

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire
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
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Efficacité et risques des médicaments chez les sujets âgés.....	2	ASMR III :	
Fluoroquinolones et risque d'anévrisme et de dissection aortiques.....	2	- Nouveaux médicaments : Crysvita®, Kymriah®, Yescarta®.....	12
Effets indésirables neurologiques des céphalosporines.....	3	- Extension d'indication : Opdivo®.....	12
Nouveaux risques liés au mésusage de la kétamine.....	3	ASMR IV :	
Asthme et anti TNF-alpha.....	4	- Nouveaux médicaments : Alofisel®, Amglidia®.....	12
Effets indésirables des contraceptifs.....	4	Kymriah®, Lamzede®, Orkambi®.....	13
VOS DECLARATIONS AU CRPV		ASMR V :	
Des effets indésirables évitables.....	4	- Nouveaux médicaments : Abenox®, Axumin®, Dexliq®,	
Et si c'était le médicament ?.....	5	Enoxaparine Becat®, Galliad®, Hulio®, Hyrimoz®, Insuline Lispro®,	
SYNTHESE		Lymphoseek®, Movymia®, Natpar®, Ocrevus®, Ogivri®, Ongentys®,	
Quels risques d'interactions avec les contraceptifs.....	5	Ozempic®, Pelgraz®, Pelmeg®, Rapibloc®, Ravicti®, Reagila®, Samsca®,	
INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA		Sialanar®, Tremfya®, Verzenios®.....	13
Rétinoïdes topiques : contre-indiqués si grossesse en cours ou planifiée.....	6	Veyvondi®, Xermelo®, Zessly®, Ziextenzo®.....	14
Rivaroxaban : risques en cas de remplacement valvulaire aortique percutané.....	6	- Extensions d'indication : Arcarizax 12 SQ-HDM®, Fraxiparine®,	
Syndrome de perfusion du propofol : rappel.....	6	Granions de zinc®, Ruconest®, Tresiba®, Truvada®, Vimpat®,	
Altéplase : indication à partir de 16 ans.....	7	Roactemra®, Xarelto®, Xeljanz®, Zebinix®.....	14
Acétazolamide : contre-indication pendant la grossesse.....	7	SMR insuffisant : Alofisel®, Bavencio®, Bydureon®,	
Ozurdex® (dexaméthasone) : défaut qualité.....	7	Crysvita®, Fotivda®, Imodium®, Mavenclad®, Naftilux®.....	14
Acétate de cyprotérone et méningiome : IRM cérébrale systématique.....	7	Neuraceq®, Ozempic®, Skiacol®, Simponi®, Tarceva®, Tremfya®,	
Diclofénac : risque cardiovasculaire.....	7	Verzenios®, Vesicare®, Zalmoxis®.....	15
InfluvacTetra® et Influvac® risque de confusion.....	8	Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie	
Antipsychotiques : suivi cardiologique et métabolique.....	8	thérapeutique :	
Sildénafil : non indiqué dans le retard de croissance intra-utérin.....	8	Diprosalic®, Elsep®, Nanocol®, Nivelar®, Prolia®, Skiacol®, Tysabri®.....	15
Fluoroquinolones : risque d'anévrisme et de dissection aortiques.....	8	RAPPORT D'ACTIVITE 2018	16
Kétamine : atteintes rénales, endocriniennes et hépatiques graves.....	8		
Hydrochlorothiazide : risque de cancer de la peau non-mélanome.....	9		
Valsartan : nouveau retrait de lots et recommandations.....	9		
Préparations coliques : rappel des risques.....	9		
Fluindione (Préviscan®) : Prescription restreinte.....	9		
Antivitamines K : contre-indication pendant la grossesse.....	9		
Phosphoneuros® : Risque d'erreur médicamenteuse.....	10		
Fluoropyrimidines (5 FU et capécitabine) : recherche d'un déficit en DPD.....	10		
Inhibiteurs de la pompe à protons : recommandations d'utilisation.....	10		
Malathion (Priderm®) : arrêt de commercialisation.....	10		
Rétinoïdes : risque tératogène et de troubles psychiatriques.....	10		
Térliflunomide (Aubagio®) : rappel de la contre-indication pendant la grossesse.....	11		
Fenspiride (Pneumorel®) : AMM suspendue.....	11		
Finastéride (Propecia®, Chibro-Proscar®) : risques psychiatrique et sexuels.....	11		
Carbimazole, thiamazole : risque malformatif et de pancréatite aiguë.....	11		
Chlormadinone (Lutéran®) nomégésterol (Lutényl®) : méningiomes.....	12		
Facteurs VIII et vW (Veyvondi®) : Risque d'erreur d'administration.....	12		

LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à toutes 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>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

Editorial**Pratiques de prescription, usage, mésusage : soyons attentifs !**

avec l'aimable autorisation de l'équipe du CRPV Nord Pas de Calais

Nous sommes tous confrontés à des pratiques de prescription dont on ne sait pas si elles relèvent d'un usage « validé par l'expérience » ou bien d'un mésusage....

Un de nos confrères pharmaciens d'officine nous a ainsi rapporté une prescription qui associait Androcur® (acétate de cyprotérone) 25mg par jour et Provames® (estradiol) 1mg 2 fois par jour. Cette prescription, à visée contraceptive et anti-acnéique, concernait une jeune femme de 30 ans et émanait d'un médecin gynécologue.

