

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 104 Janvier-Mars 2016

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
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Ibuprofène dans la cystite et pyélonéphrite	2	ASMR III :	
Suicide, agressivité et akathisie lors du traitement antidépresseur	2	- Nouveaux médicaments : Blyncoyto®, Delytba®, Mekinist®, Sirturo®	9
Démence et benzodiazépines.....	3	- Extension d'indication : Kuvan®.....	9
Metformine chez les adolescents diabétiques de type 1 en surpoids	3	ASMR IV :	
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		- Nouveaux médicaments : Cosentyx®, Erwinase®, Isentress®	9
Effets indésirables du propranolol dans l'hémangiome	4	Jinarc®, Lenvima®, Procysbi®, Repatha®, Targaxan®, Tixtar®,	
En cas de méningiome : penser à arrêter le progestatif !	4	Zykadia®	10
Tramadol : attention aux hypoglycémies.....	4	- Extension d'indication : Eylea®, Jakavi®, Stivarga®, Velcade®.....	10
QUELQUES BREVES		ASMR V :	
Sélincro® (nalméfène) : risque de syndrome de sevrage.....	5	- Nouveaux médicaments : Abasaglar®, Airflusal Forspiro®,	
Tramadol en pédiatrie : attention aux erreurs d'administration	5	Ameluz®, Amiped®, Ascabiol®, Cerdelga®, Evarrest®, Raplixa®,	
Colchicine : éviter les surexpositions	5	Hyqvia®, Ikervis®, Imeth®, Incruse®, Lemtrada®, Menotrophine®,	
SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE		Mestnon®, Moventig®, Nuwiq®, Orbactiv®, Otezia®, Ovaleap®,	
Suivi de pharmacovigilance relatif au vaccin BCG SSI	5	Resitune®, Respreeza®	10
VOS DÉCLARATIONS AU CRPV		Rixubis®, Salmeson®, Sivextro®, Teglutik®, Toujeo®,	
Angioedème : penser encore et toujours à l'IEC	6	Xadago®, Xigduo®, Xultophy®, Zyclara®.....	11
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)		- Extensions d'indication : Aloxi®, Décapeptyl LP®, Fémara®,	
Commission de suivi du rapport bénéfices/risques	6	Halaven®, Meronem®	11
Xakori® (crizotinib) : Insuffisance cardiaque	6	SMR faible : Singulair®	11
Rémínyl® et génériques (galantamine) : Éruptions graves.....	7	SMR modéré : Forxiga®	11
Zelboraf (vemurafenib) : Potentialisation de la toxicité radio-induite.....	7	SMR insuffisant : Ascabiol®, Cetorman®, Forxiga®, Glybera®,	
Thalidomide : Réduction de posologie chez les > 75 ans.....	7	Haxifal®, Nexobrid®, Repatha®, Rezolsta®, Roactemra®,	
Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®) : Risque malformatif	7	Xigduo®, Zontivity®	11
Tecfidera® (diméthyl fumarate) : Minimiser le risque de LEMP.....	7	Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique	
Nicorandil : Pas en 1 ^{ère} intention et stopper devant toute ulcération.....	7	Auricularum®, Hexvix®, Votrient®	11
Gutron® (midodrine) : Indications limitées et contre-indications	7	SYNTHÈSE	
Codéine dans la toux : Nouvelles contre-indications	8	Bilan d'activité.....	12
Viekirax® avec ou sans Exviera® : Risque hépatique.....	8		
Gilenya® (fingolimod) : Effets sur le système immunitaire	8		
Risperidone (Risperdal®) : Respect des indications pédiatriques	8		
TachoSil® (fibrinogène et thrombine humains) : Occlusion intestinale..	8		
Aripiprazole (Abilify®) : Utilisation hors AMM et risque de suicide.....	9		
Tysabri® (natalizumab) : Risque de LEMP	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>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Ibuprofène dans la prise en charge de la cystite ou comment favoriser la survenue d'une pyélonéphrite !

AP. Jonville-Bera

Un petit essai clinique en double aveugle publié en 2010 (BMC Med 2010) avait comparé un traitement symptomatique par ibuprofène (1,2 g/j) à la ciprofloxacine (500 mg/jour pendant 3 j) chez 79 femmes âgées de 18 à 85 ans atteintes d'une cystite aigue simple. Au 4^{ème} jour, le nombre de patientes asymptomatiques était identique dans les 2 groupes (58 versus 52), mais 33% des patientes du groupe ibuprofène étaient revenues consulter dans les 9 jours pour aggravation des symptômes et avaient reçu une antibiothérapie contre seulement 18% dans le groupe ciprofloxacine. Afin de diminuer l'utilisation des antibiotiques dans la cystite, en prenant en compte le fait que certaines cystites, même bactériennes, peuvent guérir spontanément, la même équipe publie un essai thérapeutique dans le BMJ dont l'objectif était de comparer la prise en charge d'une infection urinaire non compliquée de la femme par ibuprofène (1,2 g/jour pendant 3 jours) ou par une prise unique de fosfomycine trométamol (Monuril® et génériques) (3g). Cet essai réalisé en Allemagne en médecine générale a inclus des femmes âgées de 18 à 65 ans ayant des symptômes de cystite non compliquée et n'ayant pas de facteur de risque de complication. Dans les deux groupes, un antibiotique pouvait être prescrit en cas de persistance des signes cliniques ou d'aggravation. Le critère principal était le nombre d'antibiotiques utilisés à J28 et la persistance des symptômes à J7. La symptomatologie clinique était évaluée par un score prenant en compte la dysurie, la pollakiurie et les douleurs abdominales. Sur les 1184 femmes éligibles, 494 ont été incluses et randomisées. Les femmes du groupe fosfomycine avaient plus souvent une durée des symptômes > 2 jours avant le début du traitement (46% vs 36%) et avaient plus souvent un antécédent d'infections urinaires récurrentes (23% vs 17%) que les femmes du groupe ibuprofène (mais différences non significatives) ! Plus étonnant, comme l'objectif était de diminuer la consommation d'antibiotique, le critère de jugement principal était la consommation d'antibiotique entre J0 et J28. De fait toutes les femmes du groupe fosfomycine en avaient reçu (100%) alors que seulement 35% des femmes du groupe ibuprofène ont nécessité une antibiothérapie ($p < 0.001$) ! En revanche, le score des symptômes cliniques (17,3 vs 12,1) et la durée des symptômes (5,6 vs 4,6 jours) étaient plus élevés dans le groupe ibuprofène que dans le groupe fosfomycine. Quatre patientes du groupe ibuprofène ont eu un événement indésirable grave dont 1 relié au médicament (hémorragie digestive) et aucune du groupe fosfomycine. Mais il y a eu 5 cas de pyélonéphrites dans le groupe ibuprofène contre 1 seule dans le groupe fosfomycine !

