebo sur la récurrence à 24 mois d'infection urinaire fébrile ou symptomatique chez des enfants de 2 mois à 6 ans. Étaient inclus les enfants

ayant un RVU (grade 5 exclu) diagnostiqué après un 1er ou un 2ème épisode d'infection urinaire avec une fièvre ≥ 38 ou des symptômes associés à l'infection urinaire, confirmé par l'ECBU (pyurie et culture positive) et après la guérison de cet épisode (traitement antibiotique efficace pendant 7 jours ou preuve de la stérilité des urines). Étaient exclus les enfants ayant des anomalies urologiques, une contre-indication au Bactrim® ou un antécédent familial d'anaphylaxie aux sulfamides. Plus de 10 000 enfants ont été initialement évalués ; 1426 étaient éligibles et 607 seulement ont été randomisés entre Bactrim® (n=302) et placebo (n=305). Environ 85% des enfants ont eu la visite finale (24 mois). Les autres critères secondaires d'efficacité à 24 mois étaient : l'évaluation semi-quantitative de cicatrice rénale (scintigraphie au Tc), l'échec de l'antibioprophylaxie (défini comme la survenue : de 2 infections urinaires fébriles / d'1 infection fébrile et 3 infections symptomatiques / de 4 infections symptomatiques / l'apparition ou l'aggravation de cicatrices rénales) et la résistance microbienne (E. Coli, à partir d'écouvillon anal). L'âge médian des enfants inclus était de 1 an, en majorité des filles (92 %). Le RVU était bilatéral pour 48 % des enfants, de grade 1 chez 11 %, de grade 2 chez 42 %, de grade 3 chez 38 % et de grade 4 chez 8 %. La majorité (95%) des enfants n'avaient aucune cicatrice rénale à l'entrée. La prophylaxie par Bactrim® a permis de réduire de façon significative la récurrence d'une infection urinaire fébrile ou symptomatique chez

les enfants pendant la durée de traitement (réduction de 50 % soit une différence absolue de 11,9 % en 2 ans), ainsi que le critère secondaire d'échec du traitement. Le Bactrim® n'a pas montré de bénéfice pour la prévention d'apparition de cicatrices rénales comparativement au placebo, mais a entraîné plus de résistances microbiennes (27,6 % versus 19,5 %), notamment en cas de récurrence de l'infection urinaire à *E. Coli* (87 enfants, 63 % dans le groupe Bactrim® versus 19 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$). L'incidence des événements indésirables était identique dans le groupe Bactrim® et dans le groupe placebo.

Malheureusement, l'étude RIVUR n'a pas été réalisée pour montrer un bénéfice sur le risque de cicatrice rénale, seul critère finalement pertinent au long cours, mais elle a montré une augmentation significative du risque d'émergence de bactéries résistantes. Il n'est donc pas démontré, à ce jour, que l'antibioprophylaxie a un intérêt dans la prise en charge du RVU des jeunes enfants.

NEJM 2014, May 4- DOI : 10.1056/NEJMoa1401811

NEJM 2014, May 4- DOI : 10.1056/NEJMe1404774

Evolocumab : Un anticorps monoclonal dans l'hypercholestérolémie

Th. Bejan-Angoulvant

Evolocumab, alirocumab sont de nouveaux « mabs » (anticorps thérapeutiques monoclonaux) en cours d'évaluation et peut être bientôt sur le marché, dans le traitement de l'hypercholestérolémie, qu'elle soit familiale ou primaire, en plus d'un traitement par statine. Ces médicaments se lient de façon spécifique à la PCSK9 (Proprotéine Convertase Subtilisin/Kexine de type 9), protéine circulante ayant un rôle primordial dans la dégradation des récepteurs hépatocytaires au LDL

cholestérol. Cette fixation augmente le turn-over de ces récepteurs à la surface des hépatocytes, favorisant ainsi l'élimination du LDL cholestérol.

Cet essai clinique a randomisé 905 patients adultes de moins de 75 ans (âge moyen à 56 ans) ayant un LDL cholestérol > 75 mg/dL sous traitement de fond par atorvastatine (10, 40 ou 80 mg/j + ezétimibe) ou régime seul. Parmi eux, 599 ont reçu l'évolocumab en injection sous-cutanée tous les mois et 302 un placebo injectable tous les mois. Au terme du suivi à un an, le LDL cholestérol (critère principal d'efficacité) a diminué de 57% dans le groupe évolocumab comparativement au placebo, et ce indépendamment de la posologie d'atorvastatine. Peu de patients inclus avaient des antécédents cardiovasculaires (14%), mais beaucoup avaient des facteurs de risque: tabagisme (15%), hypertension (49%) ou diabète de type 2 (12%). Il n'y a pas eu de réduction des événements cardiovasculaires dans le groupe évolocumab (1%) comparativement au groupe placebo (0.7%) sur la durée de l'étude. Environ 75% des patients des deux groupes ont rapporté au moins un événement indésirable durant le traitement : rhinopharyngite, infection respiratoire haute, grippe, douleurs dorsales. Les événements graves (5.5% vs 4.3%) ou nécessitant l'arrêt du traitement de l'étude (2.2% vs 1%) ont été un peu plus fréquents dans le groupe évolocumab que dans le groupe placebo. Deux décès (infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque) sont survenus dans le groupe évolocumab et aucun dans le groupe placebo.

Le rapport bénéfices-risques de cette nouvelle classe de médicaments reste à établir dans des essais de phase III actuellement en cours, sur des critères de morbi-mortalité chez des patients ayant une maladie cardiovasculaire.

NEJM 2014; 370:1809-19

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Effets indésirables graves en pédiatrie : Le montélukast et l'isotrétinoïne !

AP. Jonville-Bera

La FDA a analysé toutes les déclarations d'effets indésirables survenus chez des enfants de moins de 18 ans entre 2008 et 2012. Parmi les 45610 effets indésirables rapportés, 29298 (64 %) sont graves (EIG). La proportion de garçon est de 51 % et la répartition des âges décrit une courbe en U avec une incidence maximale de cas chez les 0 - 2 ans et les 13 - 17 ans et une incidence minimale chez les 3 - 13 ans. Les troubles psychiatriques représentent plus d'un quart des déclarations d'EIG, les plus fréquents étant des idées suicidaires, des suicides, une agressivité ou des troubles du comportement. Les trois médicaments les plus souvent mis en cause dans les EIG sont l'infliximab, le montélukast et la somatropine. Le médicament le plus fréquemment responsable de troubles psychiatriques est le montélukast (Singulair®) (88 % des EIG psychiatriques déclarés), fréquemment à l'origine d'un comportement suicidaire. Puis figure la rispéridone (Risperdal®) (51%) et l'isotrétinoïne (43 %). Les médicaments les plus souvent inducteurs de toxidermie grave (Lyell et Stevens Johnson) sont la lamotrigine (Lamictal®), l'ibuprofène et le cotrimoxazole (Bactrim®). Une proportion importante d'EIG (6,4 %) a été compliquée de décès (mort subite,

suicide,...). Cette synthèse permet de rappeler les troubles psychiatriques graves (dépression, idées suicidaires, tentative de suicide, agressions,...) rapportés avec certains médicaments utilisés en pédiatrie comme le montélukast ou l'isotrétinoïne.