L'association de cyprotérone et d'estradiol (sous forme d'éthinylestradiol) est effectivement retrouvée dans des spécialités (Diane®, Minerva®, Evepar®) qui relèvent d'un usage validé dans l'acné et l'hirsutisme et de façon plus controversée en tant que contraceptif. Toutefois, les doses d'œstrogènes et de progestatifs proposées par la prescription ci-dessus sont nettement supérieures, ce qui doit amener à se poser la question d'un mésusage, d'autant plus que le risque iatrogène lié à une telle association n'est pas anodin ! Outre le risque majoré d'accidents thromboemboliques veineux de l'association cyprotérone/éthinylestradiol, l'actualité vient en effet de rappeler le risque de méningiome avec l'acétate de cyprotérone. Pour ces deux risques, on sait, et l'exemple ci-dessus l'illustre bien, que le mésusage (indication, posologie et durée de traitement) apparaît comme un important facteur de risque.

NB : Pour rappel, chez la femme, l'Androcur® est indiqué en cas d'hirsutisme majeur d'origine non tumorale, à la posologie de 25 ou 50 mg/j. Provames® est, quant à lui, indiqué comme traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées ainsi qu'en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, à posologie variable.

L'enseignement à tirer est double :

- Les prescripteurs doivent toujours veiller à bien mesurer le rapport bénéfice/risque de chaque prescription, a fortiori lorsqu'elle se fait hors-AMM, mais aussi à réévaluer régulièrement le maintien, l'adaptation ou l'arrêt du traitement, pour éviter des situations de risque par négligence de déprescription quand le traitement ne s'avère plus nécessaire.

- Même pour des « vieux » médicaments, des données nouvelles, en termes de pharmacovigilance et de pratiques de prescription, peuvent à tout moment remettre en question la balance bénéfice/risque, collective mais également individuelle.

Dans ce contexte, on comprend bien que certaines pratiques surprenantes de prescription, comme celle dont nous vous faisons part, se doivent d'être signalées à vos Centres Régionaux de Pharmacovigilance !

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

L'efficacité et les risques des médicaments sont insuffisamment évalués chez les sujets âgés

Les particularités pharmacocinétiques spécifiques aux patients âgés (élimination rénale diminuée, ...) expliquent en partie, un risque d'effet indésirable plus élevé. De plus, l'efficacité peut également être différente en raison de modifications de certains récepteurs. Or l'efficacité et les effets indésirables des nouveaux médicaments sont rarement évalués spécifiquement dans cette population avant l'AMM, et ce même si la majorité des patients qui seront traités en vie réelle appartiendront à cette classe d'âge. Le rapport bénéfice/risque des médicaments devrait donc, en théorie, être spécifiquement évalué dans cette classe d'âge. L'objectif de cette étude était de rechercher la présence de données pharmacocinétiques, de pharmacovigilance et d'efficacité spécifiques aux patients âgés dans les données de l'AMM de médicaments mis sur le marché aux Etats-Unis. Sur les 182 médicaments pour lesquels les données étaient disponibles, 62% n'avaient aucune donnée de pharmacocinétique chez le sujet âgé, 42% aucune information sur les effets indésirables spécifiques au sujet âgé et 45% aucune donnée d'efficacité spécifique à cette classe d'âge. Ceci s'explique, bien évidemment, par l'absence de sujet âgé inclus dans les essais. Ainsi selon une étude récente, seulement 2% des essais randomisés réalisés en 2012 étaient destinés à l'évaluation d'un médicament chez des patients âgés de 65 ans et plus. La sous-représentation des sujets âgés de plus de 65 ans dans les essais cliniques est

donc un problème qui persiste et qui doit conduire à remettre en cause la prescription des nouveaux médicaments dans cette population, puisque ni les bénéfices ni les risques annoncés ne leur sont systématiquement applicables. Si en pharmacologie clinique, l'enfant n'est pas un simple adulte « en miniature », il n'y a aucune raison de traiter différemment le sujet âgé.

Br J Clin Pharmacol 2019;1-7

Fluoroquinolones et risque d'anévrisme et de dissection aortiques !

L'ANSM a récemment informé du risque d'anévrisme et de dissection aortique en cas de traitement par fluoroquinolone (*cf alerte novembre 2018*). Ce risque, estimé par rapport à l'amoxicilline, à 5 cas/10000 patients/année a été confirmé par plusieurs études de pharmacoépidémiologie et s'explique par leurs effets sur les fibres de collagène, mécanisme commun aux tendinopathies. Cependant, les études disponibles à ce jour manquaient de puissance pour comparer le risque inhérent à chaque fluoroquinolone. Cette équipe française a comparé le risque d'anévrisme et de dissection de l'aorte entre les différentes fluoroquinolones en utilisant une étude cas/non cas dans la base mondiale de pharmacovigilance. Le risque d'anévrisme et de dissection de l'aorte est doublé pour la classe des fluoroquinolones (ROR 2,13 [1,03-4,37]), mais lors de l'analyse par principe actif, seule la lévofloxacine est associée à un sur-

risque (ROR 2,78 [1,83-4,23]). Ce résultat est cohérent avec le risque de tendinopathie estimé à partir de la même base de données, qui est également plus élevé avec la lévofloxacine et la péfloxacin, confirmant un mécanisme commun. Cette étude nécessite confirmation, mais elle va dans le sens d'un moins bon profil de tolérance de la lévofloxacine par rapport à aux autres fluoroquinolones. Pour mémoire, l'EMA a récemment recommandé de limiter la prescription des fluoroquinolones aux infections sévères (sauf en l'absence d'alternative), de les utiliser avec prudence chez les patients âgés, en cas de pathologie rénale, de transplantation d'organe ou de corticothérapie, en raison du risque majoré d'atteinte tendineuse. Enfin, la FDA vient d'ajouter le risque de troubles cognitifs et d'hypoglycémie à la liste de leurs effets indésirables.