Les auteurs concluent que deux tiers des femmes du groupe ibuprofène ont guéri sans antibiothérapie, mais on peut supposer qu'elles auraient également guéri avec un placebo qui, à la différence de l'ibuprofène, n'est pas source d'effet indésirable

grave. On est encore plus surpris par la conclusion "l'option thérapeutique de l'ibuprofène peut être discutée avec les femmes qui ont des symptômes légers à modérés dans l'optique de retarder la prescription d'antibiotiques". Cette proposition est inquiétante quand on sait que plusieurs études de méthodologie correcte ont mis en évidence une augmentation du risque d'infection grave après consommation d'un AINS en cas d'infection bactérienne confirmée ou suspectée, ce qui semble confirmé dans cette étude, les pyélonéphrites étant significativement plus fréquentes dans le groupe ibuprofène.

Enfin, cette étude a été reprise par de nombreux médias destinées aux médecins, avec des titres qui prêtent à confusion si on ne lit pas l'article en entier, par exemple dans l'APM : "*infections urinaires féminines : le traitement initial uniquement symptomatique peut être discuté*" ou dans Mediscop.net : "*l'ibuprofène dans l'infection urinaire non compliquée, voilà qui peut paraître curieux pourtant comme le montre une nouvelle étude du BMJ deux tiers des femmes traitées de cette manière guérissent sans avoir recours aux antibiotiques*". Autant il peut être licite d'attendre 48 heures avant de débiter une antibiothérapie devant une cystite simple non compliquée chez une femme non à risque, si la gêne est peu importante, autant donner un AINS, non seulement n'a pas d'effet sur les symptômes cliniques, mais peut surtout favoriser la survenue d'une infection bactérienne grave en masquant les premiers signes de pyélonéphrite !

BMJ 2015;351:h6544

Attention au risque de suicide, d'agressivité et d'akathisie lors du traitement antidépresseur !

*Revue systématique et méta-analyse
Th. Bejan-Angoulvant*

Les auteurs de cet article sont partis du constat que l'information sur les effets indésirables des médicaments en général, et plus particulièrement les effets psychiques, est souvent mal rapportée dans les articles rapportant des essais cliniques. Ils ont donc entrepris de demander aux agences Européenne et Britannique du Médicament les rapports complets des essais cliniques portant sur l'évaluation d'un antidépresseur IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine spécifiques ou mixtes) à un placebo en double-insu avec l'objectif d'analyser de près les effets indésirables concernant la mortalité, le risque de suicide, l'akathisie et les comportements agressifs. Ils n'ont pu inclure dans leur analyse que 68 essais portant sur plus de 18000 patients et ayant évalué les effets de 5 IRS : duloxétine, fluoxétine, paroxétine, sertralite, venlafaxine. Ils ont conclu à de nombreux limites et discordances dans les rapports portant sur les effets indésirables. Par exemple sur les 16 décès que les auteurs ont retrouvés, 4 (25%) étaient mal décrits par l'industriel dans le sens d'une minimisation du rôle de l'antidépresseur étudié ! Une tentative de suicide par ingestion d'une forte dose de paracétamol était rapportée comme « élévation des

enzymes hépatiques » ! Certains effets indésirables n'apparaissent que dans les listings individuels des patients dans les annexes. Ainsi, la première conclusion des auteurs a été celle d'une mauvaise description des effets indésirables dans ces essais, ce qui aurait pu conduire à une sous-estimation importante de leur incidence.

Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative sur le risque de décès entre ces antidépresseurs et le placebo (OR 1,28 [0,4-4,6]), ni sur le risque de suicide (0,81 [0,51-1,28]), d'agressivité (1,09 [0,55-2,14]) ou d'akathisie (2,00 [0,79-5,04]) chez les adultes. Chez les enfants et adolescents ils retrouvaient une augmentation significative du risque de suicide (OR 2,39 [1,31-4,33]) et d'agressivité (2,79 [1,62-4,81]). Les auteurs concluent donc à un doublement du risque de suicide et d'agressivité chez les enfants et adolescents traités par ces antidépresseurs, et à une absence d'augmentation de ces risques chez les adultes, risques possiblement sous-estimés cependant du fait de rapports incomplets portant sur les effets indésirables. Ainsi, ces traitements ne devraient être utilisés que de façon parcimonieuse assortis d'un suivi étroit chez les enfants, adolescents et jeunes adultes.

BMJ 2016;352:i651

Pas d'augmentation du risque de démence ou déclin cognitif avec les benzodiazépines

*Etude de cohorte
Th. Bejan-Angoulvant*

La relation entre benzodiazépine et déclin cognitif ou démence est encore sujet de débat. Si des études de courte durée ont montré l'altération de la mémoire et de l'attention chez les patients prenant des benzodiazépines, les effets au long cours et notamment les effets cumulés sur le déclin cognitif sont beaucoup plus discordants. Dans cette étude, les auteurs ont inclus des participants ≥ 65 ans dans une cohorte prospective initiée dans les années 90 et évaluant de façon biannuelle ces participants sur le plan cognitif (échelle CASI avec des scores de 0 à 100, un score ≤ 85 entraînant un bilan complet d'évaluation du diagnostic de démence). L'utilisation des benzodiazépines a été extraite et calculée à partir d'une base de donnée de dispensations pharmaceutiques avec pour chaque participant le calcul d'une dose journalière standardisée cumulative totale sur une période de 10 ans. La relation entre la survenue d'une démence ou d'une altération cognitive et cette dose cumulative a été ajustée sur un certain nombre de facteurs de risque dont l'hypertension, le diabète, un antécédent d'AVC ou de maladie coronaire, ou encore de la présence ou non de symptôme dépressif sur une échelle standardisée.

Sur 3434 participants, 797 (23%) ont développé une démence lors d'un suivi moyen de 7,3 ans parmi lesquels 637 ont eu un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Le risque de démence était associé à l'utilisation de benzodiazépine uniquement pour des faibles doses cumulées (RR 1,25 [1,03-1,51]) alors que ce risque n'était pas significativement élevé pour des doses cumulées importantes. De même l'utilisation de fortes doses de benzodiazépine n'était pas associée à un déclin cognitif plus rapide que chez les non utilisateurs de benzodiazépines.

Ces résultats rassurants, sont en contradiction avec ceux d'autres études similaires réalisées notamment par des équipes françaises. Dans une étude prospective (cohorte PAQUID) sur 1503 participants avec un suivi de 15 ans et 253 cas incidents de démence, le risque de développer une démence était significativement associé à l'utilisation des benzodiazépines (RR 1,60 [1,08-2,38]). Dans une autre étude portant sur 1796 cas de maladie d'Alzheimer et 7184 contrôles, l'association entre un diagnostic de démence et les benzodiazépines était significative et notamment pour les fortes doses et les longues durées d'action (RR 1,84 [1,62-2,08] pour des doses élevées, et RR 1,70 [1,46-1,98] pour les durées longues d'action). Les auteurs proposent plusieurs hypothèses pour expliquer ces discordances : modalités de diagnostic de démence, définition de la consommation de benzodiazépines... Quoi qu'il en soit et indépendamment du risque de démence, les nombreux effets indésirables de ces médicaments, dont l'altération des fonctions cognitives à court terme, incitent à être très prudent chez les patients âgés et d'éviter leur prescription dans la mesure du possible.

