

Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire

Numéro 102 Janvier-Juin 2015

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

Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament
Service de Pharmacologie Clinique
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

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



L'essentiel

	Page		Page
EDITORIAL	2	COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES		ASMR II :	
Aténolol mieux que losartan dans le sd de Marfan pédiatrique	2	- Extension d'indication: Kalydeco®	9
Propranolol dans l'hémangiome infantile	3	ASMR III :	
Contrôle de l'hypertension pendant la grossesse.....	3	- Nouveaux médicaments : Iclusing®, Revestive®, Vimizim®	9
Bénéfice modeste des corticoïdes dans la sciatique aiguë	3	- Extension d'indication : Revlimid®	9
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		ASMR IV :	
Hypoglycémie et fluoroquinolones.....	4	- Nouveaux médicaments : Adempas®, Cometriq®, Granupas®,	
Risque d'insuffisance rénale avec les AINS, BSRA et diurétiques.....	4	lasocholine®, Iclusig®, Topiscab®, Translarna®, Zostavax®	10
Effets indésirables rénaux des IPP	5	- Extension d'indication : Abraxane®, Botox®, Mabthera®,	
MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT		Multihance®.....	10
Topiramate et grossesse : fente labio-narinaire et palatine.....	5	ASMR V :	
Inhibiteurs calciques en tocolyse chez la femme enceinte	5	- Nouveaux médicaments : Adempas®, Bemfola®, Bydureon®,	
SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE		Cholib®, Grastofil®, Iclusig®, Inflectra®, Invokana®, Insuman	
Bilan de Pharmacovigilance des vaccins anti-rotavirus.....	6	implantable®, Izba®, Izinova®, Jardiance®, Latuda®, Opsumit®,	
VOS DÉCLARATIONS AU CRPV		Relvar®, Ellipta®, Remsima®, Ribavox®, Sativex®, Simbrinza®,	
Fer IV : Risques graves en cas de confusion.....	7	Triumeq®, Veletri®, Velporo®, Vipdomet®, Vipidia®	10
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ		Vokanamet®.....	11
DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE		- Extensions d'indication : Byetta®, Cimzia®, Eucras®, Formodual®,	
EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)		Innovair®, Galvus®, Icandra®, Innohep®, Jalra®, Komboglyze®,	
Commission de suivi du rapport bénéfices/risques	7	Natulan®, Octagam®, Onglyza®, Stelara®, Yervoy®, Zonegran®.....	11
Denosumab (Prolia®, Xgeva®) : Ostéonécrose de mâchoire	7	SMR/ASMR non évaluable : Veletri®, Yttriga®.....	11
Interféron bêta : Microangiopathie thrombotique.....	7	SMR insuffisant : Allochrysine®, Curosurf®, Cynomel®, Ethyol®,	
Basiliximab (Simulect®) : Rappel de l'indication	7	Evicel®, lasocholine®, Invokana®, Jardiance®, Misodel®, Neoral®,	
Céfépime (Axepim®,...) : Risque d'encéphalopathie	7	Sandimmun®, Protelos®, Salbumol®, Veregen®, Vipidia®	11
SonoVue® (hexafluore de soufre) : Contre-indications	8	Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique :	
Uvestérol® (D et ADEC) : Nouvelles formulations	8	Altim®, Beromun®, Eliquis®, Inspra®, Isovol®, Restorvol®,	
Stelara® (utekinumab) : Erythrodermie.....	8	Voluven®, Metastron®, Proleukin®, Quadramet®, Salbumol®,	
Diacérhéine (ART®, Zondar®,...) : Contre-indications.....	8	Vercyte®, Victrelis®.....	11
Tecfidera® (diméthyl fumarate) : 1er cas de LEMP	8	SYNTHÈSE	
Valproate (Depakine®, Depakote®, Depamide®) : Restrictions.....	8	Bilan d'activité.....	12
Procoralan® (ivabradine) : Risque de bradycardie sévère	8		
Mycophénolate (Cellcept, Myfortic®) : Hypogammaglobulinémie.....	8		
Rapiscan® (régadénoson) : Risque d'AVC	8		
Hydroxyzine (Atarax®,...) : Allongement du QT.....	8		
Bromocriptine et lactation : Rappel des recommandations.....	8		
Haldol® injectable (halopéridol) : La voie IV n'est plus autorisée	8		
Kétoconazole HRA® : Risque d'hépatotoxicité	8		
Sibelium® (flunarizine) : Modifications de prescription	8		
Vaccins antirotavirus (Rotarix®, Rotateq®) : IIA post vaccinale	9		
Nicardipine IV (Loxen®,...) : Restrictions d'indications	9		
Imnovid® (pomalidomide) : Hépatotoxicité, pneumopathie	9		
Gilenya® (fingolimod) : 1 ^{er} cas de LEMP	9		
Sofosbuvir et lédipasvir ou daclatasvir : Bradycardie et tr conduction ...	9		
Isotrétinoïne orale : Restriction aux dermatologues	9		

LE CENTRE RÉGIONAL 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 (*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ÉDITORIAL

Ces vaccins.....qui font perdre la raison

AP. Jonville-Béra

Des actualités récentes ont encore mis les vaccins à la une des médias. Ceci a été une fois de plus l'occasion d'entendre sur les chaînes télévisées et les radios des leaders d'opinion, ourdis de conflits d'intérêts, défendre bec et ongles "les vaccins et la vaccination", quelquefois même sans bien connaître précisément le problème dont il était question. Leurs propos rassurants, voire lénifiants, conduisent inéluctablement à qualifier d'anti-vaccinalistes leurs confrères qui osent écrire ou dire que la vaccination peut être associée à des effets indésirables. Eh oui, les vaccins ne sont pas des médicaments comme les autres ! Il ne viendrait à l'idée de personne de qualifier un médecin de «pour» ou «contre» le paracétamol, ou de «pour» ou «contre» l'amoxicilline parce qu'il évoque ou fait état de leurs effets indésirables, certes exceptionnels, mais possibles. Pour chaque médicament, les médecins comme les patients, savent qu'il existe un risque d'effet indésirable et que ces effets peuvent être graves ou non, fréquents ou exceptionnels, confirmés ou soupçonnés, mais ce risque est systématiquement pris en compte en toute conscience par le prescripteur, que personne (en théorie) ne force à prescrire ce médicament. Cette évaluation du rapport bénéfice/risque avant la prescription, obligatoire pour tous les médicaments est, curieusement, mise de côté pour les vaccins. La raison n'est pas que cette démarche soit refusée par les médecins, mais plutôt qu'ils n'ont pas les moyens de la réaliser. Car s'ils reçoivent une pléthore d'informations sur l'intérêt de tel vaccin, ils disposent rarement de données sur sa tolérance. De ce fait, «on» décide pour eux. Si cela est pleinement justifié pour de nombreux vaccins dont les bénéfices outrepassent largement les risques quels qu'ils soient, car ils préviennent une pathologie grave voire mortelle, la question mérite d'être posée pour d'autres. Pour ces derniers, il semble licite de connaître le mieux possible et de communiquer sur leur profil de tolérance. C'est l'objectif de la Pharmacovigilance et c'est ce que souhaitent savoir les médecins de terrain, dont on connaît le bon sens. Ils savent ne pas pouvoir se fier aux informations livrées par une presse ou des sites spécialisés dans la vaccination, où d'éminents spécialistes refusent systématiquement de reconnaître tout risque d'effet indésirable, quel qu'il soit, lié aux vaccins. Cette désinformation conduit, de fait, à faire douter des vaccins. A l'ère de la médecine 2.0, les médecins et les patients lisent, se documentent, échangent et supportent mal de ne pas être informés. Or c'est notre mission en tant que Centre régional de Pharmacovigilance et en tant qu'experts auprès de l'ANSM. Avec une once de bon sens, il est possible d'évoquer les risques de certains vaccins et d'apporter une information objective aux médecins et aux patients, sans remettre en cause le bénéfice de la vaccination. N'en déplaise à nos éminents spécialistes des vaccins, qui ont l'air d'en perdre la raison, c'est la seule façon de redonner confiance en la vaccination !