J Gen Intern Med, doi :10.1007/s11606-018-4774-2

Effets indésirables neurologiques des céphalosporines

Parmi les médicaments mis en cause dans la survenue de troubles neurologiques aigus en milieu hospitalier figurent, en bonne place, les antibiotiques. L'objectif de ce travail était de caractériser le profil des effets indésirables neurologiques des céphalosporines à partir des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de 1987 à 2017. Ainsi, 511 effets indésirables neurologiques graves ont été analysés. L'âge médian des patients était de 67 ans et 52,5 % étaient des hommes avec une clairance de la créatinine moyenne à 32,9 ml/min. Les médicaments les plus souvent en cause étaient le céfépime (33%), la ceftriaxone (30%), la ceftazidime (20%), le céfotaxime (9%) et la céfazoline (3%). Ces derniers étaient le plus souvent administrés par voie IV (87%) et 25 % des patients avaient des antécédents neurologiques. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une encéphalopathie (30%), une confusion (19%), des convulsions (15%), des myoclonies (9%), un état de mal épileptique (9%), un coma (6%) et des hallucinations (4%). Le délai moyen de survenue était de 7 jours et la durée moyenne des manifestations de 6 jours. Chez les patients pour lesquels une concentration plasmatique a été mesurée (30%), 2/3 étaient au-dessus des concentrations cibles et ce, en raison d'une insuffisance rénale dans plus de la moitié des cas. Cette étude montre que la plupart des céphalosporines peuvent être à l'origine d'effets indésirables neurologiques, que les facteurs de risque sont, outre un âge supérieur à 65 ans, une insuffisance rénale ou une atteinte neurologique préexistante. Les effets indésirables neurologiques les plus fréquents sont rapportés avec le céfépime, mais d'autres céphalosporines comme la ceftriaxone peuvent être en cause. Il faut donc savoir évoquer cette étiologie quelle que soit la céphalosporine et rappeler qu'avec les céphalosporines une adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine (selon Cockcroft) est indispensable, cet effet indésirable étant le plus souvent évitable !

Journal of the Neurological Sciences,
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.018>

De nouveaux risques liés au mésusage de la kétamine

L'usage de la kétamine, médicament anesthésique, a fortement augmenté en France comme dans d'autres pays depuis les dernières années. Cet antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique est un médicament ancien, commercialisé en tant qu'anesthésique général dissociatif mais souvent utilisé hors AMM. Si deux utilisations sont encadrées par des recommandations officielles : une de l'ANSM dans les douleurs rebelles en situation de soins palliatifs avancés et une par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation dans les douleurs post-opératoires, de nombreuses autres utilisations hors AMM (soins douloureux chez les non cancéreux, douleur chronique dont la fibromyalgie, dépression, troubles bipolaires...) ne font l'objet d'aucune recommandation officielle malgré les travaux de plus en plus nombreux. Les risques liés à la kétamine sont surveillés par le Réseau Français d'Addictovigilance depuis 1997, ce qui avait permis de mettre en avant des complications uro-néphrologiques. Des atteintes hépatiques graves dans le cadre d'utilisation hors AMM ont également été mises en évidence en 2017 par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Une alerte a ainsi été lancée par l'ANSM en juin 2017 sur le risque hépatique lié à la kétamine et une autre en novembre 2018 sur les risques urinaires et hépatiques. Dans les données publiées figurent le risque de cystite ulcéreuse, en particulier chez les utilisateurs récréatifs et plusieurs publications rapportent des complications vésicales uropathiques et néphrologiques graves en particulier de cystite interstitielle, de sténose urétrale bilatérale, de rétention urinaire chronique, d'hydronéphrose, d'insuffisance rénale et de nécrose papillaire. De surcroît, des études expérimentales chez l'animal ont bien souligné qu'il s'agissait d'une toxicité directe de la kétamine. A partir de 2009, ont été rapportées des complications biliaires et hépatiques graves (dilatation biliaire, kyste du cholédoque, cholangite sclérosante,...) chez des patients faisant un usage répété de kétamine. Dans l'enquête de pharmacovigilance, plus de 200 cas d'effets indésirables ont été rapportés avec la kétamine utilisée hors AMM, mais en dehors des situations d'abus, dont la moitié concernaient un contexte de douleur chronique. Il s'agissait fréquemment d'atteintes hépatiques dont certaines ont conduit à une transplantation chez des patients traités de façon répétée et/ou prolongée à posologie élevée pour des douleurs rebelles ou des soins douloureux. Pour mémoire, la kétamine a également un risque d'abus bien identifié et le nombre de consommateurs est en augmentation en France. Dans une enquête récente du Réseau d'Addictovigilance, 25 % des consommateurs ont un usage hebdomadaire ou quotidien et 8 % sont dépendants. Enfin, les données de vente montrent une augmentation croissante et linéaire depuis 2000 avec plus de 3 millions d'ampoules vendues en 2016, soit 17 fois plus qu'il y a 15 ans.