*BMJ 2016;352:i90, BMJ 2012;345:i6231,
BMJ 2014;349:g5205*

Pas de bénéfice de la metformine dans le contrôle glycémique des adolescents diabétiques de type 1 en surpoids

*Essai clinique
Th. Bejan-Angoulvant*

Environ un adolescent diabétique de type 1 sur 4 présente un surpoids (USA) et ce surpoids entraîne des conséquences métaboliques délétères sur le contrôle glycémique, avec notamment la nécessité de doses accrues d'insuline. Chez les jeunes diabétiques de type 1, il a été montré que l'utilisation de la metformine pourrait avoir comme effet favorable une nécessité de doses réduites d'insuline, mais son efficacité sur le contrôle glycémique n'a pas été établie. Les auteurs ont réalisé un essai multicentrique randomisé, contrôlé, évaluant l'effet de la metformine à doses progressivement croissantes pour atteindre 2000 mg/jour comparativement à un placebo sur la diminution de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) à 6 mois. Sur les 140 adolescents et jeunes adultes randomisés, 71 dans le groupe metformine et 69 dans le groupe placebo, 47 % étaient des filles, 64 % avaient moins de 15 ans, 90 % avaient un diabète de type 1 évoluant depuis plus de 2 ans et plus de la moitié avait les critères d'une obésité (index de masse corporelle $>95^{\text{ème}}$ percentile). L'HbA1c était de 8,8 % dans les 2 groupes à l'inclusion, sans différence significative à 6 mois entre le groupe metformine (+0,2%) et le groupe placebo (+0,2%) ($p=0,92$). La dose totale d'insuline journalière était significativement plus faible dans le groupe metformine que dans le groupe placebo (-0,1 unité/kg/jour, $p<0,001$). De même, la prise de poids a été moins importante dans le groupe metformine que dans le groupe placebo (-2 kg, $p=0,03$). Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe metformine (80%) que dans le groupe placebo (57%). Ces effets étaient majoritairement gastro-intestinaux, mais quelques hypoglycémies sévères sous insuline ont été notées dans le groupe

metformine (7 enfants versus aucun dans le groupe placebo). Au total, il n'y a pas de bénéfice à prescrire la metformine chez les adolescents diabétiques de type 1 en surpoids en raison d'une absence

d'amélioration du contrôle glycémique d'une part et d'autre part, d'un risque accru d'effet indésirable.

JAMA 2015;314(21):2241-2250

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Effets indésirables du propranolol en pédiatrie dans la prise en charge de l'hémangiome.

AP. Jonville-Bera

L'hémangiome est une tumeur vasculaire caractérisée par une croissance rapide pendant les premières semaines de vie, qui évolue le plus souvent vers une involution en quelques années. Cependant, certaines formes sévères nécessitent un traitement systémique. Avant d'obtenir l'AMM (Hémangiol®), le propranolol sirop avait obtenu une ATU en pédiatrie dans la prise en charge de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique (risque vital ou fonctionnel, hémangiome ulcéré, douloureux ne répondant pas aux soins simples ou risque de cicatrices permanentes). Cette étude synthétise les événements et effets indésirables déclarés chez les 906 enfants ayant reçu ce traitement pendant l'ATU. Il s'agissait de 676 filles (75%) et 226 garçons (25%), d'âge médian 114 jours, dont 35% avaient moins de 90 jours. Il s'agissait d'un hémangiome sévère, car ulcéré (40%), ou avec un risque fonctionnel (70%) ou vital (16%), situé à la face dans 64% des cas. La posologie médiane était de 2 mg/kg/jour pendant une durée moyenne de 198 jours. La durée moyenne de suivi a été de 396 jours. Les auteurs indiquent qu'ils ont collecté les « adverse drug reaction (ADR) » lors de chaque visite mensuelle. Ils annoncent dans leurs résultats que 81 enfants (8,8%) ont eu un ADR, dont 24 étaient graves (soit 2,6%) ! En fait, il s'agissait de 31 manifestations respiratoires, dont 9 ont été reliées au propranolol (probablement des bronchospasmes), de 20 troubles du sommeil (cauchemars) dont 7 reliés au propranolol, de 9 troubles vasculaires (acrocyanose, hypotension) dont 6 reliés au propranolol, de 9 troubles digestifs (3 reliés), de 4 hypoglycémies (4 reliées) et de 4 troubles cardiaques (dont 2 bradycardies reliées). Il s'agissait donc d'effets attendus, expliqués par l'effet sur les récepteurs beta et bien connus avec l'utilisation des bêta-bloquants chez l'adulte ou plus spécifiques à l'enfant comme l'hypoglycémie. Dommage que les auteurs, qui ne maîtrisent pas bien les définitions utilisées en pharmacovigilance, aient utilisé le terme ADR (adverse drug reaction), terme habituellement réservé aux effets indésirables, donc aux effets effectivement attribués au médicament, à la place du terme AE (Adverse event) qui caractérise les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques, pour lesquels le lien avec le médicament n'est pas établi ! Cela aurait donné un profil plus rassurant. En effet, chez les 906 enfants traités le nombre d'effets indésirables imputables au propranolol n'est en fait que de 31, soit 3,4% des enfants traités (dont 15 étaient graves).

JAMA 2016 Jan 26;315(4):413-5

En cas de méningiome : penser à arrêter le progestatif !

AP. Jonville-Bera

Le lien entre hormones sexuelles et méningiome est évoqué depuis longtemps en raison, notamment, de sa prédominance féminine, de sa croissance pendant la grossesse avec une régression après l'accouchement et de son association à des pathologies hormonodépendantes comme l'endométriome. Par ailleurs, environ deux tiers des méningiomes ont des récepteurs à la progestérone. Ces auteurs ont repris les dossiers de 12 patientes porteuses d'un ou plusieurs méningiomes et traitées par un progestatif, l'acétate de cyprotérone. Toutes avaient un traitement prolongé par acétate de cyprotérone (> 10 ans pour tous les patientes sauf une) et chez 11 patientes sur 12, l'arrêt du progestatif a entraîné une régression de la tumeur, sans augmentation de la croissance après un an de suivi. Les auteurs concluent qu'il est indispensable d'arrêter l'acétate de cyprotérone en cas de méningiome et que chez certaines patientes traitées au long cours, une surveillance pourrait être systématiquement proposée. A ce jour, une dizaine d'autres publications font état de croissance de méningiome favorisée par les progestatifs, en particulier l'acétate de megestrol, le lévonorgestrel, la médroxyprogestérone et l'acétate de chlormadinone.