FDA : QuarterWatch janvier 2014

<http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013QI-Kids-Special>

Pancréatite et incrétinomimétiques : Etude de pharmacoépidémiologie

Th. Bejan-Angoulvant

Dans cette étude sur la base anglaise de données de médecine générale (près de 700 cabinets incluant 13 Millions de patients) les auteurs ont inclus tous les patients nouvellement traités par un incrétinomimétique entre janvier 2007 et mars 2012 : analogues de GLP-1 (exenatide, liraglutide) ou inhibiteurs de DPP-4 (sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine). Ces patients « traités » ont été comparés à des patients nouvellement traités par un sulfamide hypoglycémiant (seul ou en association) qui ont constitué le groupe « contrôle ». Étaient exclus les patients ayant des antécédents pancréatiques (cancer, pancréatectomie, anomalies pancréatiques). Les épisodes de pancréatite ont été identifiés par un codage spécifique (directement dans la base de données ou via le codage des hospitalisations). Plus de 20,000

patients « traités » (incrétinomimétiques) et plus de 51,000 « contrôles » (sulfamides) ont été inclus, avec une durée moyenne de traitement de 1,4 ans. Les patients « traités » étaient plus jeunes (56 vs 63 ans), plus souvent obèses (BMI >30, 71% vs 45%) et avaient un diabète plus souvent déséquilibré (HbA1c>8%, 62% vs 41%) que les patients « contrôles ». Des modèles statistiques complexes ajustés sur des scores de propension ont été appliqués afin de rendre les patients traités par incrétinomimétiques « comparables » aux patients traités par sulfamides (pseudo-randomisation). 146 épisodes de pancréatites ont été retrouvés, soit une incidence des pancréatites chez ces patients diabétiques de 0,147/100 patients-année. L'incidence des pancréatites n'était pas significativement différente entre les patients « traités » et les patients « contrôles » : 0,145% vs 0,147% (RR à 1 [0,59-1,70]).

Les auteurs concluent que le risque de pancréatite n'est pas significativement augmenté par les incrétinomimétiques comparativement aux sulfamides hypoglycémifiants. Leurs résultats sont en accord avec ceux de la méta-analyse résumée ci-dessous.

BMJ 2014;348:G 2780.

Pancréatite et incrétinomimétiques (suite) : **Revue systématique de la littérature**

Th. Bejan-Angoulvant

Dans cette revue systématique de la littérature les auteurs ont recherché tous les essais cliniques contrôlés randomisés ou non, et toutes les études observationnelles (cohortes prospectives ou rétrospectives ou études cas-témoin) ayant évalué un traitement par analogues de GLP1 ou inhibiteurs de la DPP4 par rapport à un placebo ou à un autre antidiabétique oral.

L'objectif était d'évaluer le risque de pancréatite associé aux traitements incrétinomimétiques chez les patients

diabétiques de type 2. Cinquante cinq essais cliniques randomisés (33,350 patients) et 5 études observationnelles (3 cohortes rétrospectives et 2 études cas-témoin, 320,289 patients) ont été inclus. Seuls 37 cas de pancréatite ont été rapportés dans les 55 essais cliniques, soit un taux brut d'évènement de 0,11%. La méta-analyse de ces essais ne retrouve pas d'augmentation du risque de pancréatite avec les incrétinomimétiques comparativement aux patients contrôles (OR = 1.1 [0,57-2.17]), sans différence de risque entre les agonistes de GLP1 et les inhibiteurs de DPP4. Dans les 3 cohortes rétrospectives, 1466 épisodes de pancréatites ont été rapportés, soit un taux brut d'évènement de 0,47%, là aussi sans augmentation significative du risque avec l'exénatide (2 études, OR ajusté = 0,9) ou avec la sitagliptine (1 étude, OR ajusté = 1). Les 2 études cas-témoin avaient des résultats discordants : pas d'augmentation du risque dans une étude (1,003 cas et 4,012 témoins, OR = 0,98), mais sur-risque significatif dans l'autre étude évaluant l'exénatide ou la sitagliptine (1,269 cas et 1,269 témoins, OR ajusté = 2,07, [1,36 à 3,13]).

La première information importante que l'on peut extraire de ce travail est que l'incidence des pancréatites est finalement faible (0,11% à 0,47%) et confirme le fait que les effets indésirables sont plus rares dans les essais comparativement aux études de pharmacoépidémiologie plus proches de la « vraie vie », et ce vraisemblablement en raison de la sélection des patients. La deuxième information est que l'augmentation du risque de pancréatite lié aux incrétinomimétiques, s'il existe, est probablement faible mais qu'il faut rester vigilant et continuer à le surveiller. Pour mémoire, le RCP de ces médicaments précise qu'il faut les arrêter devant tout symptôme évoquant une pancréatite.

BMJ 2014 ; 348:G 2366

MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Méthotrexate oral en début de grossesse : **Quel est le risque malformatif ?**

AP. Jonville-Bera

Le méthotrexate est un antimétabolite utilisé dans la prise en charge de certains cancers et, par voie orale, dans certaines pathologies auto-immunes (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, Crohn...). Ce cytostatique inhibe la dihydrofolate réductase et sa toxicité sur les cellules à prolifération rapide est associée à des effets tératogènes connus de longue date. Il augmente le risque d'avortement spontané et induit une embry-foetopathie caractéristique associant malformations des membres (réduction, hyperdactylie, syndactylie, orteil et ongle hypoplasiques), des anomalies du SNC (tube neural, hydrocéphalie, agénésie du corps calleux, hypoplasie du cervelet) et du crâne (retard d'ossification, crâniosténose, craniosynostose, dysmorphie faciale) et plus rarement des malformations cardiaques (téralgies de Fallot,...). Mais ces malformations ont été rapportées lors de l'utilisation du méthotrexate en cancérologie. De plus, en l'absence d'étude prospective, le risque pour une grossesse donnée n'est pas connu. Cette étude européenne, à laquelle plusieurs Centres Français de pharmacovigilance ont participé (dont Tours), avait pour objectif d'estimer les risques tératogènes d'une exposition au méthotrexate en cas de maladie auto-immune, donc lors d'une posologie plus faible qu'en cancérologie. Elle a comparé

les issues de grossesses survenues chez 4 groupes de femmes : des femmes ayant pris du méthotrexate au moment de la conception (<30 mg/semaine) ; des femmes ayant stoppé le méthotrexate moins de 12 semaines avant la conception ; des femmes non traitées par méthotrexate mais appariées sur le type de maladie auto-immune et des femmes sans maladie auto-immune. Les indications étaient une polyarthrite rhumatoïde (62 %), un psoriasis (11 %), un lupus (6 %), une maladie inflammatoire digestive (5 %) ou une spondylarthrite ankylosante (4 %). Ainsi, 188 femmes ont débuté une grossesse pendant le traitement par méthotrexate. La durée moyenne de poursuite du méthotrexate après la conception était de 4,3 semaines et plus de la moitié des femmes ont été exposées au méthotrexate au moins jusqu'à la 5ème semaine de grossesse. Par ailleurs, 136 femmes ont débuté une grossesse dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement (période préconceptionnelle), dont la moitié avaient stoppé le méthotrexate dans les 2 semaines précédant la conception. La posologie moyenne était de 10 mg/semaine (2 à 30 mg) chez les femmes ayant débuté une conception pendant le traitement et de 15 mg/semaine (2,5 à 30) chez celles ayant débuté une conception après l'arrêt du traitement. Par rapport aux femmes témoins porteuses d'une pathologie auto-immune et aux témoins sans pathologie, l'incidence des avortements spontanés était statistiquement plus élevée chez les femmes traitées par méthotrexate après la