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Losartan : pas mieux que l'aténolol chez les enfants atteints du syndrome de Marfan*Th. Bejan-Angoulvant*

Le syndrome de Marfan est une maladie rare (1/5000), autosomique dominante, liée à une mutation du gène de la fibrilline, composant de la matrice extracellulaire. Le pronostic est lié à la dilatation progressive de la racine aortique pouvant conduire à une dissection et au décès du patient. Les bêtabloquants sont le traitement de référence pour ralentir cette dilatation.

Dans cet essai clinique randomisé, les auteurs ont inclus 457 enfants et 151 jeunes adultes (moyenne 11 ans, maximum 25 ans), dont >50% avait déjà reçu des bêtabloquants et tous avaient une dilatation de l'aorte ascendante (diamètre aortique indexé à la surface corporelle > 3). Ces enfants ont été aléatoirement répartis entre un groupe traité par aténolol (0,5 à 4 mg/kg/j, dose moyenne 2,7 mg/kg/j) ou losartan (0,4 à 1,4 mg/kg/j, dose moyenne 1,3 mg/kg/j). Le suivi moyen a été de 3 ans. L'objectif était de montrer la supériorité du losartan par rapport à l'aténolol sur la prévention de la dilatation aortique mesurée à l'échographie cardiaque. L'étude a été non concluante, puisqu'il n'y a pas eu de

différence entre les 2 groupes sur l'évolution du diamètre aortique. Les 2 traitements ont été associés à une diminution du diamètre aortique au cours du temps, mais l'aténolol a été plus efficace pour conserver le diamètre absolu de la racine aortique que le losartan, critère de jugement secondaire.

Les enfants ont présenté un peu plus d'effets indésirables liés au traitement par aténolol que par losartan ($p = 0,003$) : plus de vertiges, de dysgueusies, de nausées, de douleurs musculaires ou de crampes. La fréquence cardiaque moyenne de repos était plus basse de 9 batt/min sous aténolol, sans différence significative entre les deux groupes pour la pression artérielle. En revanche, les enfants traités par losartan ont eu un peu plus d'événements graves comparativement à l'aténolol : dissection aortique (2 vs 0), chirurgie de la racine aortique (18 vs 10), décès (1 vs 0).

Il faut signaler l'importance de cet essai clinique à financement académique (National Heart, Lung, and Blood Institute et Food and Drug Administration). Ainsi, les bêtabloquants (initialement propranolol, mais aussi l'aténolol) restent le traitement de référence permettant de

ralentir la dilatation de la racine aortique chez les enfants ayant un syndrome de Marfan, le losartan constituant au mieux une alternative en cas de contre-indication ou d'effet indésirable.

NEJM 2014;371:2061-71.

Propranolol : efficace dans l'hémangiome infantile

Th. Bejan-Angoulvant

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs des tissus mous fréquentes dans l'enfance (3 à 10 %). Ils apparaissent dans les 4 à 6 semaines après la naissance, se développent dans les 5 premiers mois de vie, se stabilisent puis involuent progressivement. Leur évolution est généralement bénigne, mais des complications peuvent apparaître (10% des hémangiomes) : ulcérations, mise en jeu du pronostic fonctionnel en fonction de leur localisation (œil, voies respiratoires), séquelles pouvant avoir des conséquences psychologiques.

Dans cet essai clinique randomisé, les auteurs ont inclus 460 enfants, âgés de 1 à 5 mois (en moyenne 3,5 mois), 405 enfants traités par propranolol et 55 traités par placebo. Tous avaient un hémangiome de diamètre minimal >1,5 cm. Les enfants traités par propranolol étaient répartis en 4 groupes déterminés par la dose (1 ou 3 mg/kg/j) et la durée de traitement (3 ou 6 mois). Il s'agit d'un essai de phase II-III avec un design adaptatif : dans une première phase les 4 schémas dose+durée de propranolol étaient évalués (phase 1) puis le/les meilleur(s) schéma(s) étai(en)t choisi(s) pour l'évaluation finale (phase 2). Le schéma thérapeutique de 3 mg/kg/j pendant 6 mois a été le plus efficace permettant la disparition ou presque disparition de l'hémangiome (critère principal) avec un taux de réponse de 60 % comparativement à 4 % avec le placebo ($p < 0,01$).

Les événements indésirables graves (7 % avec la dose de 3 mg/Kg/j, 4% avec la dose 1 mg/Kg/j, 5 % avec le placebo) avaient une incidence peu différente. Il s'agissait soit d'infections infantiles habituelles, soit d'effets indésirables connus du propranolol : diarrhée, troubles du sommeil, extrémités froides, hyperréactivité bronchique.

Suite à cet essai industriel, la spécialité Hemangirol® (propranolol 3,75 mg/ml) a obtenu une AMM européenne en 2014.

*NEJM 2015;372:735-46.
J Pediatrics 2007 ; 150(3) :291-94.*

Contrôle de l'hypertension pendant la grossesse

Th. Bejan-Angoulvant

Environ 10 % des femmes enceintes ont une hypertension artérielle (HTA) : 1% est préexistante (avant 20 SA), 5 à 6% apparaît après 20 SA (HTA gestationnelle) et 2% développeront une prééclampsie (HTA+protéinurie). Une méta-analyse Cochrane de 2014 avait conclu à une absence de bénéfice des antihypertenseurs

versus placebo chez les femmes présentant une HTA durant la grossesse : pas de réduction du risque de prééclampsie, ni de mortalité néonatale, ni de prématurité, ni du faible poids de naissance (dans 49 essais soit 4723 femmes enceintes). Le seul bénéfice des antihypertenseurs était d'empêcher l'évolution vers une HTA sévère (>160-170/100 mmHg).