Ces données montrent que les modalités d'usage de la kétamine (prises répétées, itératives et/ou prolongées) ont fait émerger des risques graves très peu connus des professionnels de santé. De plus, la large utilisation hors AMM de la kétamine, dont le

potentiel d'abus est avéré, peut en outre exposer un grand nombre de patients au risque d'entrée dans l'addiction, a fortiori s'il s'agit de patients vulnérables. La sécurisation de l'utilisation de la kétamine semble donc urgente et l'ANSM a prévu de solliciter la HAS pour la mise en place de groupes de travail pluridisciplinaires avec les sociétés savantes concernées afin que soient formulées des recommandations de bonnes pratiques dans ses différents usages hors AMM. Pour mémoire, les préparations de kétamine ont été classées comme stupéfiants en 2017 en raison notamment du risque d'abus.

*Communication du Pr Joëlle Micallief
à la SFETD Lille, novembre 2018*

Asthme et anti TNF-alpha

Avec l'autorisation du CRPV Nord Pas de Calais
La survenue de réactions asthmatiques en rapport avec un traitement par anti-TNF alpha chez des patients qui n'ont pas d'antécédent personnel ou familial d'asthme est possible. La fréquence de survenue de cet effet varie selon les études entre 0,3 % et 1,7 % des patients traités (mais probablement sous-estimée). Dans la majorité des cas, les symptômes restent modérés et le traitement par anti-TNF alpha peut être poursuivi avec un corticostéroïde inhalé (recommandation de l'American Thoracic Society). Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu, mais une hypothèse serait l'implication de la balance lymphocytes T Helper 1/lymphocytes T helper 2. En effet, les anti-TNF alpha, en diminuant la production de cytokine th1, déséquilibrent la balance au profit de la cytokine th2, impliquée dans la survenue de l'asthme. Bien que cet effet semble être un effet de classe, signalons que la monographie française ne mentionne pas cet effet pour l'étaanercept alors qu'il est publié. Enfin, plusieurs patients ont présenté une réaction asthmatique avec certains anti-TNF alpha et pas avec d'autres. Ainsi, un autre anti-TNF alpha peut être essayé, en assurant bien sûr une surveillance médicale stricte.

*J Chest Dis Crit Care Med 2015;2:17-19 ;
Rheumatology 2005;44:1199-1200 ;
Thorax 2008;63:472-473*

Effets indésirables des contraceptifs

Une publication américaine a fait le point sur les effets indésirables déclarés à la FDA avec différents contraceptifs en comparant les déclarations de pharmacovigilance faites avec les différentes méthodes contraceptives entre 2015 et 2017. Le nombre total d'effets indésirables était de 3765 pour les contraceptifs oraux combinés, de 6179 pour les DIU au cuivre, de 7568 pour les contraceptifs oraux d'urgence, de 9933 avec l'implant d'étonogestrel et de 15 897 pour le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel. Parmi les 15 000 000 de femmes utilisatrices, 72 décès ont été rapportés et 1491 femmes ont été hospitalisées en raison de l'effet indésirable. Le taux de grossesse non programmée était le plus élevé avec les contraceptifs oraux combinés (en raison d'oubli) et le plus faible avec le DIU au lévonorgestrel. Les troubles psychiatriques étaient plus fréquents avec les contraceptifs hormonaux qu'avec le DIU au cuivre. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les DIU au cuivre étaient les expulsions et les migrations ; avec la contraception d'urgence, les anomalies des règles ; avec l'implant d'étonogestrel, les complications liées à la pose et à la migration ; avec le DIU au lévonorgestrel, les troubles psychiatriques et les migrations ; et avec les contraceptifs oraux combinés, les thromboses veineuses, les embolies pulmonaires et les troubles psychiatriques à type de dépression. D'autres études sont nécessaires pour estimer le plus précisément possible l'incidence en vie réelle des effets indésirables en fonction du type de contraception utilisée, afin d'informer au mieux les patientes au moment du choix de la contraception. Ceci permet de rappeler qu'aucune méthode contraceptive n'est dénuée d'effets indésirables.

ISMP QuarterWatch : 24 Jan 2018.

<http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2017Q2.pdf>

Vos déclarations au CRPV
MS Agier - AP Jonville-Bera

Des effets indésirables évitables Car un prescripteur averti en vaut deux !

Il s'agit d'une patiente âgée de 80 ans, traitée depuis 3 mois par Xarelto® pour une thrombose veineuse profonde. La survenue d'une embolie pulmonaire conduit à stopper le Xarelto® et à débuter un traitement par HBPM à dose curative. Au troisième jour, est débuté du Previscan®. Mais 4 heures après la prise du premier comprimé de Previscan® survient une éruption maculopapuleuse, prurigineuse et migratrice sur les jambes, les bras et le bas du dos. L'éruption est à distance des points d'injection de l'HBPM (ce qui n'est pas en faveur de son rôle), aucun autre médicament n'a été débuté et l'éruption ne fait pas suite à un repas, éliminant une allergie alimentaire. Devant l'étiologie médicamenteuse suspectée, le Previscan® est remplacé le lendemain par la Coumadine®, sans récurrence. Il s'agit donc d'une urticaire secondaire à la fluindione, pathologie certes peu grave, mais belle et bien évitable si le prescripteur avait suivi les recommandations récentes !

En effet, une enquête de pharmacovigilance, réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon, a permis de comparer le profil des effets indésirables immuno-allergiques rapportés en France avec la fluindione par rapport à la warfarine et l'acénocoumarol en termes de nature, de sévérité et d'incidence. Cette étude a confirmé que la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue de pathologies immuno-allergiques, rares mais souvent sévères, en particulier des atteintes rénales (néphropathies tubulo-interstitielles), des hépatites, des atteintes hématologiques (neutropénie, agranulocytose), des vascularites ou des atteintes cutanées à type

d'urticaire, mais aussi de DRESS syndrome (éruption cutanée fébrile, avec hyperéosinophilie et atteinte systémique) et de PEAG. Ces réactions immuno-allergiques surviennent habituellement au cours de 6 premiers mois de traitement. Leur évolution est généralement favorable après l'arrêt précoce de la fluindione et une corticothérapie. Cependant, l'enquête montre aussi qu'une altération de la fonction rénale peut persister chez certains patients évoluant vers une insuffisance rénale chronique. Ces séquelles sont généralement observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif de la fluindione.