conception (respectivement 42,5 % versus 22,5 et 17,3 %) soit un risque ajusté multiplié par 2,1 par rapport aux femmes témoins avec pathologie et 2,5 par rapport aux femmes témoins sans pathologie auto-immune. Ceci confirme donc les effets embryotoxiques du méthotrexate. Pour mémoire, les autres médicaments qui augmentent le risque d'avortement spontané sont la thalidomide, le mycophénolate, les antivitamines K et les rétinoïdes. Pour 4 (3,5 %) des 114 grossesses exposées au méthotrexate en pré-conception, il existait des malformations majeures et pour 5 (4,4 %) des malformations mineures. Alors que chez les 106 femmes traitées par méthotrexate après la conception, 7 (6,6 %) malformations majeures et 2 malformations mineures (1,9%) ont été répertoriées. Ainsi, l'exposition au méthotrexate après la conception multiplie par 3,1 [1.03-9.5] le risque de malformation majeure. En revanche, si le méthotrexate est stoppé dans les 12 semaines précédant la conception, le risque malformatif n'est pas différent de celui des femmes non exposées au méthotrexate (OR à 1,1 [0,3-4,2]). Ainsi, le méthotrexate per os à faible posologie multiplie par 3 le risque de malformation majeure, mais le risque malformatif majeur pour une grossesse donnée n'est que de 6,6 % [2.6-13], ce qui devrait conduire à modifier notre conduite à tenir. Enfin, cette étude, même si elle manque de puissance pour le prouver, tend également à confirmer qu'une contraception pendant 3 mois après l'arrêt du méthotrexate est probablement excessive et qu'un délai plus court après l'arrêt pourrait être autorisé pour une conception.

Arthritis Rheumatol 2014;66:1101-10

Sumatriptan en début de grossesse

H. Cissoko

La prévalence de la migraine est élevée chez la femme en âge de procréer et les données portant sur les risques des triptans en début de grossesse sont encore peu nombreuses, sauf pour le sumatriptan pour lequel elles ne vont pas dans le sens d'une augmentation du risque tératogène. Cette étude observationnelle prospective a estimé le risque de malformation majeure après exposition in utero au naratriptan, sumatriptan ou à l'association sumatriptan/naproxène au 1er trimestre de la grossesse chez des patientes incluses dans un registre de grossesses exposées entre 1996 et 2012. Les cas rétrospectifs ont été exclus et l'incidence des malformations a été obtenue en divisant le nombre total des nouveau-nés/foetus malformés par le nombre total des nouveau-nés/foetus évalués après exclusion des fausses couches spontanées, des interruptions volontaires de grossesse, des morts fœtales sans malformation et des grossesses perdues de vue.

Ainsi, en 16 ans, 904 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude (73,1% USA, 5,4 % Royaume Uni, 4% Allemagne, 3,5% Suède) et 231 ont été perdues de vue. Sur les 680 grossesses d'évolution connue, 626 (91%) avaient pris du sumatriptan, 57 (8,3%), du naratriptan et 6 (0,1%) du sumatriptan et du naproxène. Sur les 494 nouveau-nés/foetus exposés au 1er trimestre au sumatriptan, 20 (4,2% [2,6-6,5]) avaient une malformation majeure, sans spécificité d'organe dont 4 défauts du septum ventriculaire. Sur les 47 nouveau-nés/foetus exposés au naratriptan, 1 (2% [0,1 - 11,8]) était porteur d'une malformation majeure (défaut du septum ventriculaire). Aucune malformation n'a été rapportée dans le groupe sumatriptan/naproxène. Les auteurs concluent que ces résultats sont en accord avec ceux déjà publiés sur l'absence d'augmentation du risque malformatif du sumatriptan..., conclusion difficile à admettre si l'on

compare l'incidence des malformations dans cette étude (4,2%) à celle observée dans la population générale (2 à 3%) ! Ainsi, une étude de plus grande taille (qui aurait permis de resserrer l'intervalle de confiance, dont la borne supérieure est à 6.5%) ou intégrant un groupe contrôle de femmes migraineuses n'ayant pas pris de triptan aurait été plus convaincante. Cependant l'ajout de cette étude à celles déjà disponibles (qui colligent plus de 2000 grossesses exposées au sumatriptan) permet d'exclure une augmentation importante du risque de malformation en cas de prise ponctuelle au 1er trimestre.

Headache 2014 May 7. doi: 10.1111/head.12375

Mémo grossesse : En cas de crise de migraine au 1er trimestre, outre les antalgiques habituels (paracétamol, AINS, opiacés), l'utilisation du sumatriptan en traitement ponctuel est possible en seconde intention, les données étant moins nombreuses avec les autres triptans. Aux 2ème et 3ème trimestres, les conséquences éventuelles de leurs effets vasoconstricteurs conduisent à déconseiller les triptans. Les AINS sont contre indiqués à partir de 24 SA et les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine) sont contre indiqués pendant toute la grossesse.

Macrolides et risque de sténose du pylore

Th. Bejan-Angoulvant

La sténose hypertrophique du pylore du nouveau-né (SHPN) est la pathologie chirurgicale la plus fréquente en période néo-natale. Son incidence est en constante diminution depuis 20 ans, estimée actuellement à 1 à 2 cas pour 1000 naissances. Plusieurs facteurs (génétiques, sexe masculin, environnementaux) ont été incriminés, en particulier l'existence d'un traitement par macrolide durant les 2 premières semaines de vie. Cependant, le risque de SHPN lors de l'utilisation de macrolides au-delà de 2 semaines de vie ou chez la mère pendant la grossesse ou après la naissance, n'est pas bien connu.

Dans cette étude de cohorte issue d'un registre national danois, les auteurs ont recherché tous les cas de SHPN (définis par une pyloromyotomie jusqu'à 3 mois de vie) et ont évalué la relation entre le SHPN et un traitement par macrolides chez les mères durant et après leur grossesse et chez les nourrissons jusqu'à 3 mois après leur naissance. Sur près d'1 million de naissances, ils ont identifié 30,091 mères traitées durant leur grossesse, 21,557 mères traitées dans les 3 mois suivant l'accouchement et 6,591 enfants traités entre la naissance et 3 mois de vie. Les enfants étaient ainsi soit directement exposés in utero ou après leur naissance, soit indirectement exposés (via l'allaitement éventuel) lorsque la mère était traitée après l'accouchement.

Ainsi, 880 cas de sténose du pylore ont été identifiés, soit une incidence brute de 0,9 cas /1000 naissances, proche de celle estimée dans la littérature. Il y avait une sur-incidence relative de SHPN pour les enfants traités par macrolides (tous observés avec l'érythromycine) de 29,8 [16,4-54,1] pour un traitement pendant les 2 premières semaines de vie ; au-delà de 2 semaines l'incidence relative était modérément augmentée de 3,24 [1,20-8,74]. Le délai médian entre le début du traitement par érythromycine et le diagnostic de SHPN était de 24 jours (9 à 59 jours) pour les enfants exposés et ayant développé une sténose. De même, lors d'un traitement maternel pendant les 2 premières semaines après l'accouchement, il y avait une sur-incidence relative des SHPN de 3,49 [1,92-6,34]. Les macrolides en cause étaient : l'érythromycine (6 cas) et l'azithromycine (3 cas). Cette association persistait après ajustement sur certains facteurs, dont le traitement de l'enfant lui-même.