Acta Neurochir 2015;157:1741-1743

Tramadol : attention aux hypoglycémies

AP. Jonville-Bera

Le tramadol est un antalgique opioïde faible indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (constipation) et neurologiques. Plusieurs cas d'hypoglycémie ont été rapportés à ce jour en France et au 30/11/2010 plus d'une trentaine de cas avaient été rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Il s'agit habituellement de patients plutôt âgés, diabétiques ou non, et à fonction rénale normale. Le délai de survenue de l'hypoglycémie est de quelques jours après le début du traitement. Ces hypoglycémies peuvent être majeures et se compliquer de coma et/ou de convulsions. Ce risque d'hypoglycémie vient d'être confirmé par une étude épidémiologique ayant comparé 1105 patients hospitalisés pour hypoglycémie à 11019 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la durée de suivi. Les patients hospitalisés pour hypoglycémie avaient consommé plus souvent du tramadol que de la codéine (OR 1,5 [1,1-2,1]). Les patients prenant du tramadol doivent être informés du risque éventuel d'hypoglycémie, en particulier les diabétiques.

JAMA 2015;175(2):186-193

QUELQUES BREVES*AP. Jonville-Bera***Sélincro® (nalméfène) : respecter les contre-indications afin d'éviter un syndrome de sevrage**

Le Sélincro® est un nouveau médicament indiqué dans le sevrage alcoolique. Il n'est pas présenté comme opioïde, or le nalméfène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ . En raison de ses effets antagonistes, le nalméfène ne doit jamais être associé à un agoniste opioïde sous peine de voir apparaître un syndrome de sevrage. Ainsi il ne doit pas être associé aux analgésiques opioïdes ou aux médicaments de substitution aux opiacés (méthadone, buprénorphine). Il ne doit pas être prescrit chez des patients ayant des antécédents de dépendance aux opiacés, ayant des symptômes aigus de syndrome de sevrage aux opiacés ou pour qui une consommation récente d'opiacé est suspectée.

Tramadol en pédiatrie : attention aux erreurs d'administration

Le tramadol est un antalgique opioïde (agoniste μ) pour lequel il existe une forme pédiatrique sous forme de solution buvable, autorisée à partir de 3 ans. S'agissant d'un agoniste morphinique, toute erreur d'administration peut se compliquer d'un surdosage, source de complication grave (myosis, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, collapsus cardio-vasculaire, troubles de conscience et coma). Des effets indésirables graves ont été rapportés, secondaires à une erreur de prescription ou d'administration. En effet, cet antalgique opioïde dont la concentration est élevée est présenté en flacon compte-gouttes. La posologie pédiatrique est exprimée en gouttes, ainsi pour un enfant de 10 kg, il faut 4 à 8 gouttes par prise (pour

1 à 2 mg/kg). Il est donc indispensable d'être particulièrement vigilant lors de la prescription et de la délivrance du tramadol en pédiatrie et de bien expliquer aux parents la posologie à administrer en les prévenant du risque d'erreur d'administration et de ses conséquences.

Colchicine : respecter les modalités d'utilisation pour éviter les surexpositions

Pour mémoire, la colchicine a une marge thérapeutique étroite et expose le patient à un risque accru de surdosage (diarrhées profuses, déshydratation avec acidose métabolique, troubles circulatoires, atteinte médullaire, oligurie, collapsus cardio-vasculaire..) compliqué de décès dans 30% des cas, en particulier lorsque les premiers signes de surexposition (diarrhées, troubles digestifs) ne sont pas reconnus. Il est donc important de respecter les contre-indications et les interactions, d'évaluer la fonction rénale et de respecter la posologie recommandée. La colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min selon Cockcroft), en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'association à un macrolide (sauf la spiramycine) ou à la pristinamycine. Chez le sujet âgé, il faut réduire la posologie. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique non sévère, la posologie efficace doit être la plus faible possible. Pour mémoire, la posologie de 3 mg le premier jour de traitement n'est pas la posologie systématique à prescrire, mais la posologie à ne jamais dépasser. Elle doit être réservée à la prise en charge tardive (> 36h) d'un accès aigu de goutte, sans dépasser 1 mg/prise. En cas de prise en charge précoce (12 à 36 h après le début de la crise), la posologie de 2 mg/j est suffisante les 3 premiers jours.

SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE*AP. Jonville-Bera***Bilan des enquêtes. Suivi de pharmacovigilance relatif au vaccin BCG SSI.**

Depuis le 1^{er} janvier 2006 le BCG SSI® est le seul vaccin préventif contre la tuberculose disponible en France après arrêt de commercialisation du vaccin BCG Pasteur® intradermique en 2004 et celle du Monovax® en 2005. Le vaccin BCG SSI® se présente en flacon multi-doses contenant une poudre lyophilisée à reconstituer avec 1 ml de solvant. Un flacon de vaccin reconstitué correspond donc à 10 doses pour adulte ou enfant âgé de plus d'un an (0,1 ml/dose) ou 20 doses pour un enfant de moins de 12 mois (0,05 ml/dose). Il doit être administré strictement par voie intradermique. En raison de la notification d'un nombre important d'effets indésirables, d'erreurs et de cas de mésusage, un suivi de pharmacovigilance assuré par le CRPV de Saint Etienne, a été mis en place en 2006. La notification en septembre 2014 de 3 cas de surdosage et le nombre important de signalements d'erreur médicamenteuse à l'ANSM a conduit à faire un point sur l'ensemble des surdosages, erreurs et mésusages associés à cette vaccination. Entre le 1^{er} juillet 2008 et le 31 octobre 2014, 431 cas ont été notifiés dont 37 graves (8,6%), ce qui constitue plus du tiers des effets indésirables graves enregistrés pendant cette période en dehors des erreurs. Il s'agissait de 79 surdosages (dose injectée > à 2 fois la dose préconisée) et de 352 erreurs médicamenteuses (erreur non intentionnelle) ou mésusages (utilisation intentionnelle non-conforme aux conditions d'utilisation recommandée). Sur les 79 surdosages, un flacon entier a été injecté 29 fois (36%) soit 20 fois la dose. Les 352 erreurs et mésusages correspondaient à l'injection à un site d'administration non recommandé (fesse, cuisse ou face interne du bras), à une voie incorrecte (administration intramusculaire ou sous-cutanée), à l'administration d'un vaccin périmé ou mal conservé, ou à un sous-dosage. Ces erreurs ont été compliquées de réactions locorégionales (82 cas), d'abcès (51 cas, certains ayant nécessité une antibiothérapie antituberculeuse à

titre préventif), d'adénopathies suppurées (4 cas), de BCGite généralisée (4 cas), de ténosynovite à BCG (1 cas) et d'ostéomyélite (1 cas). Le risque important de surdosage et d'erreur s'explique aisément par les caractéristiques particulières d'utilisation du BCG SSI® : une présentation en flacon multi-doses (20 doses enfant ou 10 doses adulte), une reconstitution nécessitant plusieurs manipulations avant l'injection, un conditionnement incluant une seringue de 1 ml (soit un contenant de 10 à 20 fois la dose à injecter) et la technique d'injection (intradermique strict difficile à réaliser chez les tout-petits). Ce rapport conduit à alerter les professionnels de santé sur le risque d'erreur d'administration du vaccin BCG SSI®, ce qui peut être source d'effets indésirables.

CT Pharmacovigilance du 12/05/2015 - Compte-rendu CT012015053

VOS DECLARATIONS AU CRPV

MS Agier, E Bouquet

Angioedème : penser encore et toujours à l'IEC,... mais aussi aux médicaments associés !