Dans cet essai clinique randomisé, en ouvert, les auteurs ont inclus 987 femmes enceintes entre 14 et 34 SA ayant une HTA légère à modérée (définie comme une PAD <105 mmHg à deux reprises), sans protéinurie, HTA préexistante ou gestationnelle. 493 femmes ont bénéficié d'une stratégie modérée (objectif PAD <100 mmHg) et 488 femmes d'une stratégie intense (objectif PAD <85 mmHg), l'objectif étant de mettre en évidence une supériorité de la stratégie modérée permettant de réduire de 25% le critère principal.

Le résultat principal n'a montré aucune différence entre la stratégie modérée comparativement à la stratégie intense (31% vs 31%) sur la survenue de complications materno-fœtales (fausse-couche, interruption de grossesse, mort in utero, mort néonatale ou nécessité de prise en charge intensive >48h du nouveau-né) (critère principal). Pas de différence sur les complications néonatales entre la stratégie modérée vs intensive : mort in utero ou néonatale (2,8% vs 2,3%), très faible poids de naissance (<10^{ème} percentile, 16% vs 20%). Pas de différence non plus sur les complications maternelles entre la stratégie modérée vs intensive : accident ischémique transitoire (0 vs 1 événement), œdème pulmonaire (2 vs 1), insuffisance rénale (0 vs 1), transfusions (16 vs 8). Le seul bénéfice attendu de la stratégie intensive a été un moindre risque de développer une HTA sévère (>160/110 mmHg, 41% vs 28 %, $p < 0,01$). Il faut noter que la nécessité d'un traitement antihypertenseur n'a pas été de 100% : 73% dans la stratégie modérée et 93% dans la stratégie intensive. Parmi les traitements prescrits, le labétalol était le plus utilisé (69 % dans les 2 groupes).

Cette étude, la plus puissante à ce jour, n'a pas montré de bénéfice ni d'effet délétère d'une stratégie de contrôle tensionnel modéré comparativement à un contrôle strict chez les femmes enceintes ayant une HTA préexistante ou gravidique en dehors d'un risque d'évolution vers une HTA plus sévère.

*NEJM 2015;372:407-17.
Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 2 :CD002252*

Corticoïdes pour sciatique aiguë : un bénéfice modeste

Th. Bejan-Angoulvant

Dans cet essai en aveugle, les auteurs ont voulu étudier l'efficacité des corticoïdes par voie orale sur l'impotence fonctionnelle des patients ayant une sciatique comparativement au placebo. Malgré l'absence de preuves, un

traitement oral par corticoïde est largement prescrit, voire recommandé à la phase aiguë d'une sciatique.

Après randomisation, 181 patients avec une sciatique par hernie discale (confirmée à l'IRM) depuis moins de 3 mois et un score d'impotence fonctionnelle > 30 (Oswestry Disability Index, ODI) ont reçu 15 jours de prednisone par voie orale (5 jours x 60 mg, 5 jours x 40 mg et 5 jours x 20 mg) et 88 patients similaires ont reçu un placebo. Le critère principal était le score d'impotence fonctionnelle à 3 semaines sur l'échelle ODI (le score allant de 0 = normal à 100 = impotence maximale).

Les patients traités par corticoïdes ont bénéficié d'une réduction très modeste de l'impotence fonctionnelle de 6,4 points sur

l'échelle ODI ($p=0,006$) et de 7,4 points ($p=0,005$) à 1 an (critère secondaire). La prednisone n'a pas permis de réduire les critères secondaires comme la douleur à 3 semaines (-0,3 points sur l'échelle de 0 à 10) ou le risque de chirurgie rachidienne à 1 an comparativement au placebo. Les patients traités par prednisone ont présenté plus d'évènements indésirables (49 % versus 24 %) : insomnie, nervosité, troubles digestifs. Les auteurs concluent à un bénéfice fonctionnel modeste d'une cure de corticoïde par voie orale lors d'une sciatique avec hernie discale sans effet significatif sur la douleur comparativement au placebo.

JAMA 2015;313(19):1915-1923.

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Hypoglycémie et fluoroquinolones

AP. Jonville-Bera

Les hypoglycémies iatrogènes sont la première cause d'hypoglycémie chez l'adulte. Si on exclut les médicaments hypoglycémisants, les médicaments les plus souvent en cause sont les antalgiques (tramadol, dextropropoxyphène chez l'insuffisant rénal,...), les antiviraux (ganciclovir, zidovudine,...), les antifongiques (kétoconazole, voriconazole), les antiparasitaires (quinidine, pentamidine...), les médicaments cardiovasculaires (cibenzoline, bêtabloquant...), les antiépileptiques (gabapentine, valproate de sodium, topiramate...), les psychotropes (lithium, certains IRS) et les antibiotiques (cotrimoxazole, doxycycline, ceftriaxone...) dont les fluoroquinolones.

Ces modifications de la glycémie s'expliquent par un effet direct du médicament (hyperinsulinisme ou inhibition de la néoglucogénèse, augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline) ou un effet indirect, plus exceptionnel, secondaire à une cytolysé hépatocytaire massive altérant les fonctions hépatiques dont la néoglucogénèse.

Les auteurs de la 1^{ère} étude ont fait la revue de la littérature des troubles de la glycémie rapportés avec les fluoroquinolones. Les premiers cas d'hypoglycémie ont été observés avec la gatifloxacine (maintenant retirée du marché), avec laquelle le taux d'hypoglycémie pouvait atteindre 2 % des patients traités. Ce sur-risque d'hypoglycémie a été confirmé dans une petite cohorte rétrospective pour la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la moxifloxacine par rapport à l'azithromycine. Le risque serait majoré chez les patients âgés porteurs d'une altération de la fonction rénale.

Dans une autre étude récente sur la Base Nationale de Pharmacovigilance, 34 cas de trouble de la glycémie secondaire à une fluoroquinolone, dont 19 hypoglycémies (10 compliquées de coma) ont été analysés. Il

s'agissait le plus souvent de femmes (70%), d'âge moyen 63 ans, avec au moins un facteur de risque (IRC ou diabète). Les fluoroquinolones les plus souvent en cause étaient la ciprofloxacine (35%), la lévofloxacine (20%), l'ofloxacine (20%) et la norfloxacine (20%). Toutes les hypoglycémies sont survenues dans les 24 premières heures de traitement.

Il faut donc garder en mémoire le risque d'hypoglycémie avec les fluoroquinolones, de survenue précoce, en particulier chez le sujet âgé porteur d'une altération de la fonction rénale.