Il n'y avait pas de sur-risque global de SHPN lorsque les enfants étaient exposés in utero de 0 à 27 SA (20 cas, 7 avec l'azithromycine, 6 avec la roxithromycine, 6 avec l'érythromycine et 1 avec la clarithromycine) et un sur-risque modéré non significatif lors d'une exposition après 28 SA (10 cas, tous avec l'érythromycine). Il n'y avait pas de sur-risque significatif de SHPN lorsque la mère avait été traitée plus de 2 semaines après la naissance.

Cette étude confirme donc l'augmentation du risque de sténose du pylore chez les nouveau-nés traités par érythromycine pendant les 2 premières semaines de vie. De plus, elle montre que ce sur-risque persiste même pour un traitement au-delà des 15 premiers jours de vie. Les données sont rassurantes en cas d'exposition à un macrolide in utero, en particulier avant 28 SA, le sur-risque étant modéré et non significatif après ce terme. Ce qui interpelle dans cette étude est l'association entre un traitement maternel dans les 2 semaines suivant l'accouchement et un sur-risque de sténose du pylore chez les enfants, peut être via l'allaitement, mais cette information n'était pas disponible dans cette étude. Une autre étude avait déjà mis en évidence une augmentation du risque de sténose du pylore chez les enfants allaités de mères traitées par macrolides, même si les macrolides passent très peu dans le lait maternel, l'allaitement étant généralement autorisé pour des traitements courts.

BMJ 2014;348:g1908

Azathioprine et grossesse: Surveiller les métabolites maternels pour limiter la toxicité fœtale ?

H. Cissoko

Les données cliniques disponibles à ce jour étant rassurantes, il est licite de poursuivre un traitement maternel par azathioprine (Imurel®) pendant la grossesse si la pathologie maternelle le justifie. Cependant, comme pour de nombreux autres médicaments, l'impact de la grossesse sur le métabolisme des thiopurines, dont l'azathioprine est peu connu. Or, on sait que la myélotoxicité de l'azathioprine dépend de la quantité formée de l'un de ses métabolites, la 6-thioguanine (6-TGN) et que son hépatotoxicité est quand à elle liée à la quantité de 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) formée. Cette petite étude prospective a évalué l'influence de la grossesse sur le métabolisme des thiopurines et a comparé les concentrations maternelles et fœtales des métabolites à la naissance. Ont été incluses des patientes traitées pour une maladie inflammatoire chronique du tube digestif depuis au moins 8 semaines par azathioprine (ou mercaptopurine) entre 2006 et 2011. Les concentrations en 6-TGN et 6-MMP ont été déterminées avant la grossesse, dès la confirmation de celle-ci, à la fin du 1er et 2ème trimestres, au cordon à l'accouchement et 3 mois après la naissance (méthode de Lennard and Singleton et Dervieux).

Sur les 30 patientes ayant mené leur grossesse à terme, 28 étaient traitées par azathioprine (moyenne 1,93 mg/kg) et 2 par mercaptopurine (1,32 mg/kg et 0,94 mg/kg), les posologies n'ayant pas été modifiées pendant la grossesse. A partir du 2ème trimestre, une diminution significative (115 vs 82 pmol/8x10⁸ GR) de la concentration maternelle en 6-TGN a été observée, les concentrations retournant aux valeurs pré-conceptionnelles 3 mois après l'accouchement. En revanche, la concentration en 6-MMP augmentait légèrement pendant la grossesse (mais différence non significative) avec, là aussi, un retour aux valeurs pré-conceptionnelles en post partum.

Chez les 25 nouveau-nés ayant bénéficié d'un prélèvement à l'accouchement, la concentration moyenne en 6-TGN au cordon représentait environ 50% de la concentration

maternelle (42 vs 92 pmol/8x10⁸ GR, $p=0,01$) et était corrélée à cette dernière. En revanche, la 6-MMP n'était détectable que chez 1 seul des 25 nouveau-nés.

Dix des 16 (63 %) nouveau-nés ayant bénéficié d'un hémogramme à la naissance, avaient une anémie (moyenne Hb 9,25 mmol/l), dont 2 associée à une thrombopénie. Ces nouveau-nés avaient une concentration moyenne en 6-TGN plus élevée que ceux sans anémie (100 versus 35 pmol/8x10⁸ GR).

Cette étude permet de conclure que la grossesse induit probablement une modification de l'activité enzymatique maternelle (en particulier de la TPMT ?) se traduisant par un métabolisme préférentiel vers la 6-MMP, expliquant la diminution du taux de 6-TGN maternel pendant la grossesse. Elle montre également que le placenta contribue à diminuer l'exposition fœtale aux métabolites de l'azathioprine, en particulier aux 6-TGN. Enfin, elle confirme que les atteintes hématologiques (anémie, thrombopénie et plus rarement leucopénie) sont présentes chez plus de la moitié des nouveau-nés exposés jusqu'à l'accouchement, et que ces atteintes dose-dépendantes, s'expliquent probablement par une concentration maternelle en 6-TGN élevée au 3ème trimestre. Ainsi, outre la surveillance de la NFS maternelle au 3ème trimestre (la leucopénie maternelle étant prédictive d'anomalies hématologiques chez le nouveau-né), et celle du nouveau-né à la naissance, une surveillance de la concentration de 6-TGN maternelle au 3ème trimestre pourrait également être proposée, une valeur élevée étant prédictive d'une toxicité hématologique fœtale.

Gut 2014 Mar;63(3):451-7.

Risque malformatif des antirétroviraux

F. Beau-Salinas

La prise d'antirétroviraux par les femmes séropositives pour le VIH pendant leur grossesse a permis, outre le traitement de la mère, une nette diminution de la transmission materno-fœtale du VIH. Cependant, le risque malformatif lié aux antirétroviraux reste encore mal connu. La cohorte périnatale française (EPF), qui inclut prospectivement environ 70% des grossesses exposées aux anti-VIH permet de disposer d'informations sur leur déroulement, et sur les nourrissons jusqu'à 24 mois.