Ces effets immuno-allergiques, spécifiques à la fluindione, ne sont pas rapportés avec les AVK de structure coumarinique (warfarine et acénocoumarol). Rappelons aussi que dans la plupart des grands essais cliniques d'efficacité validant les indications des AVK, c'est la warfarine, médicament de référence, qui a été utilisée alors que, curieusement, c'est un des AVK les moins utilisés en France (2,9% des malades traités par AVK dans une étude récente).

En 2017, aux vues des données disponibles, l'ANSM a estimé qu'en initiation de traitement les bénéfices de la fluindione ne contrebalancent pas ses risques.

Ainsi, depuis décembre 2018, **en raison d'un bénéfice-risque défavorable en cas de primo-prescription, les initiations de traitement par Prévican® ne sont plus autorisées.** Seul le renouvellement d'un traitement bien toléré depuis plusieurs mois chez les patients équilibrés est possible.

Et si c'était le médicament ?

Il s'agit d'une patiente de 90 ans, cholecystectomisée et hypertendue traitée au long cours par lansoprazole, lercanidipine, cholecalciférol, paracétamol et Spasfon®. Elle n'a pas de dyslipidémie et ne boit pas d'alcool. Pour une douleur à l'épaule, il lui est prescrit de l'Antarène codéiné® (ibuprofène + codéine). Quelques heures après la prise de 2 comprimés, elle se plaint d'une douleur abdominale aiguë, en barre, si intense qu'elle fait un malaise. Elle est amenée aux urgences, où l'examen clinique est sans particularité, mais la douleur persiste. L'échographie élimine une migration lithiasique, mais il existe une hyperlipasémie (à 25N) et le scanner met en évidence une pancréatite aiguë Balthazar A. L'évolution est rapidement favorable. Son médecin la revoit à distance et elle indique avoir repris de l'ibuprofène seul sans récurrence. En l'absence de cause retrouvée, une étiologie médicamenteuse est évoquée.

Le délai de survenue de la pancréatite est plus en faveur du rôle d'Antarène codéiné®, pris juste avant la douleur aiguë. Des pancréatites de mécanisme immunoallergique sont rapportées avec l'ibuprofène mais celui-ci ayant été repris sans récurrence son rôle peut, a priori, être exclu.

Avec la codéine, un syndrome douloureux abdominal aigu ou de type biliaire ou pancréatique, secondaire à un spasme du sphincter d'Oddi non dose-dépendant, est rapporté, et ce presque exclusivement chez les patients cholecystectomisés. En effet, après une cholécystectomie, environ 1 à 2 % des patients peuvent présenter un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi. Ce dysfonctionnement peut entraîner des douleurs abdominales, avec quelquefois une perturbation du bilan hépatique ou pancréatique. Les opiacés (codéine, morphine, fentanyl,...) agissent sur les fibres musculaires lisses et induisent des spasmes, qui en l'absence de vésicule biliaire entraînent une augmentation soudaine de la pression biliaire dans le cholédoque. Chez cette patiente, le spasme du sphincter d'Oddi a favorisé la survenue de la pancréatite.

Ainsi, chez les patients cholécystectomisés, il convient d'utiliser avec prudence les opiacés et d'avertir le patient qu'en cas de douleur épigastrique aiguë dans les heures suivant la prise, il faut arrêter le traitement et consulter. Cet effet étant transitoire, il ne se complique que rarement d'une pancréatite.

Synthèse

AP Jonville-Bera

Quels risques d'interactions avec les contraceptifs

Le risque d'interaction médicamenteuse avec les contraceptifs hormonaux doit être anticipé car il peut conduire à des grossesses non planifiées. Ces dernières sont fréquemment rapportées avec certains médicaments, comme les antiépileptiques (en particulier pris dans une autre indication), et avec certaines méthodes contraceptives, comme l'implant, pas toujours perçu comme une contraception hormonale. L'objectif de cette synthèse est de faire le point sur les médicaments et les aliments à risque d'interaction avec les contraceptifs. Les recommandations officielles établies par l'ANSM ont été prises en compte, complétées par une revue de la littérature.

La plupart des interactions qui conduisent à une diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux s'expliquent par l'induction enzymatique hépatique. Les données fondamentales sont en faveur d'une plus grande sensibilité de l'éthinyl estradiol (EE) ou de l'estradiol que des progestatifs à cette induction, ce qui explique certaines différences dans les conduites à tenir en fonction de la composition des contraceptifs hormonaux. Par ailleurs, certains inducteurs ne diminuent que la concentration en EE, d'autres que la concentration en progestatif et d'autres les deux, la diminution pouvant être d'importance variable pour un même médicament (par ex avec les antiépileptiques).

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive existe avec tous les contraceptifs hormonaux quelle que soit leur voie d'administration : orale, transdermique (patchs), sous-cutanée (implant), vaginale (anneau) ou systémique (injectable). Mais il dépend de la composition et de la concentration en EE (ou en estradiol) et en

progestatif : il est élevé avec les contraceptifs estroprogestatifs faiblement dosés et les microprogestatifs (voie orale ou implant) et plus faible avec les contraceptifs estroprogestatifs fortement dosés (50 microgrammes d'EE) et la médroxyprogestérone.