Un patient de 60 ans, traité au long cours par bisoprolol, ramipril, ésoméprazole, furosémide et gliclazide se présente aux urgences pour un œdème unilatéral de la langue apparu depuis le matin. L'aspect clinique évoque un œdème de Quincke ou un angioedème. Il n'a pas d'antécédent d'angioedème, ni d'urticaire et à l'interrogatoire, il ne rapporte ni allergie alimentaire ni consommation récente d'aliment histamino-libérateur. Il signale avoir débuté un traitement par Tiorfan® (racécadotril) une semaine auparavant pour des diarrhées. Quelques heures après, l'œdème a spontanément disparu. Une allergie au racécadotril est évoquée. Il reprend son traitement habituel sans récurrence. Mais quelques mois plus tard, il vient à nouveau aux urgences pour un volumineux œdème des lèvres. Qu'en pensez-vous ?

Nos commentaires:

L'aspect clinique et la récurrence très à distance de la reprise du traitement (plusieurs mois) sont des arguments en faveur d'un angioedème aux IEC ! La particularité de cette observation est que le 1^{er} épisode d'angioedème a probablement été favorisé par la prise de racécadotril. L'angioedème aux IEC se caractérise par un œdème sous-cutané ou sous-muqueux, non prurigineux et non érythémateux, localisé et transitoire. Il se distingue des angioedèmes histaminiques par sa survenue plus progressive sur quelques heures. Il peut atteindre la face (paupières, lèvres et langue) ou l'appareil digestif et se manifester par des douleurs abdominales pseudo-chirurgicales et des troubles du transit. L'atteinte de la langue est assez caractéristique des angioedèmes sous IEC avec une atteinte asymétrique initiale. Il reste encore à ce jour largement sous diagnostiqué probablement parce qu'il peut se manifester plusieurs mois voire plusieurs années après l'initiation du traitement, évoluer par poussées ou bien encore persister après l'arrêt du traitement, ce qui témoigne probablement d'un terrain particulier. Le mécanisme sous-jacent met en jeu l'accumulation de bradykinine. La dégradation de la bradykinine fait intervenir plusieurs enzymes dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et la néprilysine. Par conséquent, l'association d'un IEC à un inhibiteur de la DPP-IV (gliptine ou immunosuppresseur en particulier inhibiteur mTOR) ou à un inhibiteur de la néprilysine (racécadotril ou métabolite actif du sacubitril) favorise la survenue d'un angioedème. Il en est de même en cas d'association avec les thrombolytiques qui, via le *tissu plasminogen activator*, clivent le kininogène et augmentent la synthèse de bradykinine ainsi qu'avec les œstrogènes et l'hormonothérapie (estramustine) susceptibles d'interagir avec toutes les étapes de la synthèse de la bradykinine. L'angioedème induit par les IEC est une complication peu fréquente, mais elle est susceptible d'engager le pronostic vital par atteinte obstructive des voies aériennes.

Chez ce patient, le racécadotril, en augmentant le taux de bradykinine, a déclenché la survenue d'un angioedème. Cette interaction ne figure ni dans le RCP des IEC ni dans celui du racécadotril. Seul le livret interaction de l'ANSM y fait mention avec une contre indication en cas d'antécédent d'angioedème sous IEC et une association déconseillée en leur absence. En cette période d'épidémie saisonnière de gastro-entérite, il faut donc systématiquement penser à vérifier que le patient n'est pas traité par IEC avant de prescrire du racécadotril. La survenue d'un angioedème aux IEC contre-indique la poursuite de tout IEC et des réactions croisées ont été décrites avec les sartans dans environ 10% des cas.

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 24 novembre 2015, ont été abordées : la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc®, Effizinc®, Granions de zinc®, Urispas®, Estracyt®, médroxyprogestérone en oncologie ; la réévaluation de Tensionorme® et l'arrêt de commercialisation de Galactogil®. Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordre-s-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Commissions>.

ANSM - Octobre 2015

Xalkori® (crizotinib) : Risque d'insuffisance cardiaque

Le laboratoire Pfizer, en accord avec l'ANSM, informe : - De la survenue (le plus souvent le 1^{er} mois de traitement) de cas d'insuffisance cardiaque d'issue parfois fatale chez des patients traités par

crizotinib avec ou sans trouble cardiaque préexistant ; - De la nécessité de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque ; - En cas de survenue de ces symptômes, une interruption du traitement, une diminution de posologie ou un arrêt du médicament doivent être envisagés.

Rémynil® et génériques (galantamine) : Risque d'éruption grave (Stevens-Johnson et PEAG)

En raison de cas rares mais graves de réactions cutanées à type de Stevens-Johnson, de PEAG et d'érythème polymorphe chez des patients traités par galantamine, l'ANSM informe de la nécessité : - d'arrêter définitivement le traitement dès la survenue d'une éruption ; - d'informer les patients et leur entourage du risque de réactions cutanées graves, et des signes cliniques associés.

ANSM - Novembre 2015

Zelboraf® (vemurafenib) et risque de potentialisation de la toxicité radio-induite

Des cas de lésions radio-induites sévères (phénomènes de rappel et radiosensibilisation), certains d'évolution fatale, sont décrits chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après traitement par Zelboraf®. La plupart des atteintes sont cutanées, mais des organes internes (poumon, vessie) peuvent être atteints. Zelboraf® doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avant, pendant ou après une radiothérapie.

Thalidomide : Réduction de posologie chez les patients âgés >75 ans

Une étude récente chez des patients traités par thalidomide a montré que la fréquence de survenue des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients > 75 ans que chez les plus jeunes. Par conséquent, chez les patients présentant un myélome multiple et âgés de plus de 75 ans, une posologie initiale de thalidomide de 100 mg par jour est maintenant recommandée et la posologie initiale de melphalan administré en association avec le thalidomide et la prednisone doit être réduite.

Mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) : Nouvelles contre-indications et mesures de prévention de la grossesse en raison du risque malformatif élevé

Une réévaluation européenne récente a permis de confirmer les risques déjà connus du mycophénolate pendant la grossesse : avortement spontané (45-49 % des grossesses) et malformations congénitales* (23-27 % des naissances vivantes), qui sont plus élevés que pour d'autres immunosuppresseurs chez des patientes transplantées (12-33 % d'avortement spontané ; 4-5 % de malformations) et que dans la population générale (2-3 % de malformations). Désormais : - Le mycophénolate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf absence d'alternative thérapeutique) et en l'absence de méthode contraceptive hautement efficace et de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez la femme en âge de procréer. - Les médecins doivent s'assurer que les patientes traitées sont informés et comprennent le risque malformatif, la nécessité d'une contraception efficace, d'un test de grossesse négatif avant le traitement et de consulter

immédiatement en cas de suspicion de grossesse. - Il est recommandé aux hommes traités d'utiliser des préservatifs et à leurs partenaires féminines une contraception efficace pendant et 90 jours après la fin du traitement. - Les prescripteurs devront se conformer strictement aux indications de l'AMM