Les données du suivi de 13124 enfants nés vivants de mères incluses de 1994 à 2010 ont été récemment publiées. Parmi elles, 42% avaient été traitées par antirétroviraux au moins au 1er trimestre. L'incidence des malformations majeures varie, selon la méthode de classification des malformations utilisée, de 4,4% [4-4,7] (Classification EUROCAT) à 7% [6,5-7,4] (Classification MACDP). Elle est supérieure à celle estimée dans la population générale (2 à 3%). L'exposition à la zidovudine est associée à une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires (anomalies septales et persistance du canal artériel) quelque soit la méthode d'analyse (74/3267, 2,3% ; OR = 2,2 [1,3-3,7] selon EUROCAT et OR = 1,9 [1,2-3,2] selon MACDP) y compris après ajustement (prise d'autres antirétroviraux, prématurité, parité, nombre de lignes de traitement antirétroviral). Pour l'éfavirenz, seul le risque de malformations neurologiques est majoré dans une des 2 analyses (4/372, OR = 3,0 [1,1-8,5] et OR = 2,1 [0,7-5,9]). Enfin l'augmentation du risque de malformations craniofaciales observée avec la didanosine et l'indinavir (classification EUROCAT) disparaît après ajustement et n'est pas observée avec l'autre classification. La puissance de l'étude était suffisante pour exclure un doublement du risque malformatif global seulement pour le lopinavir, le ritonavir, le ténofovir, la nevirapine, l'abacavir. Cependant, plusieurs

facteurs n'ont pas été pris en compte (alcool, tabac, autres médicaments pris), dont certains sont associés à une augmentation du risque malformatif notamment cardiovasculaire. Cette grande cohorte prospective aux modalités de suivi pré et post-natales standardisées, confirme donc le risque de malformation cardiaque associé à la zidovudine mais ne permet pas de conclure quant à l'éfavirenz, pour lequel un doute persiste quand

au risque de malformations neurologiques en raison de données animales et de 2 cas d'anomalie du tube neural publiés en clinique. Ces résultats ne remettent pas en cause le bénéfice du traitement antirétroviral pendant la grossesse, mais sont à prendre en compte dans le suivi de ces grossesses.

PLoS Med. 2014 Apr 29;11(4):e1001635

SUVIS DE PHARMACOVIGILANCE

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en réalisant les « suivis de pharmacovigilance ». Ces suivis comportent une analyse des effets indésirables rapportés pour un médicament donné. Leur objectif est de déterminer si de nouveaux effets indésirables sont rapportés et si le profil des effets indésirables déclarés est conforme (en type et en fréquence) aux données de tolérance déjà connues du médicament (c'est-à-dire à celles figurant dans le RCP).

Colokit® (phosphate monosodique et disodique)

F. Beau-Salinas

Colokit® est un laxatif osmotique indiqué en lavage colique avant chirurgie ou exploration endoscopique ou radiologique. Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place lors de sa commercialisation en septembre 2010 et confié au CRPV de Tours. Sur une période de 27 mois (septembre 2010-décembre 2012), 185 effets indésirables (EI) ont été rapportés dont 19 % (n = 35) graves et 81 % (n = 150) non graves. Les effets indésirables graves étaient digestifs (n = 15), métaboliques (n = 9), cardiaques (n = 5), rénaux (n = 3), allergiques (n = 2) et neurologiques (n = 1). Les effets non graves étaient gastro-intestinaux (n = 137), allergiques (n = 8), neurologiques (n = 3), cardiaques (n = 1) et métaboliques (n = 1). Les EI métaboliques étaient des troubles électrolytiques (n = 9, 90 % de graves) surtout des hyponatrémies majeures (113-127 mmol/l) compliquées de confusion et/ou convulsions. Les EI cardiaques étaient principalement une fibrillation auriculaire (n = 4) possiblement favorisée par l'hypokaliémie associée au traitement. Les EI digestifs (10 % graves) étaient surtout des gastrites antrofundiques (n = 133) érythémateuses, érosives ou ulcérées. Un facteur de risque d'EI gastro-intestinal (antécédent de pathologie gastro-intestinale, médicament gastro-toxique, alcool) était retrouvé dans 75 % des cas graves et 25 % des non graves. Des lésions colorectales (n = 14) ont également été rapportées, principalement des lésions aphtoïdes et des colites non graves érosives ou ulcérées d'analyse délicate en l'absence d'indication de la coloscopie. Les EI allergiques (urticaires, angioedèmes, choc anaphylactique) étaient compatibles avec une hypersensibilité immédiate, possiblement secondaire à un excipient, le macrogol. Ce suivi a permis d'identifier ou de mieux préciser certains EI, en particulier les hyponatrémies majeures symptomatiques, les gastrites et ulcérations gastriques, les allergies immédiates (probablement secondaires au macrogol), qui ont été récemment ajoutés au résumé des caractéristiques de Colokit®.

CRPV de Tours - 18 mars 2013

Isotrétinoïne : Encore des grossesses exposées !

AP Jonville-Bera

En raison de ses effets tératogènes, l'isotrétinoïne (Procuta®, Curacné® et autres génériques) est contre-indiquée chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. En France, 5 suivis de pharmacovigilance ont été réalisés depuis l'AMM du Roaccutane® en 1996 afin d'estimer l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque malformatif. La 4ème étude (grossesses exposées entre 2003 et 2006) a ainsi conduit l'AFSSAPS à renforcer le plan de prévention de grossesse en 2009. Depuis cette date, toutes les patientes en âge de procréer doivent recevoir un « carnet patiente » rappelant la nécessité d'utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines, de présenter un test sérique de grossesse négatif (réalisé dans les 3 jours précédant la 1ère prescription), la délivrance d'isotrétinoïne ne se faisant que sur présentation de ce carnet comportant les dates et résultats des tests de grossesse et l'accord de soin et de contraception signé par la patiente. La 5ème étude, avait pour objectif d'évaluer l'impact du renforcement de ce plan de prévention. Le suivi a totalisé 136 grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène et survenues entre 2007 et 2011, soit une incidence estimée entre 0.32 et 0.95 pour 1000 femmes traitées en âge de procréer. Ceci traduit un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées (incidence entre 0.41 à 1.24 dans le suivi précédent), portant, en particulier, sur les grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt d'isotrétinoïne et sur celles débutées pendant le traitement, ce qui témoigne peut être d'une meilleure information ou compréhension des patientes sur la nécessité d'une contraception et de sa poursuite 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. En revanche, l'incidence des grossesses pour lesquelles l'isotrétinoïne a été débuté après la conception (pas de test de grossesse avant le début de traitement) est restée stable et la part des femmes sans contraception (30 %) n'a pas diminué par rapport à l'étude précédente. Ce renforcement du plan de prévention des grossesses s'est donc traduit par une certaine amélioration des pratiques et un retour à une incidence identique à celle observée avant la modification de l'AMM européenne en 2004 qui avait rendu la prescription d'isotrétinoïne moins contraignante.

Cette dernière enquête soulève également le problème de la forte proportion de grossesses menées à terme (23 %) malgré une exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque malformatif, alors qu'il s'agit d'un tératogène puissant. Enfin, si on collige l'ensemble des malformations observées lors de ces 5 études, on totalise 741 grossesses exposées pendant la période à risque dont 553 d'évolution connue : 430 ont été interrompues (78 %) et 22 fœtus étaient porteur de malformations soit une incidence de 16 % [10-23]. Comme dans d'autres pays, le programme de prévention n'a pas l'efficacité escomptée et n'a pas conduit à diminuer suffisamment l'incidence de ces grossesses. Cependant, cette

défaillance n'est probablement pas due au programme lui-même, mais au fait qu'il ne soit pas appliqué, ce qui est confirmé par les 5 études françaises qui ont toutes montré que les recommandations n'étaient pas suivies (ni par les professionnels de santé, ni par les femmes). La seule façon d'éviter la survenue de grossesse lors de l'utilisation de ce médicament tératogène serait sans doute de conditionner de façon plus stricte sa délivrance au respect des modalités de prescription définies par l'AMM.