En cas d'instauration d'un médicament inducteur enzymatique tel que le millepertuis (sous forme de médicament ou non), certains antiépileptiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone ...), certains antituberculeux (rifampicine, rifabutine), certains antirétroviraux, le modafinil, le vémurafenib et le dabrafenib, le bosentan ou l'aprépitant,... chez une femme sous contraception hormonale, il est recommandé, si le traitement est court, d'instaurer une contraception additionnelle de type mécanique (méthode barrière) pendant toute la durée du traitement et le cycle suivant son arrêt et, si le traitement est long, de choisir une méthode contraceptive non hormonale. A contrario, quelques médicaments (étoricoxib, atorvastatine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, bocéprévir) peuvent augmenter les concentrations d'éthinyl estradiol et potentiellement le risque de complications (par ex thrombo-embolique). Beaucoup plus rarement, c'est le contraceptif hormonal qui va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament, par exemple, la lamotrigine. Il n'y a pas d'interaction cliniquement pertinente rapportée, à ce jour, entre les contraceptifs hormonaux et les aliments. En revanche, la consommation de millepertuis (ou St John's Wort), plante aux vertus antidépressives (y compris dans la phytothérapie et les compléments alimentaires) est contre indiquée car elle diminue l'efficacité de la contraception hormonale (induction enzymatique). Les médicaments inducteurs enzymatiques n'ont pas d'impact majeur sur l'efficacité des DIU avec progestatifs et une contraception par DIU ne contre-indique pas un traitement chronique ou ponctuel par AINS ou par glucocorticoïde.

Pour la contraception d'urgence, l'ulipristal acétate a des effets inhibiteurs sur le récepteur de la progestérone, il existe donc un risque de diminution de son efficacité en cas de prise ou de reprise d'un contraceptif hormonal moins de 5 jours après sa prise. Ainsi, si la prise ou la reprise d'une contraception hormonale est envisagée, il faut utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la prise de l'ulipristal ou choisir un autre contraceptif d'urgence (lévonorgestrel). Enfin, en cas de prise d'un médicament inducteur enzymatique dans le mois précédent, il est recommandé d'utiliser une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) et si ce n'est pas possible, de doubler la dose de lévonorgestrel.

Le risque d'interaction et de diminution de l'efficacité contraceptive inhérent à certains médicaments nécessite donc d'être connu des prescripteurs afin d'être pris en compte lors de la prescription de tout nouveau médicament, même pour une durée brève, chez une femme sous contraception hormonale (et ce quelle que soit sa voie d'administration).

Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):786-791

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

F. Beau-Salinas - C. Lengellé

ANSM - Octobre 2018

Rétinoïdes par voie cutanée : Contre-indication chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse

A la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des rétinoïdes en juin 2018 par l'EMA, l'ANSM informe que désormais, les rétinoïdes par voie cutanée utilisés dans le traitement de l'acné (trétinoïne, isotrétinoïne, adapalène) et du psoriasis en plaques (tazarotène) sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse, dans la mesure où un passage dans la circulation sanguine des rétinoïdes à travers la peau ne peut être totalement exclu, bien qu'il semble négligeable dans les conditions actuelles de traitement.

Rivaroxaban (Xarelto®) : Augmentation de la mortalité, des événements thromboemboliques et hémorragiques après remplacement valvulaire aortique percutané. (TAVI)

L'ANSM, en accord avec l'EMA : informe de l'arrêt prématuré d'une étude sur la base de résultats préliminaires montrant une augmentation de la mortalité toute cause, des événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients traités par rivaroxaban ; rappelle que le rivaroxaban n'est pas autorisé dans la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de

valve cardiaque prothétique, y compris les patients ayant bénéficié d'un TAVI, et qu'il ne doit pas être utilisé chez ces patients et que le traitement par rivaroxaban doit être arrêté chez les patients qui bénéficient d'un TAVI et être remplacé par un traitement conventionnel.

Syndrome de perfusion du propofol : 2 cas d'issue fatale,

rappels sur les risques et la conduite à tenir

Le syndrome de perfusion du propofol (anesthésique IV d'action rapide) est un effet rare.

L'ANSM en lien avec les sociétés savantes (SFAR, SRLF et GFRUP) souhaite rappeler que : - ce syndrome associe des troubles métaboliques et des défaillances d'organes et peut se manifester par : une acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, syndrome de Brugada, insuffisance cardiaque d'évolution rapide ne répondant généralement pas à un traitement par un agent inotrope, et exceptionnellement des lésions encéphaliques sévères ; - Il peut être observé au cours d'anesthésies de courte durée ; - Devant une dégradation hémodynamique ou la survenue d'une acidose métabolique (lactique), il est important d'évoquer ce syndrome et d'arrêter le propofol. L'évolution est favorable dans la majorité des cas en cas d'arrêt précoce du propofol ; - Les facteurs de risque identifiés à ce jour sont : le jeune âge (contre

indiqué chez < 16 ans pour la sédation continue en Unité de Soins Intensifs), une posologie > 4mg/kg/h, une administration prolongée (> 48 h), la diminution des apports en hydrates de carbone (jeûne périopératoire), la co-administration de metformine, la diminution de l'apport tissulaire en oxygène, la présence d'une lésion neurologique grave et/ou d'un sepsis, l'association à de fortes doses de vasoconstricteurs, de stéroïdes et/ou d'agents inotropes ; - Des mesures de surveillance peuvent être mises en place, notamment en cas de perfusion prolongée ou à forte posologie, telles que monitoring ECG, gaz du sang artériels avec dosage des lactates, dosage des CPK et des triglycérides.