* *malformations cardiaques, rénales, de l'oreille, de l'œil (colobome), de la face, des doigts, du système nerveux (ex : spina bifida), trachéo-oesophagiennes.*

ANSM - Décembre 2015

Tecfidera® (diméthyl fumarate) : Nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP

Depuis le 1^{er} cas de LEMP rapporté en 2014, 2 nouveaux cas l'ont été chez des patients traités plus d'1 an et ayant une lymphopénie sévère prolongée. Le laboratoire Biogen, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe de nouvelles mesures: - avant de commencer le traitement : réaliser une NFS avec numération lymphocytaire, une IRM de référence (<3 mois) et informer les patients du risque de LEMP, des symptômes et des mesures à prendre s'ils apparaissent ; - au cours du traitement : surveiller la NFS (y compris la numération lymphocytaire) tous les 3 mois ; envisager l'arrêt de Tecfidera® en cas de lymphopénie sévère et prolongée (< 0,5 x 10⁹/l et > 6 mois) ; si le traitement est arrêté en raison d'une lymphopénie, surveiller les patients jusqu'au retour à la normale des lymphocytes ; si le traitement est poursuivi malgré une lymphopénie sévère et prolongée, renforcer la vigilance ; arrêter immédiatement Tecfidera® en cas de suspicion de LEMP et procéder aux examens appropriés

Ikorel®, Adancor® et génériques : Ne plus prescrire en 1ère intention et le stopper devant toute ulcération

Le nicorandil : - est désormais réservé au traitement de l'angor stable uniquement en cas de contrôle insuffisant, de contre-indication ou d'intolérance aux antiangineux de 1ère intention ; - peut induire de graves ulcérations de la peau, des muqueuses et de l'œil qui peuvent se développer en plusieurs sites, en même temps ou successivement, à n'importe quel moment au cours du traitement et imposent son arrêt (seul moyen de les traiter) ; la guérison peut nécessiter des semaines ou des mois ; les ulcérations gastro-intestinales sont favorisées par une diverticulose, l'association à l'aspirine, un AINS ou un corticoïde et peuvent se compliquer de perforation, hémorragie, fistule, abcès ; - il est désormais contre-indiqué en cas d'hypovolémie, d'OAP, d'utilisation de stimulateur de la guanylate cyclase soluble (tel que le riociguat) et doit être utilisé avec prudence en association à des médicaments hyperkaliémiants (en particulier si insuffisance rénale modérée à sévère), en cas d'insuffisance cardiaque classe NYHA III ou IV, de déficit en G6PD ou de traitement par dapoxétine.

Gutron® (midodrine) : Limitation des indications et nouvelles contre-indications

Suite à la réévaluation de son rapport bénéfice/risque, l'utilisation de la midodrine, α -adrénergique bradycardisant indiqué dans l'hypotension orthostatique sévère - est limitée aux maladies neurologiques dégénératives avec

dysautonomie avérée ; - doit être administrée au plus tard 4 heures avant le coucher (risque d'hypertension en position couchée) ; - est contre-indiquée avec les sympathomimétiques α -directs (voies orale et/ou nasale) ; - est déconseillée avec le fingolimod, et son association est à prendre en compte avec les médicaments bradycardisants et ceux susceptibles de donner des torsades de pointe ; - peut entraîner la survenue d'angine de poitrine et de cardiopathie ischémique ; - est inscrite sur liste I.

Codéine dans le traitement de la toux : Nouvelles contre-indications

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine dans la douleur qui avait conduit à des restrictions d'utilisation en 2013 s'est étendue aux indications antitussives. Ainsi, la codéine dans le traitement de la toux est maintenant : - contre-indiquée chez les enfants < 12 ans, les patients connus comme « métaboliseurs ultra-rapides » des substrats du CYP2D6*, la femme allaitante ; - non recommandée chez les enfants et adolescents de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée. **la codéine est métabolisée via le CYP2D6 en morphine. Chez les patients métaboliseurs rapides du CYP2D6 le risque d'effets indésirables est majoré.*

ANSM - Janvier 2016

Viekirax® (ombitasvir, paritaprévir, ritonavir avec ou sans Exviera® (dasabuvir): Risque hépatique et restrictions d'utilisation en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B)
Suite au signalement de 26 cas de décompensation et d'insuffisance hépatique conduisant parfois à une transplantation hépatique ou au décès : - Viekirax® avec ou sans Exviera® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et reste contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ; - Les patients cirrhotiques doivent être surveillés (recherche de signes et symptômes de décompensation hépatique et bilan hépatique incluant la bilirubine directe avant, pendant les 4 premières semaines de traitement puis en cas de signe clinique) ; - Les patients doivent être informés de la nécessité de surveiller les 1^{ers} symptômes d'hépatite, d'insuffisance ou de décompensation hépatique et de consulter sans délai ; - Les patients avec insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) actuellement traités par Viekirax® avec ou sans Exviera® peuvent, après réévaluation des bénéfices/risques du traitement, le poursuivre sous surveillance clinique ; - Le traitement doit être arrêté en cas de signes de décompensation hépatique cliniquement significatifs.

ANSM - Février 2016

Gilenya® (fingolimod) : Risques liés aux effets sur le système immunitaire

Avec le fingolimod le risque déjà connu de LEMP, d'infection opportuniste (virale, fongique, bactérienne) notamment du SNC, de lymphome et de cytopénie est confirmé et des cas de carcinome basocellulaire (CBC) sont rapportés. De nouvelles recommandations et mises en garde sont émises en cas de traitement par fingolimod : - Risque de CBC :

réaliser un examen dermatologique avant l'initiation et pendant le traitement (au moins 1 fois/an) ; les patients présentant un cancer en évolution, y compris un CBC, ne doivent pas recevoir ce traitement. - Risque de LEMP : alerter les prescripteurs et informer les patients et leur entourage des signes précoces évocateurs et de la nécessité d'un avis médical s'ils apparaissent ; effectuer une IRM de référence avant le début du fingolimod (< 3 mois) ; porter attention à toutes lésions évocatrices de LEMP lors des IRM de routine ; en cas de suspicion de LEMP, réaliser immédiatement une IRM et interrompre le fingolimod jusqu'à ce que le diagnostic soit écarté. - Risque d'infection opportuniste, y compris du SNC : différer l'instauration du fingolimod en cas d'infection active sévère jusqu'à sa résolution, envisager l'arrêt du fingolimod en cas d'infection sévère et réévaluer attentivement le bénéfice/risque avant d'envisager la reprise ; - Risque hématologique : effectuer une NFS (< 6 mois ou après arrêt d'un traitement antérieur) avant d'instaurer le fingolimod, la contrôler périodiquement (à 3 mois de traitement, ≥ 1 fois/an et en présence de signes infectieux).