CRPV de Tours – 6 novembre 2012

Thérapie 2014, 69:53-63

VOS DECLARATIONS AU CRPV

Thrombocytose secondaire à l'héparine : Une étiologie à ne pas méconnaître !

AP. Jonville-Bera

Ce patient de 69 ans est hospitalisé pour une intervention chirurgicale. Une prophylaxie thrombo-embolique par Lovenox® (énoxaparine) est débutée. La numération plaquettaire est normale (289 G/l) avant le début du traitement. Au 6ème jour de l'héparinothérapie, elle atteint 521 G/L et à J12 1033 G/l. Le patient commençant à se mobiliser, l'héparinothérapie est interrompue. La numération plaquettaire augmente encore pendant 48 heures pour atteindre 1045 G/l puis diminue progressivement pour retrouver des valeurs normales 6 jours après l'arrêt. Le bilan n'a pas retrouvé d'autres étiologies à cette thrombocytose dont l'évolution a été favorable après le seul arrêt du Lovenox®.

Nos commentaires

Les étiologies non médicamenteuses (thrombocytose réactionnelle à une hémorragie aiguë, un syndrome inflammatoire chronique ou infectieux, ...) ayant été éliminées, une étiologie iatrogène est évoquée. Alors que les thrombopénies induites par l'héparine sont désormais bien connues, les thrombocytoses demeurent moins connues des cliniciens. Elles surviennent entre 8 et 12 jours après le début de l'héparinothérapie et sont surtout rapportées avec les HBPM. L'incidence, estimée sur 2 petites cohortes prospectives serait voisine de 0.5 %. L'arrêt de l'héparine conduit à la régression de la thrombocytose et, à ce jour, aucune complication clinique (en particulier à type de thrombose) n'a été publiée alors que les plaquettes peuvent dépasser un 1000 G/l. Dans une série portant sur une cinquantaine de cas notifiés aux Centres de Pharmacovigilance, la réadministration de l'énoxaparine à distance s'est soldée par une récurrence de la thrombocytose chez un patient. Cet effet s'expliquerait par le rôle potentialisateur de l'héparine sur la mégacaryocytopoïèse, secondaire, en partie, à l'inhibition du facteur 4 plaquettaire. La découverte d'une thrombocytose chez un patient traité par héparine (fractionnée ou non) doit donc conduire à se poser la question de l'éventuelle étiologie médicamenteuse. Pour mémoire, cet effet indésirable figure dans le RCP des HBPM depuis 2003.

J mal Vasc 2010;35:348-51 ; Presse Med 2006, 35:58-60 ; J Pharm Clin 2006 ;25 :244-7 ; Ann Pharmacother 2002 ; 36 :1351-4

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

F. Beau-Salinas, C. Lengellé, AP. Jonville-Béra

Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Lors de la réunion du 11 mars 2014, ont été abordées les modifications des conditions de prescription et de délivrance du Désernil®. Lors de la réunion du 8 avril 2014, ont été abordés la réévaluation du bénéfice/risque des spécialités à base de nicorandil et une actualisation des données de surveillance du Gardasil®.

Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions>.

ANSM - Mars 2014

Baclofène : RTU dans l'alcool-dépendance

Le baclofène (Lioréal®, Baclofène Zentiva®) est indiqué dans le traitement de la spasticité musculaire. L'ANSM vient d'octroyer une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) qui permet sa prescription dans l'alcool-dépendance selon les modalités suivantes : - Prescription, après échec des autres traitements disponibles, dans l'aide au maintien à l'abstinence après

sevrage alcoolique ou dans la réduction majeure de la consommation d'alcool ; - Contre-indication en cas de troubles neurologiques (épilepsie) ou psychiatriques graves (schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère), insuffisance rénale ou hépatique sévères, grossesse ; - Posologie de 5 mg x 3/j puis augmentation très progressive par palier de 2-3 jours, de 5 mg/j, puis, au-delà de 8 à 12 jours, de 10 mg/j, sans dépasser 300 mg/j. La posologie sera stabilisée ou diminuée progressivement en cas d'effet indésirable ; - A partir de 120 mg/j, avis nécessaire d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance et au-delà de 180 mg/j, avis collégial (CSAPA ou service hospitalier spécialisé en addictologie) ; - Diminution de posologie à envisager une fois l'objectif atteint et à réévaluer régulièrement, pour une posologie minimale efficace. En l'absence de réponse clinique, un arrêt progressif du traitement est recommandé, afin d'éviter un syndrome de sevrage ; - Contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

L'inclusion des patients dans un protocole est nécessaire. Protocole en ligne (critères d'inclusion, de prescription, de surveillance) sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/RTU-Baclofene/\(offset\)/1#paragraph_63077](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/RTU-Baclofene/(offset)/1#paragraph_63077)

Lenograstim (Granocyte®) : Syndrome de fuite capillaire

Des syndromes de fuite capillaire (hypotension, hypoalbuminémie, œdèmes et hémococoncentration) (SFC) sont rapportés avec le filgrastim et le pegfilgrastim (cf. Alerte ANSM, août 2013). Cette complication est également rapportée avec le lenograstim dans le cadre d'une chimiothérapie ou d'une mobilisation de cellules souches chez le sujet sain, le plus souvent après la première ou la deuxième administration, de fréquence et de sévérité variable et d'évolution parfois fatale. Un cas a récidivé à la réadministration. Le laboratoire Chugai, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe de la nécessité: - De surveiller étroitement l'apparition de SFC chez les patients traités par lenograstim. En cas de symptômes, un traitement symptomatique standard doit être administré immédiatement - D'informer les patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes, d'apparition souvent brutale : œdèmes, œdème généralisé, diminution de la fréquence mictionnelle, difficultés respiratoires, ballonnement abdominal ou asthénie.

ANSM - Avril 2014

Olmésartan (Altéis®, Altéisduo®, Axeler®, Olmétec®, Coolmétec®, Sévikar®) : Risque d'entéropathie sévère

L'olmésartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle. Des cas d'entéropathie sévère se traduisant par une diarrhée chronique, avec perte de poids, déshydratation, insuffisance rénale voire acidose métabolique sont rapportés avec l'olmésartan, et peuvent survenir après plusieurs mois, voire années de traitement (cf Alerte juillet 2013).

L'analyse de nouvelles données permet de conclure que ce risque : - est **spécifique à l'olmésartan**, car non retrouvé avec les autres sartans (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan) ; - augmente avec la durée de traitement ; - est d'environ 1/10 000 patients traités pendant 2 ans.

Dans ce contexte, l'ANSM réitère et renforce ses recommandations : - si un sartan doit être prescrit, ne pas instaurer l'olmésartan ; - en cas de signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère, perte de poids,...) considérer l'arrêt de l'olmésartan, le substituer par un autre antihypertenseur et demander l'avis d'un gastro-entérologue, particulièrement en cas de persistance des signes cliniques, l'arrêt de l'olmésartan entraînant habituellement une amélioration des symptômes.

NB : chez certains patients l'entéropathie a récidivé lors de la reprise d'un autre sartan.