Primary Care Diabetes 2015;9:168-171

Fundamental and Clinical Pharmacology 2015;29:65

Une estimation intéressante du risque d'insuffisance rénale avec les AINS

AP. Jonville-Bera

Les AINS sont une cause fréquente d'insuffisance rénale chez les patients en situation d'hypovolémie efficace ou traités par un médicament modifiant l'hémodynamique intrarénale comme les médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) (IEC, ARA II et aliskiren) et les diurétiques. Cependant, aucune étude n'avait à ce jour évalué les risques propres de l'association AINS, médicament du BSRA et diurétique et de ces médicaments associés 2 à 2.

Cette étude cas témoin a estimé le risque d'insuffisance rénale (définie comme une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie par rapport aux valeurs antérieures) dans une cohorte de 78 379 patients traités par BSRA ou diurétique où chaque cas était apparié à 10 témoins. L'augmentation relative du risque d'insuffisance rénale est similaire entre les patients recevant AINS+BSRA+diurétique (1.64 [1.25-2.14] et les patients recevant AINS + BSRA (1.6 [1.18-2.17]) ou AINS + diurétique (1.64 [1.17-2.29]).

Cependant, l'augmentation absolue du risque, exprimée en nombre de patients traités pour voir apparaître un évènement, est plus parlante. Ainsi, pour que survienne 1 cas

d'insuffisance rénale, il faut traiter 300 patients par une double association AINS+BSRA ou AINS+diurétique, alors qu'il suffit d'en traiter 158 par la triple association AINS+BSRA+diurétique.

Plus intéressant, le nombre de patients à traiter par AINS+BSRA ou AINS+diurétique passe à 68 s'ils ont plus de 75 ans et à 75 s'ils ont un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min.

Ces chiffres, qui expriment un risque relatif, sont plus parlants que les estimations habituelles. Ils permettent de rappeler non seulement que l'insuffisance rénale liée aux AINS est loin d'être exceptionnelle, mais surtout qu'elle est évitable si l'on prend en compte la présence de facteurs de risques : un traitement par BSRA ou diurétique, un âge supérieur à 75 ans et un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min.

Kidney international, 15 avril 2015

Effets indésirables rénaux des inhibiteurs de la pompe à Proton

AP. Jonville-Bera

Parmi les étiologies médicamenteuses les plus fréquentes des néphropathies interstitielles aiguës immuno-allergiques figurent les antibiotiques, la fluindione, bien plus rarement les AINS (le mécanisme de l'insuffisance rénale étant différent de celui évoqué dans l'article précédent) et depuis peu les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). La régression de l'atteinte rénale nécessitant l'arrêt du médicament en cause, il est important de les reconnaître. Les auteurs de cette étude ont analysé dans une base de donnée de résidents

de plus de 66 ans ayant débuté un traitement par IPP entre avril 2002 et novembre 2011, l'incidence des hospitalisations pour insuffisance rénale aiguë dans les 120 jours suivant l'initiation du traitement et l'ont comparée à des patients témoins non traités par IPP. Leur conclusion est que le taux d'insuffisance rénale aiguë est 2,5 fois plus élevé chez les patients traités par IPP (13.5 vs 5.5 pour 1000 patients.années ; HR 2.52 [2.27-2.79]) et que les néphropathies interstitielles aiguës qui restent rares, sont néanmoins 3 fois plus fréquentes (0.32 vs 0.11 pour 1000 patients.années ; HR 3 [1.47-6.14]) lorsqu'on est traité par IPP. Le risque d'atteinte rénale est globalement similaire (HR compris entre 2,4 et 2,9) quel que soit l'IPP (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole ou rabéprazole). Les auteurs ont également estimé le risque de récurrence chez les patients chez qui un IPP a été repris dans les 100 jours. Là on est plus surpris des résultats, puisque seuls 42 sur 556 (7.5%) sont à nouveau hospitalisés pour une IR alors que l'on sait que cet effet indésirable, de mécanisme immuno-allergique récurrence systématiquement lors de la reprise du médicament en cause ! Mais ceci s'explique peut être par le fait qu'il s'agit d'une étude épidémiologique sur base de données, où l'on croise un médicament et une pathologie, sans analyse clinique du dossier de chaque patient, analyse qui aurait sans doute permis de ne retenir que des cas de néphrite interstitielle aiguë imputable à la prise d'IPP !

CMAJ Open 2015;3:E166-E171

MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Topiramate et grossesse : risque confirmé de fente labio-narinaire et palatine

AP. Jonville-Bera

Le topiramate est un antiépileptique, également indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine. Ses effets tératogènes chez l'Homme sont rapportés depuis plusieurs années avec notamment un risque accru de malformations craniofaciales et d'hypospadias. Ainsi, un registre avait montré que l'incidence des malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure à celle du groupe de référence (pas de traitement antiépileptique) lorsque le topiramate est utilisé en monothérapie en début de grossesse. En dehors du risque malformatif, il existait une prévalence plus élevée des faibles poids de naissance. Par ailleurs, dans plusieurs études, le risque de fente labio-narinaire et palatine était 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale, mais d'autres études n'avaient pas confirmé ce risque. Cette publication a repris toutes les études chez des femmes exposées au topiramate pendant la grossesse. Ainsi, 6 publications totalisant 3 420 femmes traitées et plus de 1 200 000 témoins ont été analysées. Cette méta-analyse conclut à un risque de fente orale multiplié par 6,25 [3.13 -

12.51] en cas de traitement par topiramate pendant la grossesse. Chez une femme en âge de procréer, il est donc préconisé, dans la mesure du possible, de substituer le topiramate par un autre antiépileptique (*bien sur autre que l'acide valproïque*) avant la conception.

Reproductive Toxicology 2015;53:45-50

Inhibiteurs calciques hors AMM en tocolyse chez la femme enceinte

Th. Bejan-Angoulvant

La tocolyse aiguë en cas de menace d'accouchement prématuré, a pour objectif minimal de retarder d'au moins 48h l'accouchement afin de permettre l'administration de corticoïdes pour la maturation pulmonaire fœtale. Deux classes médicamenteuses ont l'AMM dans la tocolyse aiguë : les bêta-2 mimétiques (salbutamol et terbutaline) et un antagoniste de l'ocytocine (atosiban), tous deux par voie veineuse. De plus, 2 inhibiteurs des canaux calciques (ICC) sont largement utilisés, hors-AMM dans cette indication, et ce depuis plus de 10 ans : la nifédipine (Adalate® et génériques) par voie orale, et la nicardipine (Loxen®) par voie injectable. La nifédipine par voie orale est le

schéma thérapeutique de loin le plus prescrit, souvent en 1^{ère} intention, simple d'utilisation et peu coûteux (1€/48h). L'atosiban est souvent réservé en 2^{ème} intention, en raison de son coût élevé (~100€/48h) et de ses conditions de conservation (réfrigérateur). Enfin, les bêta-2-mimétiques sont de moins en moins utilisés en raison des nombreux effets indésirables pouvant être sévères.

Qu'en est-il de l'efficacité et de la tolérance des ICC en tocolyse ?