Actilyse® (altéplase) : Extension d'indication chez l'adolescent à partir de 16 ans

L'altéplase utilisé pour le traitement fibrinolytique de la phase aiguë de l'AVC ischémique de l'adulte, est dorénavant indiquée chez l'adolescent de 16 ans et plus.

Ce traitement peut donc être envisagé chez l'adolescent de 16 ans et plus selon les recommandations officielles (i.e après avoir exclu les pathologies mimant l'AVC, confirmé la lésion thrombo-embolique ischémique par une technique d'imagerie appropriée, et évalué le bénéfice-risque individuel). Les modalités d'utilisation sont les mêmes que chez l'adulte.

Diamox® (acétazolamide) :

Contre-indication pendant la grossesse

Des cas de malformations concordantes avec celles observées chez l'animal (membres, œil) ainsi que des malformations cranio-maxillo-faciales et cardiaques sont rapportés après exposition au cours du premier trimestre de grossesse. Des anomalies hydro-électrolytiques (acidose métabolique, hypocalcémie et hypomagnésémie, déshydratation, hypophosphatémie), des anomalies du volume de liquide amniotique (hydroamnios ou oligoamnios voire anamnios) et des retards de croissance sont également rapportés chez le nouveau-né exposé pendant la grossesse. En conséquence, l'ANSM informe que: L'acétazolamide : - est désormais contre-indiqué au cours du 1er trimestre de la grossesse ; - ne doit pas être utilisé aux 2ème et 3ème trimestres, sauf en cas de nécessité absolue ; Les femmes en âge de procréer doivent être informées de ces risques et utiliser une contraception efficace dès l'initiation du traitement ; En cas d'exposition au cours de la grossesse, il conviendra de réaliser un suivi prénatal spécialisé orienté sur les malformations et une surveillance du volume du liquide amniotique ; En cas d'exposition en fin de grossesse, il conviendra de réaliser un bilan hydro-électrolytique chez le nouveau-né.

Ozurdex® (dexaméthasone) :

Recommandations suite à un défaut qualité

Ozurdex®, implant intravitréen avec applicateur de dexaméthasone fait l'objet d'un retrait de lots en raison de la présence possible d'une particule de silicone (300 µm) provenant du manchon de l'aiguille, et qui n'est pas dégradable.

Les complications possibles suite à l'injection d'une particule de silicone peuvent être : - Une obstruction de la vision par la particule : la présence de la particule mime ainsi une opacité vitrénne endogène (corps flottants) ; - Une inflammation intraoculaire chez les patients présentant une hypersensibilité, pour lesquels il est recommandé de suivre, à intervalles réguliers, au cours des examens de routine, la survenue potentielle d'une réaction inflammatoire intraoculaire ; - Des effets indésirables cornéens avec une possible migration de la particule dans la chambre antérieure chez les patients présentant un orifice entre les segments antérieur et postérieur de l'œil (i.e capsulectomie ou iridectomie).

En conséquence, l'ANSM recommande une surveillance clinique et une vigilance devant : - Une inflammation oculaire non contrôlée ou persistante ne correspondant pas à l'évolution de la maladie observée habituellement ; - La présence de corps flottants permanents et denses dans le champ de vision, persistants plus de 12 mois après la dernière administration et non attribués à la pathologie sous-jacente ; - Tout effet indésirable cornéen associé à la présence d'un corps étranger (300 µm) dans la chambre antérieure et ne se dégradant pas ; - toute augmentation de la pression intraoculaire chez les patients traités sans antécédent d'augmentation de la pression intraoculaire ; - La présence d'une particule bleue d'environ 300 µm à l'examen dans le vitré ou la chambre antérieure.

Acétate de cyprotérone et méningiome : IRM cérébrale systématique

L'ANSM complète aujourd'hui ses recommandations, qui sont désormais :

L'acétate de cyprotérone : - doit être utilisé uniquement dans les indications de l'AMM à la posologie minimale efficace ; - chaque prescription doit être réévaluée annuellement (indication et posologie) selon le rapport bénéfice/risque et l'évolution des symptômes ; - Ne doit pas être prescrit dans l'acné, la séborrhée ou l'hirsutisme modéré, ni de façon prolongée et à forte dose ; - n'est pas recommandé chez l'enfant et la femme ménopausée.

Une IRM cérébrale : - Doit être réalisée en début de traitement pour tous les patients (femmes et hommes) ; - Sera renouvelée à 5 ans puis, si elle est normale, tous les 2 ans si le traitement est poursuivi.

- Les médecins doivent contacter leurs patients actuellement traités pour réévaluer la nécessité du traitement et si elle l'est, envisager une IRM ; - Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de découverte de méningiome. Un avis neurochirurgical est alors recommandé (les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice est souvent possible et devra être discutée avec le neurochirurgien) ; - Chez les patients ayant arrêté le traitement, une IRM n'est pas nécessaire en l'absence de signe clinique.

Diclofénac (Voltarène® et génériques) : Risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire des AINS est bien connu et a fait l'objet de plusieurs évaluations européennes

(2005, 2006 et 2012), et d'une revue approfondie de la tolérance cardiovasculaire par le PRAC. Ceci avait conduit au maintien du rapport bénéfique / risque favorable du diclofénac dans les indications de l'AMM, à l'ajout d'une nouvelle contre-indication chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ainsi qu'à des règles de bon usage (évaluation du risque cardiovasculaire, dose efficace et durée de traitement les plus faibles possibles).