Nitrofurantoïne : Respecter les indications et la durée de traitement

Les indications de la nitrofurantoïne (Furadantine®) ont été restreintes en mars 2012, en raison du risque de pneumopathie interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'hépatite grave en cas de traitement prolongé ou répété. En raison de la persistance d'une utilisation non-conforme aux indications de l'AMM et de durées de prescription supérieures à celle autorisée, l'ANSM et le laboratoire Merck Serono souhaitent rappeler que : - la nitrofurantoïne doit être réservée **uniquement** au traitement **curatif** des cystites (donc chez la **femme**) à partir de 6 ans lorsque la

cystite est **documentée à germe sensible et qu'aucun autre antibiotique** par voie orale au meilleur rapport bénéfique/risque ne peut être utilisé ; - elle ne doit être envisagée en traitement probabiliste que si ce traitement est nécessaire en urgence et/ou d'après les antécédents (cystite récidivante à germe multirésistant) ; - la durée du traitement est limitée à **5 à 7 jours** ; - les traitements répétés doivent être évités (risque immunoallergique grave) ; - la nitrofurantoïne ne doit **jamais** être utilisée en traitement **prophylactique continu ou intermittent**.

Pipobroman (Vercyte®) : Risque de cancer et leucémie secondaire, restriction d'indication et prochain arrêt de commercialisation

Le pipobroman est un alkylant cytotoxique qui avait l'AMM dans la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez). L'analyse des données de pharmacovigilance a révélé un risque de cancer et de leucémie secondaire à long terme et ce d'autant que la durée du traitement est longue. Les laboratoires Abbott, en accord avec l'ANSM, informent de : - la restriction d'indication du pipobroman au traitement de la polyglobulie primitive chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide ; - la nécessité d'une surveillance clinique régulière pour dépister un éventuel cancer ou leucémie secondaire ; - des nouvelles conditions de prescription et délivrance : prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladie du sang. Abbott informe en outre d'un arrêt prochain de commercialisation de Vercyte® (arrêt de fabrication du principe actif par le producteur), l'épuisement des stocks étant estimé à fin 2014.

Thiocolchicoside (Coltramyl® et génériques) : Restrictions d'utilisation

Le thiocolchicoside, est indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. Des études chez l'animal, aux concentrations proches de celles observées chez l'Homme, ont montré que l'un de ses métabolites induisait une aneuploïdie (facteur de risque de tératogénicité, d'avortement spontané, d'altération de la fertilité masculine, et potentiellement de cancer). Ce risque est plus important en cas d'exposition prolongée. Ces nouvelles données ont conduit l'ANSM en accord avec l'EMA, à des restrictions d'utilisation : - utilisation **uniquement** en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë, chez l'adulte (> 16 ans) ; - posologie limitée à 16 mg/jour per os avec une durée **maximale** de 7 jours; et 8 mg/jour IM avec une durée maximale de 5 jours ; - ne plus utiliser pour le traitement au long cours ; - contre-indication chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, pendant la grossesse et l'allaitement.

ANSM - Juin 2014

Saquinavir (Invirase®) : Surveillance ECG des patients naïfs

Invirase® (saquinavir) est indiqué pour le traitement des sujets infectés par le VIH-1, en association au ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux. En 2010, l'observation d'un allongement des espaces QTc et PR, dose-dépendant, chez des sujets sains traités par saquinavir/ritonavir avait conduit à de nouvelles recommandations : posologie initiale réduite, contre

-indications et surveillance ECG (cf Alerte 02/08/2010). Une nouvelle étude chez des sujets naïfs infectés par le VIH-1, traités à la posologie initiale recommandée, a mis en évidence une variation maximale de l'intervalle QTcF (=QT/RR) au 10e jour de traitement. En conséquence, de nouvelles modalités de surveillance sont ajoutées :
- chez les patients **naïfs** : un **ECG** doit être réalisé **10 jours après le début du** saquinavir (allongement QTcF maximal), en plus de celui réalisé **avant l'initiation** du

traitement ; - le traitement doit continuer à être instauré à dose réduite, 500 mg x 2/j pendant les 7 premiers jours avant de passer à la dose standard de 1000 mg deux fois par jour. Chez les patients en cours de traitement, les recommandations restent inchangées.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 35%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspond 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 de la CT doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 08/03/2014 et le 06/06/2014 sont les suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR II : progrès thérapeutique important

Nouveaux médicaments :

- **Kadcyla®** (trastuzumab emtansine) : indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane (séparément ou en association) et ayant présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.
- **Sovaldi®** (sofosbuvir) : inhibiteur de la polymérase NS5B (actif sur tous les génotypes du VHC) indiqué en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. L'ASMR est importante, exceptée pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.

Extensions d'indication :

- **Ixiaro®** (virus de l'encéphalite japonaise inactivé) : maintenant indiqué pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Carmyne®** (indigotine ou carmin d'indigo) : indiqué dans la détection per-opératoire des complications urétérales de la chirurgie abdomino-pelvienne (usage diagnostique uniquement).
- **Sovaldi®** (sofosbuvir) : indiqué chez l'adulte infecté par le VHC de génotype 3 naïf de traitement antiviral, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Plenadren®** (hydrocortisone) : dont la forme galénique à libération modifiée permet d'approcher le profil pharmacocinétique du rythme physiologique du cortisol lors du traitement de l'insuffisance surrénale de l'adulte.

Extensions d'indication :

- **Exjade®** (déférasirox) : maintenant indiqué à partir de 10 ans pour le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur, en cas de syndrome thalassémique non dépendant des transfusions, et lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou inadaptée.
- **Ilaris®** (canakinumab) : inhibiteur de l'interleukine 1 maintenant indiqué en dernière intention, dans la crise d'arthrite goutteuse chez les patients en échec des traitements par AINS et colchicine et ne pouvant recevoir des corticoïdes.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Aubagio®** (tériflunomide) : immuno-modulateur (métabolite actif du léflunomide), indiqué dans les formes rémittentes de sclérose en plaques.
- **Baritekal®** (prilocaine) : alternative à la ropivacaine, la bupivacaine, la lévobupivacaine et la chloroprocaine pour l'anesthésie intrathécale.
- **Bosulif®** (bosutinib) : inhibiteur de la protéine kinase anormale BCR-ABL, indiqué chez l'adulte atteint de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie + en phase chronique, accélérée ou crise blastique précédemment traité par inhibiteur de la tyrosine kinase et pour lequel l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas appropriés.
- **Forxiga®** (dapagliflozine) : inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 ou SGLT2 (nouvelle classe thérapeutique), indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 en bithérapie (avec la metformine ou un sulfamide) ou en trithérapie (avec metformine et l'insuline) pour améliorer le contrôle glycémique.
- **Giotrif®** (afatinib) : inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique), indiqué en monothérapie chez l'adulte atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, naïf de ITK EGFR et présentant une ou plusieurs mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.
- **Mycoster®** (ciclopirox) : dans la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.
- **Natrixam®** (indapamide/amlodipine) : indiqué dans l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

- **Novoeight®** (turoctocog alfa) : concentré de facteur VIII recombinant pour le traitement curatif et prophylactique des hémorragies en cas d'hémophilie A.
- **Recivit®** (fentanyl transmuqueux) : indiqué dans les accès douloureux paroxystiques chez l'adulte avec un traitement de fond opioïde.
- **Stivarga®** (régorafénib) : inhibiteur de protéines kinases indiqué dans le cancer colorectal métastatique, chez les patients traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles (floropyrimidine, anti-VEGF et anti-EGFR) et dont le score de performance est entre 0 et 1 (non remboursé si score > 1).
- **Tafinlar®** (dabrafénib) : inhibiteur de protéine kinase RAF, indiqué en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600.
- **Tecfidera®** (diméthyl fumarate) : indiqué dans la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.
- **Tresiba®** (insuline degludec) : indiqué dans le diabète de type 1 et 2 de l'adulte.
- **Ultibro Breezhaler®** (indacatérol, glycopyrronium) : bronchodilatateur continu indiqué dans la BPCO modérée à très sévère chez les patients déjà contrôlés par indacatérol et glycopyrronium pris séparément.