Rispéridone par voie orale (Rispedal® et génériques) : Respect des indications pédiatriques de l'AMM

Des utilisations hors AMM en pédiatrie (en particulier dans l'autisme et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) sont rapportées. Or, des effets indésirables ont été rapportés chez les 5-17 ans à une fréquence ($\geq 5\%$) au moins double de celle observée chez l'adulte : somnolence, sédation, fatigue, céphalées, appétit augmenté, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, infections respiratoires hautes, toux, congestion nasale, vertiges, fièvre, tremblements et énurésie. Par conséquent, il est rappelé que : - La rispéridone doit être utilisée uniquement dans les indications de l'AMM en pédiatrie en France et pour une durée courte (≤ 6 semaines) ; - La forme injectable (Rispedalconsta LP®) n'a pas d'AMM en pédiatrie ; - Il est recommandé que la rispéridone en pédiatrie soit prescrite par un spécialiste en neurologie ou psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement des troubles de conduite de l'enfant et de l'adolescent ; - Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large incluant des mesures psychosociales et éducatives.

TachoSil® (fibrinogène et thrombine humains) : Risque d'occlusion intestinale

L'analyse de cas d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux avec occlusion au cours de chirurgies abdominales à proximité de l'intestin, a permis d'établir un lien plausible avec l'utilisation de TachoSil®, matrice pour collage tissulaire (en raison de l'affinité du collagène pour le sang). L'ANSM recommande donc : - de vérifier, avant l'application de TachoSil®, que les tissus environnants sont correctement nettoyés de tout résidu sanguin ; - de respecter les modalités d'application du RCP.

Aripiprazole (Abilify® et génériques) : Mise en garde sur l'utilisation hors AMM et le risque de suicide

Une utilisation hors AMM de l'aripiprazole, particulièrement dans l'autisme, a été mise en évidence. Par ailleurs, le risque déjà identifié de suicide et de comportements suicidaires concerne également les enfants et adolescents (7 cas de suicide et 137 de comportements/idées suicidaires rapportés chez les 3-17 ans depuis 2002). Par conséquent, l'ANSM rappelle : - La sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans les troubles autistiques n'ont pas été établis, notamment chez les patients < 18 ans ; - Une surveillance rapprochée des patients à risque de suicide et de comportements suicidaires est recommandée.

Tysabri® (natalizumab) : Risque de LEMP

L'utilisation de Tysabri® est associée à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) particulièrement en présence d'anticorps contre le virus JC (VJC), en cas de traitement > 2 ans et de traitement

immunosuppresseur antérieur au Tysabri®. Une revue récente des données disponibles a conclu que : - Les facteurs de risque de LEMP identifiés sont confirmés et l'index reflétant le titre d'anticorps anti-VJC est un critère important à prendre en compte ; - Le risque de LEMP semble faible si l'index est $\leq 0,9$ et semble augmenter de façon importante si l'index est $> 1,5$ chez les patients traités depuis > de 2 ans par Tysabri® ; - Les patients traités par Tysabri® à risque élevé de LEMP sont ceux traités depuis > 2 ans présentant des anticorps anti-VJC (sans précision de l'index) et préalablement traités par immunosuppresseur, ou présentant un index élevé d'anticorps sans traitement préalable par immunosuppresseur. L'ANSM conseille de : - envisager une IRM plus fréquente (tous les 3 à 6 mois) chez les patients à risque élevé ; - surveiller l'index tous les 6 mois dès 2 ans de traitement par Tysabri® chez les patients avec index d'anticorps faible et sans antécédent d'utilisation d'immunosuppresseur.

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%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant.

L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur.

Les médicaments hybrides sont des médicaments présentés sous un dosage différent et/ou une voie d'administration différente et/ou une indication légèrement différente de la molécule de référence. Leur AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence et en partie sur de nouvelles données.

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 07/09/2015 et le 19/02/2016 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 III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Blinicyto®** (blinatumomab) : premier AC monoclonal (liaison sélective au CD19 cellules de lignée B et au CD3 des lymphocytes T) est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant

une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

- **Delytba®** (delamanide) : est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante des patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

- **Mekinist®** (trametinib) : en association au dabrafenib pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

- **Sirturo®** (bédaquiline) : en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les patients adultes.

Extensions d'indication :

- **Kuvan®** (sapropterine) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie chez les enfants de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Cosentyx®** (sécukinumab) : pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, l'acitrétine, ciclosporine et la photothérapie).

- **Erwinase®** (L-asparaginase issue d'Erwinia) : en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de LAL avec une

hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli.

- **ISENTRESS®** (raltégravir) : nouvelle forme pharmaceutique en granulés pour suspension buvable adaptée à l'extension d'indication chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans.
- **JINARC®** (tolvaptan) : indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.
- **LENVIMA®** (lenvatinib) : indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif.
- **PROCYSBI®** (cystéamine) : spécialité hybride de Cystagon®, sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée, pour le traitement de la cystinose néphropathique confirmée.
- **REPATHA®** (evolocumab) : en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.
- Rifaximine (**TARGAXAN®**, **TIXTAR®**) : indiqué pour la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus.
- **ZYKADIA®** (cécitinib) : pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

Extensions d'indication :

- **EYLEA®** (aflibercept) : chez l'adulte pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche rétinienne de la veine.
- **JAKAVI®** (ruxolitinib) : pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.
- **STIVARGA®** (régorafénib) : pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- **VELCADE®** (bortézomib) : en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisonne pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traités au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **ABASAGLAR®** (insuline glargine) : médicament biosimilaire de Lantus®.
- **AIRFLUSAL FORSPIRO®** (Fluticasone/ salmétérol) : médicament hybride (dispositif d'inhalation multi-dose).
- **AMELUX®** (acide 5-aminolévulinique) : traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu.

- **AMIPED®** (acides aminés) : nutrition parentérale associée à un apport en énergie (glucose et lipides) et en électrolytes sous forme de solutions, chez les nouveau-nés à terme ou prématurés, les nourrissons et les enfants, lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.
- **ASCABIOL®** (benzoate de benzyle) : nouvelle formulation sans sulfiram.
- **CERDELGA®** (eliglustat) : traitement à long terme des patients adultes métaboliseurs lents intermédiaires ou rapides du CYP2D6, atteints de la maladie de Gaucher de type 1.
- Fibrinogène humain, thrombine humaine (**EVARREST®**, **RAPLIXA®**) : pour le traitement adjuvant hémostatique chez l'adulte, en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase indiqué.
- **HYQVIA®** (immunoglobuline humaine normale) : par voie sous cutanée pour le traitement substitutif de l'adulte atteint de déficits immunitaires primitifs et en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.
- **IKERVIS®** (ciclosporine) : pour le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.
- **IMETH®** (méthotrexate disodique) : médicament hybride (nouvelle formulation et nouveaux dosages) de Métoject®.
- **INCROUTE®** (umeclidinium) : traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des patients adultes atteints de BPCO.
- **LEMTRADA®** (alemtuzumab) : chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente.
- **MENOTROPHINE®** (Gonadotrophine Ménopausique Humaine, Gonadotrophine Chorionique Humaine) : pour l'induction de l'ovulation et l'hyperstimulation ovarienne contrôlée.
- **MESTINON LP®** (pyridostigmine bromure) : pour le traitement de la myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate.
- **MOVENTIG®** (naloxéol) : dérivé pégylé de la naloxone pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).
- **NUWIQ®** (simoctocog alfa) : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A.
- **ORBACTIV®** (oritavancine) : nouveau glycopeptide, dérivé semi-synthétique de la vancomycine, pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.
- **OTEZLA®** (aprémilast) : pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, photothérapie UVA + psoralène).
- **OVALEAP®** (follitropine alfa) : médicament biosimilaire de Gonal-F®.