La nifédipine est largement plus efficace que le placebo pour diminuer le risque d'accouchement dans les 48h. Elle est aussi supérieure aux bêta 2-mimétiques pour prolonger la grossesse >48h, diminuer le risque d'accouchement <34 SA, diminuer le risque de syndrome de détresse respiratoire néonatal, diminuer significativement l'incidence d'effets indésirables. Son efficacité est similaire à celle de l'atosiban. La nicardipine est bien moins évaluée en tant que traitement tocolytique: il n'existe aucune étude randomisée comparativement au placebo, et seules quelques études de faible puissance suggèrent une efficacité similaire avec moins d'effets indésirables comparativement aux bêta-2-mimétiques.

Qu'en est-il des effets indésirables graves des ICC en tocolyse ? L'effet grave à craindre est l'œdème aigu pulmonaire, heureusement rare. Certains facteurs favorisants ont été décrits : la voie IV avec la nicardipine, une dose élevée d'ICC, une grossesse multiple, une cardiopathie

ou un diabète préexistant, un remplissage vasculaire important ou l'utilisation concomitante de corticoïde ou de bêta-2-mimétique.

Enfin, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une tocolyse d'entretien, après la phase aiguë de 48h. Cette stratégie n'est pas recommandée, et ce quel que soit le médicament utilisé. Pour mémoire, les bêta-2-mimétiques par voie orale et rectale ont été retirés du marché pour cette raison.

Pour conclure, les données actuelles de la science montrent qu'en tocolyse aiguë les ICC, en particulier la nifédipine, présentent un rapport bénéfice-risque (RBR) plus favorable que les bêta-2-mimétiques (ayant pourtant une AMM) et similaire à celui de l'atosiban. Le groupe de travail « Hors-AMM » du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français a donc conclu que si l'on choisit d'utiliser un ICC à visée tocolytique, le RBR est en faveur de l'utilisation de la nifédipine et non pas de la nicardipine. La nifédipine devra être utilisée per os, à la posologie la plus faible efficace, et en proscrivant la voie sublinguale à risque d'accident ischémique chez la mère et d'hypoperfusion placentaire délétère pour le fœtus. Une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) est donc envisagée pour cette nouvelle indication de la nifédipine.

J Gynécol Obstét Biologie Reprod 2005;44:363-5.

SUVIS DE PHARMACOVIGILANCE

Bilan du suivi de Pharmacovigilance des vaccins anti-rotavirus

AP. Jonville-Bera

En France, deux vaccins vivants sont indiqués dans la prévention des infections à rotavirus : Rotarix® et Rotateq®, disponibles respectivement depuis 2006 et 2007. Dans son avis du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) recommandait la vaccination contre les infections à rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Pour Rotarix®, le suivi national de Pharmacovigilance a colligé 422 déclarations d'effet indésirable, dont 161 graves (38%), pour plus de 700 000 doses délivrées sur le marché national depuis mai 2006, soit un taux de 119 cas/100 000 nourrissons vaccinés, dont 45,7/100 000 graves. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,6%) à type de gastroentérite quelques fois sévère et 35 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenues dans le mois suivant la vaccination (dont 21 dans les 7 jours suivant la vaccination). Parmi eux, 3 étaient particulièrement graves (2 hospitalisations en réanimation et 1 décès). Parmi les 67 EI non digestifs, ont été rapportés 6 urticaires et 4 cas de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue par voie orale).

Pour Rotateq®, le suivi national de Pharmacovigilance a colligé 86 déclarations d'effet indésirable, dont 40 graves (47%), pour plus de 400 000 doses délivrées sur le marché national depuis janvier 2007, soit un taux de 61,9 cas/100 000 nourrissons vaccinés, dont 28,8/100 000 graves. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,4%) à type de gastroentérite quelques fois sévère et 12 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenues moins d'un mois après la vaccination (dont 6 dans les 7 jours suivant la vaccination). Parmi eux, 1 était particulièrement grave (décès). Parmi les 15 EI non digestifs, ont été rapportés 1 urticaire et 2 cas graves de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue ou tube par voie orale).

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 a donc révélé l'existence de points sécuritaires préoccupants : Un taux de notifications d'EI graves bien supérieur avec ces vaccins (10 à 23/100 000 doses) par rapport à celui d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal (de l'ordre de 2,0/100 000 doses) ; Un taux de notification des IIA survenant dans les 7 jours suivants la vaccination proche du risque attribuable estimé par une étude épidémiologique, de

l'ordre de 6 cas supplémentaires d'IIA pour 100 000 nourrissons vaccinés. Cependant, en terme de gravité, les IIA post vaccinales identifiées durant ce suivi national semblaient plus sévères que les IIA spontanées avec un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital de 8.5% (4/47 IIA post vaccinales). Ce taux élevé de complications graves post vaccinales pourrait s'expliquer par un âge plus jeune des nourrissons vaccinés (âge médian 3 mois), les IIA spontanées survenant plutôt vers 6 mois, ou par un retard de prise en charge (banalisation des symptômes post vaccination ?) ; Enfin, un risque de malaise au moment de l'administration (fausse route) qui pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration et un risque de gastroentérite aiguë, même en l'absence de déficit immuno-combiné sévère.

Les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont souhaité que des informations soient transmises aux professionnels de santé et aux familles sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de l'invagination intestinale aiguë au moment de la vaccination afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic ; et que ce rapport soit transmis à la Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.

VOS DECLARATIONS AU CRPV

Fer IV : Risques graves en cas de confusion

Des erreurs d'administration conduisent à rappeler que les spécialités de fer injectable: fer saccharose (Fer Mylan®, Venofer®,....) et carboxymaltose ferrique (Ferinject®) ne sont pas équivalentes, ne sont pas substituables et ne doivent pas être confondues. En effet, ces spécialités apportent des quantités de fer différentes. L'administration, par erreur, d'une dose de fer saccharose à la place d'une dose de Ferinject® (fer carboxymaltose), malgré une posologie équivalente, peut conduire à la survenue d'une intoxication aiguë au fer, dont les 1^{er} signes peuvent être des nausées, vertiges, puis une hypotension, avec malaise, tachycardie, érythème, voire état de choc. Pour mémoire : le fer IV est uniquement indiqué en traitement de la carence martiale lorsque le fer oral n'est pas efficace ou ne peut être utilisé.

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 25 novembre 2014, ont été abordées la révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alizapride (Plitican®), de métopimazine (Vogalène® et Vogalib®), d'isotrétinoïne (Acnetrait®, Contracne®, Curacne® et Procuta®) et de tiapride (Tiapridal®, Tiapride mylan®, Tiapride panpharma®, Tiapride sandoz®).

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-travailcomites-commissions>.

ANSM - Septembre 2014

Denosumab (Prolia®, Xgeva®) : Risques d'ostéonécrose de mâchoire (ONM) et d'hypocalcémie

Il est nécessaire d'évaluer les facteurs de risque d'ONM avant d'initier le traitement, de corriger une hypocalcémie préexistante, de compléter en calcium et vitamine D surtout en cas d'insuffisance rénale sévère et de surveiller les patients cliniquement et biologiquement (calcémie).