Extensions d'indication :

- **Beriner®** (Inhibiteur de C1 estérase humaine) : maintenant indiqué pour la prévention à court terme des poussées aiguës d'angio-oedème héréditaire types I et II, avant intervention.
- **Cerubidine®** 20 mg (daunorubicine) : maintenant indiqué chez l'enfant atteint de leucémie aiguë lymphoïde ou myéloïde.
- **Noxap®** (monoxyde d'azote) : pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de la chirurgie cardiaque : - chez l'adulte, les enfants et les nouveau-nés (diminution sélective de la pression artérielle pulmonaire pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation), -chez l'adulte et l'enfant, en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés, pour traiter les poussées d'HTAP survenant au cours ou après une chirurgie cardiaque.
- **Pegasys®** (peginterféron alfa-2a) : en association à la ribavirine dans l'hépatite chronique C chez les enfants de 5 ans et plus et les adolescents naïfs de traitement et avec ARN-VHC sérique positif.
- **Simponi®** 50 mg (golimumab) : traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel (corticoïdes et 6-mercaptopurine ou azathioprine), ou pour lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

ASMR non évaluable

- **Epitomax®** (topiramate) : maintenant indiqué pour le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Voltarène®, Flector®, Voltarène émulsion®, Voltarèndolo®, Artotec®** : le SMR des médicaments à base de diclofénac devient insuffisant chez les patients à risque cardio-vasculaire, ou d'événements cardiovasculaires (HTA traitée ou non, dyslipidémie, diabète traité ou non, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans).
- **Forxiga®** (dapagliflozine) : SMR insuffisant en bithérapie

avec l'insuline dans le diabète de type 2.

- **Opioïdes forts (Actiskenan®, Morphine®, Moscontin®, Moscontin® LP, Oramorph®, Nalbuphine®, Pethidine®, Sevredol®, Skenan® LP, Temgesic®)** : SMR devient insuffisant notamment pour le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.
- **Risperdal®, Risperdaloro®, Risperdalconsta®** (rispéridone) : SMR insuffisant dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.
- **Remodulin®** (tréprosténil) : nouvelle solution pour perfusion (existe par voie SC) pour le traitement de l'HTAP idiopathique ou héréditaire chez les patients de classe III selon la NYHA.
- **Tybest®** (cobicistat) : comme potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir 300 mg (une fois par jour) ou du darunavir 800 mg (une fois par jour) chez les adultes infectés par VIH-1.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Betadine dermique®** (povidone iodée aqueuse) : SMR modéré pour l'antisepsie de la peau du champ opératoire (les antiseptiques en solution alcoolique doivent être privilégiés).
- **Betadine Scrub®** 4 % (povidone iodée) : SMR faible pour le lavage antiseptique des mains du personnel soignant et du chirurgien.
- **Biseptine®** (chlorhexidine, benzalkonium, alcool benzylique) : SMR modéré pour l'antisepsie de la peau du champ opératoire.
- **Exjade®** (déférasirox) : son ASMR devient : - mineure dans la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus ; - modérée dans la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les patients présentant d'autres anémies, âgés de 2 à 5 ans, présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).
- **Metvixia®** (aminolévulinate de méthyle) : SMR modéré dans le carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou.
- **Phosphore Alko®** (glycérophosphate de Manganèse, dihydrogénophosphate d'ammonium, phosphate monopotassique) : SMR est dorénavant faible dans l'hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée.
- **Somavert®** (pegvisomant) : SMR devient faible pour le traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré.

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2013 DU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE - RÉGION CENTRE

En 2013, le Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours a géré **2075 dossiers** :

- **958 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- **539 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- **223 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- **152 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **203 questions** sur les médicaments.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **958 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (68%), du Loiret (17%), du Loir et Cher (7%) et du Cher (5%). Le CHRU de Tours est à l'origine de 493 (52%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (28%) (dont 61% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (16%), des pharmaciens libéraux (5%) et des cliniques (5%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (84%) et la plupart des déclarations font suite à une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et les données bibliographiques est adressée au déclarant pour 78% des dossiers.

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (57%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés (2%), nourrissons (3%), enfants et adolescents (5%), adultes (56%) et sujets âgés (34%). L'EIM est **grave**¹ dans 62% des cas. Il est parfois responsable de décès (n=21). Les types d'EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (20%), neurologiques (14%), hématologiques (13%), cardio-vasculaires (9%) et respiratoires (8%). Les EIM les plus fréquents sont les éruptions (n=144) (dont 9 DRESS et 2 PEAG), les pneumopathies (n=37), les atteintes hépatiques (n=36), les embolies pulmonaires (n=30) les thrombopénies (n=29) et les insuffisances rénales aiguës (n=24). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (13%), les anticancéreux (12%), les médicaments à visée cardiologique (11%) et les anticoagulants (7%). L'EIM a été jugé **évitable**² **76 fois** (9%).

¹ Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **539 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable font suite à une question émanant du CHRU dans 58% des cas, d'un autre établissement (24%) ou d'un professionnel libéral (15%). La question est posée par téléphone (76%) et 90% font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **223 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1er trimestre (50%) ou plus tard (18%) ou en cas d'exposition paternelle (1%); aide à la prescription avant (13%) ou pendant la grossesse (14%); étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (9%). L'appel émane d'un gynécologue (25%), d'un généraliste (21%) ou d'une sage-femme (18%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite. Les médicaments les plus souvent sources de question sont les antidépresseurs IRS (venlafaxine, sertraline, ...), les anti-épileptiques (lamotrigine, levetiracetam,...), les neuroleptiques (loxapine, olanzapine,...), les benzodiazépines et les bêta-bloquants.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **152 questions** proviennent du lactarium (35%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (28%), d'une sage-femme (19%) ou d'un généraliste (4%). La plupart des questions (67%) font l'objet d'une réponse écrite. **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 pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre traitement dans 64% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 24% des cas et n'a été contre-indiqué que 29 fois (11%).

Questions diverses sur les médicaments

Les **203 questions** émanent du CHU dans 53% des cas et portent sur une interaction médicamenteuse (48%), sur l'adaptation posologique (6%), les indications et les contre-indications (30%) d'un médicament.

² Effet indésirable secondaire à une prescription non conforme à l'AMM (posologie, interaction, mise en garde non respectée, adaptation au terrain du patient...).

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Comité de rédaction : T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Rédacteurs : F. Beau-Salinas, T. Bejan-Angoulvant, H. Cissoko, A.P. Jonville-Béra, C. Lengellé,

Relecteurs : F. Beau-Salinas, H. Boivin, H. Cissoko, C. Lengellé, L. Vrignaud, C. Simon, (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : juin 2014

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.