- **Resitune®** (acide acétylsalicylique) : nouvelle forme de comprimés gastrorésistants, entraînant une absorption différée.
- **Respreeza®** (alpha-1 antitrypsine humaine) : traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème.
- **Rixubis®** (nonacog gamma) : traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients de tout âge, atteints d'hémophilie B.
- **Salmeson®** (fluticasone/salmétérol) : médicament hybride de Sérétide Diskus®.
- **Sivextro®** (phosphate de tédizolide) : nouvel antibiotique de la classe des oxazolidones, pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes.
- **Teglutik®** (riluzole) : médicament hybride de Rilutek® (sous forme de suspension buvable).
- **Toujeo®** (insuline glargine) : nouvelle formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que Lantus®.
- **Xadago®** (safinamide) : en association à une dose stable de Lévodopa seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie.
- **Xigduo®** (dapagliflozine/metformine) : pour le traitement du diabète de type 2 chez les adultes à partir de 18 ans.
- **Xultophy®** (insuline degludec/liraglutide) : pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte.
- **Zyclara®** (imiquimod) : traitement local des kératoses actiniques cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

Extensions d'indication :

- **Aloxi®** (palonosétron) : pour la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement ou modérément émétisantes chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents.
- **Décapeptyl LP®** (pamoate de triptoréline) : extension d'indication pour le dosage 11.25 mg pour le traitement de la puberté précoce centrale.
- **Fémara®** (létrazole) : pour le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.
- **Halaven®** (eribuline) : en seconde ligne de traitement, pour les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique.
- **Merone®** (méro-pénème) : pour les pneumonies sévères et infections intra-abdominales compliquées chez l'enfant de plus de 3 mois, et pour les infections des voies urinaires compliquées, infections compliquées de la peau et des tissus mous, méningites bactériennes aiguës, infections intra- et post-partum, et bactériémie associée ou suspectée d'être associée à une de ces listées ci-chez l'adulte et l'enfant

SMR faible

Nouveaux médicaments :

- **Singulair®** (montélukast) : chez les enfants de 6 à 24 mois.

SMR modéré

Extensions d'indication :

- **Forxiga®** (dapagliflozine) : en trithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Ascabiol®** (benzoate de benzyle) : pour le traitement de la tromebidiose automnale.
- **Cetoran®** (ornithine) : suite à la réévaluation, son SMR devient insuffisant.
- **Forxiga®** (dapagliflozine) : en trithérapie avec metformine et sitagliptine.
- **Glybera®** (alipogène tiparovec) : traitement des crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides chez les patients adultes avec un déficit familial en lipoprotéine lipase.
- **Haxifal®** (céfador) : traitement des exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes, des pneumopathies communautaires, des surinfections des bronchites aiguës.
- **Keal®** (sucralfate) : son SMR devient insuffisant pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs, et de l'ulcère duodéal évolutif.
- **Nexobrid®** (concentré d'enzymes protéolytiques riches en bromélaïne) : pour le traitement des escarres chez les adultes présentant des brûlures thermiques du second et troisième degré.
- **Repatha®** (evolocumab) : pour le traitement des hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémies mixtes.
- **Rezolsta®** (darunavir/cobicistat) : en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- **Roactemra®** (tocilizumab) : chez les patients adultes non précédemment traités par méthotrexate.
- **Xigduo®** (dapagliflozine/metformine) : en association avec la sitagliptine.
- **Zontivity®** (vorapaxar) : nouvel antiagrégant plaquettaire pour la réduction des événements athéromotiques, en association avec de l'acide acétylsalicylique, voire avec le clopidogrel.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Auricularum®** (oxytétracycline, polymyxine B, dexaméthasone, nystatine) : son SMR devient modéré
- **Hexvix®** (hexyl aminolévulinate) : médicament à usage diagnostique uniquement en complément de la cystoscopie conventionnelle en lumière blanche, à dorénavant une ASMR mineure.
- **Votrient®** (pazopanib) : son SMR devient important (initialement qualifié de faible) pour le traitement de 1ère ligne du cancer du rein avancé.

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2015 DU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LA RÉGION CENTRE - VAL DE LOIRE

En 2015, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré **2577 dossiers** répartis en :

- **1029 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- **681 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- **226 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- **201 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **440 autres questions** sur les médicaments ou leur utilisation.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **1029 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (69%), du Loiret (16%), du Loir et Cher (7%) et du Cher (6%). Le CHRU de Tours est à l'origine de 575 (56%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (22%) (dont 62% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (11%), des pharmaciens libéraux (4%), des cliniques (4%) et des patients (3%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (82%) et 452 (44%) 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 63% des dossiers.

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (51%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (4%), enfants et adolescents (8%), adultes (48%) et sujets âgés (40%). L'EIM est **grave**¹ dans 59% des cas. Il est parfois responsable de décès (n=22). Les types d'EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (25%), hématologiques (15%), neurologiques (7%), cardio-vasculaires (7%) et respiratoires (6%). Les EIM les plus fréquents sont les éruptions (n=255) (dont 9 DRESS et 4 PEAG), les thrombopénies (n=33), les pneumopathies (n=34), les atteintes hépatiques (n=39), les agranulocytoses (n=18), les chocs anaphylactiques (n=20) et les insuffisances rénales aiguës (n=22). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (22%), les anticancéreux (16%)² et les psychotropes (5%). L'EIM a été jugé **évitable**² **71 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 **681 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 59% des cas, d'un autre établissement (21%) ou d'un professionnel libéral (14%). La question est posée par téléphone (78%) et 90% font l'objet d'une réponse écrite.

Parmi elles, 452 (soit 65%) ont permis ou confirmé le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **226 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (40%) ou plus tard (19%) ou en cas d'exposition paternelle (1%); aide à la prescription avant (9%) ou pendant la grossesse (11%); rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale (8%). L'appel émane d'un gynécologue (24%), d'une sage-femme (23%) ou d'un généraliste (12%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **201 questions** proviennent du lactarium (43%), d'une sage-femme (22%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (20%) et d'un généraliste (5%). **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 63% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 23% des cas et n'a été contre-indiqué que 60 fois (14%). La plupart des questions (93%) font l'objet d'une réponse écrite.

Questions diverses sur les médicaments

Les **440 questions** émanent le plus souvent du CHU (44%), d'un autre établissement de santé (11%), d'un professionnel de santé libéral (10%) ou d'un patient (11%).

ISSN : 1777-7267

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

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

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

Relecteurs : MS. Agier, L. Vrignaud, C. Simon, F. Beau-Salinas, E. Bouquet, C. Lengellé (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Mars 2016

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.