Interférons bêta : Risque de microangiopathie thrombotique (MAT) et de syndrome néphrotique, parfois après plusieurs années

Un dépistage clinique et biologique régulier est désormais recommandé. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de syndrome néphrotique et doit être immédiat en cas de MAT.

Basiliximab (Simulect®) :

Rappel de l'indication et nouvelle mise en garde
Simulect® est strictement indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique *de novo*, en l'absence d'étude randomisée suffisamment puissante dans d'autres indications et en raison du risque d'événements indésirables cardiaques graves plus élevé qu'avec d'autres immunosuppresseurs d'induction.

ANSM - Octobre 2014

Céfépime (Axepim® et génériques) : Rappel du risque d'encéphalopathie en cas de non adaptation de la posologie à la fonction rénale

Il est nécessaire d'adapter les posologies au début et en cours de traitement, dès que la clairance de créatinine (selon Cockcroft et Gault) est ≤ 50 mL/min, et de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques ou des diurétiques puissants.

SonoVue® (hexafluore de soufre) :
Modification des contre-indications

L'association à la dobutamine chez les patients dont l'état suggère une instabilité cardiovasculaire (syndrome coronaire aigu récent ou ischémie cliniquement instable) est désormais contre-indiquée (risque d'arythmie parfois fatale).

ANSM - Novembre 2014

Uvestérol® (D et ADEC) : Nouvelles formulations plus concentrées (diminution de l'osmolalité et du volume à administrer) et nouvelles pipettes graduées pour diminuer le risque de malaises et de fausses routes, en particulier chez les prématurés et nourrissons < 1 mois (cf alerte 04/12/2013).

ANSM - Décembre 2014

Stelara® (ustekinumab) : Risque d'érythrodermie et de desquamation cutanée

parfois dans un délai de quelques jours, chez des patients traités par ustekinumab pour psoriasis.

Diacérhéine (ART®, Zondar® et génériques) :
Contre-indication chez les plus de 65 ans,
posologie initiale réduite et contrôle régulier de la fonction hépatique

en raison du risque de diarrhée sévère (colite, diarrhée sanglante, déshydratation,...), d'hépatite et d'éruption grave (Lyell, érythrodermie,...).

Tecfidera® (diméthyl fumarate) : Premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'évolution fatale, secondaire à une lymphopénie sévère prolongée

Les patients doivent être informés du risque de LEMP, ceux ayant une lymphopénie doivent être étroitement surveillés afin de détecter la survenue de tout symptôme. Tecfidera® doit être immédiatement interrompu si une LEMP est suspectée.

Valproate et dérivés (Depakine® et génériques, Depakote®, Depamide®) : Nouvelles restrictions d'utilisation et information des patientes

Des études récentes ont confirmé le risque élevé de troubles graves du développement après exposition in utero, outre les risques malformatifs déjà connus. Désormais le valproate ne doit plus être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes (sauf inefficacité ou intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses). Il doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire. Son bénéfice/risque doit être évalué attentivement avant la 1ère prescription et régulièrement ensuite. Les professionnels doivent s'assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris les risques et les modalités de prescription, surveillance et réévaluation du traitement.

Procoralan® (ivabradine) : Nouvelles contre-indication (avec le vérapamil ou le diltiazem) et recommandations pour minimiser le risque de survenue de bradycardie sévère et d'événements cardiovasculaires (en particulier de fibrillation auriculaire)

ANSM - Janvier 2015

Mycophénolate mofétil (Cellcept® et génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : Risque d'hypogammaglobulinémie, de bronchectasie, de pneumopathie interstitielle

La substitution du mycophénolate par un autre immunosuppresseur a parfois permis une amélioration.

Bouteilles INOmax (monoxyde d'azote) :

Défaut du robinet de certaines bouteilles et risque d'arrêt prématuré de la délivrance de NO.

Rapiscan® (régadénoson) :

Risque d'accident vasculaire cérébral et de prolongation de crises convulsives après l'administration d'aminophylline

ANSM - Février 2015

Hydroxyzine (Atarax® et génériques) :
Restrictions d'utilisation en raison du risque d'allongement du QT

Il est recommandé une posologie maximale de 100 mg/jour chez l'adulte et 2 mg/kg/jour chez l'enfant (jusqu'à 40 kg), une durée de traitement la plus courte possible, de ne pas l'utiliser chez le sujet âgé, de l'utiliser avec précaution chez les patients traités par des médicaments bradycardisants ou hypokaliémisants, inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool déshydrogénase.

Bromocriptine et lactation (Parlodel® 2.5 mg et génériques) : Rappel des recommandations

en raison des risques cardiovasculaires (AVC, IDM, HTA), neurologiques (convulsions), psychiatriques (hallucinations, confusion mentale).

ANSM - Mars 2015

Haldol® injectable 5 mg/ml (halopéridol) :
Rappel : La voie IV n'est plus autorisée

en raison d'un risque accru d'effets indésirables cardiaques (allongement du QT, trouble du rythme ventriculaire et mort subite). La voie d'administration est uniquement intramusculaire.

Kétoconazole HRA® : Risque d'hépatotoxicité, dose-dépendante, généralement au cours des 6 premiers mois de traitement ou en cas d'augmentation de posologie.

ANSM - Avril 2015

Sibelium® (flunarizine) : Modifications importantes de prescription et de suivi

Le bénéfice/risque dans le traitement de fond de la migraine reste positif chez les adultes et, à titre exceptionnel, chez les enfants ≥ 12 ans (migraine invalidante et autres thérapeutiques inefficaces ou mal tolérées). La posologie et la durée du traitement doivent être limitées et la survenue d'une dépression, de symptômes extrapyramidaux ou d'un autre effet indésirable grave impose son arrêt.

Vaccins antirotavirus (Rotarix®, RotaTeq®) : Rappel sur l'invagination intestinale aiguë post vaccinale

L'IIA (spontanée ou post-vaccinale) est une urgence médico-chirurgicale. Les professionnels de santé doivent systématiquement informer les parents d'enfants vaccinés contre le rotavirus de ce risque et des symptômes devant amener à consulter immédiatement pour une prise en charge médicale rapide (cf rubrique suivis de pharmacovigilance).

Nicardipine (Loxen® et génériques) IV : restrictions d'indications

La nicardipine est uniquement recommandée en traitement de l'HTA aiguë menaçant le pronostic vital et de l'HTA post-opératoire, avec des conditions de prescription, administration et surveillance précises.

Imnovid® (pomalidomide) :

Risques d'hépatotoxicité, de pneumopathie interstitielle et d'insuffisance cardiaque

ANSM - Mai 2015

Gilenya® (fingolimod) : Premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive

Ce cas a été détecté à partir d'une IRM de routine chez un patient asymptomatique traité depuis 4 ans qui n'avait pas au préalable reçu de natalizumab ni d'autre immunosuppresseur. Quatre mois après

l'arrêt du fingolimod, le patient ne présentait aucun symptôme clinique lié à la LEMP. Le fingolimod doit être arrêté définitivement en cas de LEMP.

Sofosbuvir et lédipasvir ou daclatasvir : Ne pas associer à l'amiodarone en raison du risque de bradycardie sévère et de troubles de conduction

Si l'association à l'amiodarone est inévitable (seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres antiarythmiques) et chez les patients ayant arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois (longue durée d'élimination), une surveillance rapprochée est recommandée lors de l'initiation de l'association (pour les patients à haut risque, surveillance les 48 premières heures en continu en milieu hospitalier).

Isotrétinoïne orale : Prescription initiale restreinte aux dermatologues

en raison de la persistance de grossesses exposées à ce médicament tératogène. L'importance du respect des mesures en place est rappelée, en particulier pour les femmes, d'une contraception efficace et d'un test de grossesse (bêta-HCG plasmatique) obligatoire dans les 3 jours précédant toute prescription (à l'initiation et à chaque renouvellement mensuel) et 5 semaines après l'arrêt du traitement.

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 correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis 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 08/09/2014 et le 06/03/2015 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 I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

ASMR II : progrès thérapeutique important

Extensions d'indication :

- **Kalydeco®** (ivacaftor) : est maintenant indiqué pour le traitement de la mucoviscidose chez les

patients de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) de défaut de régulation du gène CFTR.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Iclusig®** (ponatinib) : est indiqué pour le traitement de la LMC toutes phases ou LAL Ph+, lorsque la mutation T315I est présente.
- **Revestive®** (teduglutide) : analogue du Glucagon-like peptide-2, il est indiqué chez l'adulte pour le traitement du syndrome de l'intestin court.
- **Vimizim®** (elosulfase alpha) : indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A) chez les patients de tous âges.

Extensions d'indication :

- **Revlimid®** (lénalidomide) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées).

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Adempas®** (riociguat) : indiqué pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgical, en l'absence d'alternative thérapeutique.
- **Cometriq®** (cabozantinib) : indiqué pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte.
- **Granupas®** (acide para-aminosalicylique) : indiqué en association, chez l'adulte et le nourrisson > 28 jours, pour le traitement de la tuberculose multi-résistante.
- **Isocholine®** (chlorure de fluorocholine (¹⁸F)) : est uniquement indiqué pour la détection (TEP) des métastases osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.
- **Iclusig®** (ponatinib) : pour le traitement des LAL Ph+, en l'absence de mutation T315I, avec résistance ou intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.
- **Topiscab®** (perméthrine) : est indiqué pour le traitement topique de la gale sarcoptique humaine.
- **Translarna®** (ataluren) : est indiqué chez les patients de 5 ans et plus, pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, avec une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine.
- **Zostavax®** (vaccin zona vivant atténué) : est indiqué chez les patients de 50 ans et plus, pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes.

Extensions d'indication :

- **Abraxane®** (paclitaxel en formulation de nanoparticules liées à l'albumine) : est maintenant indiqué en association avec la gemcitabine pour le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes.
- **Botox®** (toxine botulinique de type A) : est maintenant indiqué en seconde intention pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée.
- **Mabthera®** (rituximab) : a une extension d'indication, en association aux glucocorticoïdes, pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique sévère et active.
- **Multihance®** (gadobénate de diméglumine) : est maintenant indiqué pour l'IRM du sein.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Adempas®** (riociguat) : HTAP de classe fonctionnelle II ou III.
- **Bemfola®** (follitropine alfa) : biosimilaire de GONAL-F®.
- **Bydureon®** (exénatide) : diabète de type 2 en association (metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou les 2).

- **Cholib®** (fénofibrate / simvastatine) : dans la dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique.
- **Grastofil®** (filgrastim) : biosimilaire de NEUPOGEN®.
- **Iclusig®** (ponatinib) : LMC toutes phases en l'absence de mutation, chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
- **Inflectra®** (infiximab) : biosimilaire de REMICADE®.
- **Invokana®** (canagliflozine) : bithérapie (avec metformine), et en trithérapie (metformine et sulfamide ou metformine et insuline).
- **Insuman implantable®** (Insuline humaine) : pour les patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline SC ou pompe.
- **Izba®** (travoprost) : pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert.
- **Izinova®** (sulfate de sodium, sulfate de magnésium, sulfate de potassium) : lavage colique chez l'adulte.
- **Jardiance®** (empagliflozine) : en bithérapie (metformine) ou trithérapie (metformine et sulfamide hypoglycémiant ou insuline et metformine).
- **Latuda®** (lurasidone) : traitement de la schizophrénie chez l'adulte > 18 ans.
- **Opsumit®** (macitentan) : en monothérapie ou en association pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'HTAP (classe fonctionnelle II ou III).
- **Relvar®, Ellipta®** (furoate de fluticasone, vilanterol) : traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS < 70 %.
- **Remsima®** (infiximab) : biosimilaire de REMICADE®.
- **Ribavox®** (ribavirine) : hybride contenant 600 mg (Copegus® 200 mg).
- **Sativex®** (delta-9-tétra-hydrocannabinol/cannabidiol) : traitement de 2^e intention des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère de la SEP chez les adultes, et avec une réponse à un traitement antérieur initial.
- **Simbrinza®** (brinzolamide, brimonidine) : en 2^e intention pour réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire.
- **Triumeq®** (dolutégravir/abacavir/lamivudine) : traitement infection au VIH pour les adultes et adolescents > 12 ans et pesant > 40 kg.
- **Veletri®** (époprosténol) : HTAP idiopathique ou héréditaire et HTAP associée à une connectivité chez les patients en classe fonctionnelle III-IV.
- **Velphoro®** (oxyhydroxyde sucro-ferrique) : contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale.
- **Vipdomet®** (alogliptine et metformine) : pour le traitement du diabète de type 2 chez les adultes > 18 ans.
- **Vipidia®** (alogliptine) : en bithérapie (metformine ou sulfamide hypoglycémiant), et en trithérapie (metformine et insuline).

- **Vokanamet®** (canagliflozine et metformine) : pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte > 18 ans.

Extensions d'indication :

- **Byetta®** (exénatide) : association à l'insuline basale et à la metformine.
- **Cimzia®** (certolizumab pégol) : en association au méthotrexate traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte
- **Eucreas®** (vildagliptine/metformine) : trithérapie avec de l'insuline.
- **Formodual®**, **Innovair®** (dipropionate de béclo-métasone / fumarate de formotérol) : chez les patients avec une BPCO sévère (VEMS < 50 %) et des antécédents d'exacerbations répétées, et résistants un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.
- **Galvus®** (vildagliptine) : trithérapie (insuline et la metformine).
- **Icandra®** (vildagliptine/metformine) : trithérapie (insuline).
- **Innohep®** (inzaparine) : traitement prolongé curatif et préventif de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.
- **Jalra®** (vildagliptine) : trithérapie (avec insuline et metformine).
- **Komboglyze®** (saxagliptine/metformine) : en association à un sulfamide hypoglycémiant.
- **Natulan®** (procarbazine) : lymphome de Hodgkin chez les enfants de 2 à 18 ans, en association.
- **Octagam®** (Immunoglobuline humaine normale) : polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques.
- **Onglyza®** (saxagliptine) : en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
- **Stelara®** (ustekinumab) : traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte seul ou en association avec le méthotrexate.
- **Yervoy®** (ipilimumab) : mélanome avancé (non résecable ou métastatique) de l'adulte.
- **Zonegran®** (zonisamide) : traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, et en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants > 6 ans.

SMR/ASMR non évaluable

- **Veletri®** (époprosténol) : SMR non évaluable pour la dialyse rénale lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée.
- **Yttriga®** (yttrium) : précurseur radio pharmaceutique avec SMR et ASMR non évaluables.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Allochrysine®** (aurothiopropionol sulfonate de sodium) : traitement symptomatique d'action lente des rhumatismes inflammatoires chroniques (PR).

- **Curosurf®** (poractant alfa) : en prophylaxie chez des nouveau-nés prématurés à haut risque.
- **Cynomel®** (liothyronine sodique) : traitement d'appoiement pour le freinage de la sécrétion de TSH.
- **Ethyol®** (amifostine).
- **Evicel®** (fibrinogène la fibronectine Thrombine humaine) : renforcement de suture lors de la fermeture de la dure-mère.
- **Isocholeline®** (chlorure de fluorocholine (¹⁸F)) : localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré (TEP).
- **Invokana®** (canagliflozine) : en monothérapie et bithérapie.
- **Jardiance®** (empagliflozine) : en monothérapie et bithérapie.
- **Misodel®** (misoprostol) : déclenchement artificiel du travail chez les femmes à partir de 36 SA.
- **Neoral®**, **Sandimmun®** (ciclosporine) : formes actives et sévères de PR.
- **Protelos®** (ranélate de strontium) : ostéoporose sévère chez la femme ménopausée à risque élevé de fracture.
- **Salbumol®** 0,5 mg/1 mL (salbutamol) : prophylaxie des contractions lors d'intervention chirurgicale sur utérus gravide au-delà de 12 SA.
- **Veregen®** (extrait sec de feuille de thé vert *Camellia sinensis*)
- **Vipidia®** (alogliptine) : en bithérapie et trithérapie.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Altim®** (cortivazol) : SMR faible en injection épidurale pour les radiculalgies.
- **Beromun®** (tasonermin) : a maintenant une ASMR IV pour le traitement des sarcomes des tissus mous avant résection chirurgicale.
- **Eliquis®** (apixaban) : a dorénavant une ASMR IV (au lieu de V) pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire.
- **Inspra®** (éplérénone) : a désormais une ASMR V en complément des bêtabloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une FEVG ≤ 40% et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
- **Isovol®** (hydroxyéthylamidon), **Restorvol®** et **Voluven®** (hydroxyéthylamidon 130/ 0,42 chlorure de sodium) : ont dorénavant un SMR modéré.
- **Metastron®** (chlorure de (⁸⁹Sr) strontium) : ASMR V.
- **Proleukin®** (aldesleukine) : SMR faible
- **Quadramet®** (Samarium lexidronam pentasodium) : SMR devient faible.
- **Salbumol®** 0,5 mg/1 mL (salbutamol) : SMR modéré dans la menace d'accouchement prématuré, la dystocie dynamique de démarrage, l'hypercinsie lors du travail et dans la tocolyse précésarienne.
- **Vercyte®** (pipobroman) : a un SMR important pour le traitement de la polyglobulie primitive chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide.
- **Victrelis®** (bocéprévir) : a dorénavant une ASMR IV.

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2014 DU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE - RÉGION CENTRE

En 2014, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré **2348 dossiers** répartis en:

- 963 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- 652 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- 238 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- 168 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- 327 autres questions** sur les médicaments ou leur utilisation.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **963 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (60%), du Loiret (24%), du Loir et Cher (9%) et du Cher (6%). Le CHRU de Tours est à l'origine de 479 (49,7%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (32%) (dont 54% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (13%), des pharmaciens libéraux (3%), des cliniques (5%) et des patients (4%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (86%) et 419 (43%) ont fait 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 69% des dossiers.

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (54%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (5%), enfants et adolescents (5%), adultes (53%) et sujets âgés (36%). L'EIM est **grave**¹ dans 56% des cas. Il est parfois responsable de décès (n=15). Les types d'EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (24%), hématologiques (14%), neurologiques (9%), cardio-vasculaires (9%) et respiratoires (6%). Les EIM les plus fréquents sont les éruptions (n=240) (dont 5 Lyell et 7 PEAG), les thrombopénies (n=30), les pneumopathies (n=28), les atteintes hépatiques (n=26), les agranulocytoses (n=24), les chocs anaphylactiques (n=19) et les insuffisances rénales aiguës (n=18). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (20%), les anticancéreux (14%) et les psychotropes (10%). L'EIM a été jugé **évitable**² **64 fois** (7%).

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.

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

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **652 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 54% des cas, d'un autre établissement (26%) ou d'un professionnel libéral (14%). La question est posée par téléphone (73%) et 88% font l'objet d'une réponse écrite.

Parmi elles, 419 (soit 64%) ont permis de confirmer le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **238 questions** sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (50%) ou plus tard (15%) ou en cas d'exposition paternelle (3%) ; aide à la prescription avant (13%) ou pendant la grossesse (10%) ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale (6%). L'appel émane d'un gynécologue (35%), d'une sage-femme (20%) ou d'un généraliste (19%). 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 **168 questions** proviennent du lactarium (33%), d'une sage-femme (28%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (21%) et d'un généraliste (4%). **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 le traitement dans 70% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 13% des cas et n'a été contre-indiqué que 44 fois (17%). La plupart des questions (73%) font l'objet d'une réponse écrite.

Questions diverses sur les médicaments

Les **327 questions** émanent le plus souvent du CHU (37%), d'un autre établissement de santé (28%), d'un professionnel de santé libéral (12%) ou d'un patient (10%).

ISSN : 1777-7267

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

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

Rédacteurs : F. Beau-Salinas, T. Bejan-Angoulvant, AP. Jonville-Béra, C. Lengellé (CHRU Tours)

Relecteurs : MS. Agier, H. Boivin, D. Darnis, L. Vrignaud, C. Simon (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Juillet 2015

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

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.