Une nouvelle étude danoise confirme le risque plus élevé d'événements cardiovasculaires avec le diclofénac, même à faible dose et pour une durée d'utilisation limitée (30 jours) en comparaison aux autres traitements (paracétamol, ibuprofène, naproxène). Ceci conduit les auteurs à préconiser le diclofénac en traitement de seconde intention.

En conséquence, l'ANSM rappelle aux prescripteurs, l'importance de respecter l'AMM des médicaments contenant du diclofénac, notamment les contre-indications et les mises en garde et aux patients de ne pas utiliser de médicaments contenant du diclofénac, en dehors de toute prescription médicale.

Vaccins anti grippaux chez les enfants : risque de confusion entre InfluvacTetra® (adultes) et Influvac® (enfants et adultes)

L'ANSM a eu connaissance d'erreurs de délivrance et d'injection du vaccin Influvac Tetra® à des enfants de moins de 18 ans alors que ce vaccin n'est pas indiqué pour cette tranche d'âge. Ces erreurs n'ont pas entraîné de conséquence pour la santé des patients.

Si par erreur, le vaccin Influvac Tetra® est administré à un enfant de moins de 18 ans, il n'y a pas lieu de mettre en place une surveillance médicale particulière. Ce vaccin diffère du vaccin Influvac® uniquement par l'ajout d'une souche de virus B (souche qui est également présente dans les autres vaccins tétravalents) et devrait disposer d'une indication chez l'enfant à partir de 3 ans très prochainement.

L'ANSM rappelle que seuls les vaccins tétravalents VaxigripTetra® et Fluarix Tetra® ou le vaccin trivalent Influvac® sont indiqués chez l'enfant entre 6 mois et 17 ans.

Antipsychotiques :

Suivi cardio métabolique (rappel)

Un traitement par antipsychotiques peut être à l'origine d'une prise de poids et de troubles métaboliques tels que diabète et/ou dyslipidémie.

Dans le cadre d'une collaboration étroite entre psychiatre et médecin généraliste, il est recommandé : - Avant le traitement, de rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitement en cours, hygiène de vie), pratiquer des bilans cliniques et biologiques (indice de masse corporelle, périmètre ombilical, pression artérielle, glycémie, cholestérol et triglycérides), informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids) ; - Pendant le traitement, d'effectuer une surveillance étroite du poids, de la glycémie, de la pression artérielle et du bilan lipidique, selon des modalités dépendant des facteurs de risque, des signes cliniques apparaissant

pendant le traitement et du traitement antipsychotique instauré ; - En cas d'anomalie détectée pendant le traitement, de rappeler au patient les règles hygiéno-diététiques, de définir la prise en charge thérapeutique avec le médecin traitant et le psychiatre, prise en charge qui peut dans certains cas amener à orienter le patient vers un spécialiste.

Sildénafil (Revatio®, Viagra® et génériques) : Ne pas utiliser pour traiter le retard de croissance intra-utérin.

Un essai clinique du groupe d'études STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction), visant à étudier l'effet du sildénafil dans le traitement du retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été interrompu prématurément en raison d'un nombre plus important de cas d'hypertension pulmonaire du nouveau-né (HTPN) et d'une augmentation de la mortalité néonatale observée dans le bras sildénafil de l'étude comparativement au groupe placebo.

ANSM - Novembre 2018

Fluoroquinolones : Risque d'anévrisme et de dissection aortiques

Les données récentes d'études épidémiologiques rapportent un risque environ 2 fois plus élevé de survenue d'anévrisme et de dissection aortiques chez les patients traités par une fluoroquinolone par voie systémique, par rapport aux patients non traités ou traités par un autre antibiotique ; les sujets âgés présentant un risque encore plus élevé. De plus, une étude chez la souris a également mis en évidence une augmentation de la susceptibilité à la dissection et à la rupture aortiques avec la ciprofloxacine.

En conséquence, l'ANSM informe que dorénavant : - Chez les patients présentant un risque d'anévrisme et de dissection aortiques (préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Horton, maladie de Behçet, hypertension artérielle et athérosclérose, antécédents familiaux d'anévrisme) les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfique/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques ; - Les patients doivent être informés du risque d'anévrisme et de dissection aortiques, et de la nécessité d'une prise en charge immédiate par un médecin au sein d'un service d'urgence en cas d'apparition brutale d'une douleur intense abdominale, thoracique ou dorsale.

Kétamine : Risque d'atteintes rénales, vésicales, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisation prolongée ou à dose élevée

Lors d'utilisation prolongée ou répétée de kétamine, en particulier dans des indications hors AMM, ou en cas d'abus ou de mésusage, sont rapportés : - Des atteintes rénales et vésicales, à type d'hématurie, de dysurie, d'insuffisance rénale aiguë, de cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) et d'hydronéphrose, quelques fois irréversibles ; - Des hépatites, souvent cholestatiques (à type de cholangite) parfois sévères et pouvant nécessiter

une transplantation hépatique. L'arrêt de la kétamine doit être envisagé en cas de perturbation du bilan hépatique ; - Des atteintes endocriniennes : augmentation de la cortisolémie ou de la prolactinémie. Un suivi biologique peut-être nécessaire.

Il est rappelé, en particulier en cas d'utilisation prolongée ou répétée en situation palliative avancée, de : - Respecter la posologie préconisée pour chaque indication ; - Surveiller le bilan hépatique de façon rapprochée ; - Surveiller la cytologie urinaire et la fonction rénale de façon rapprochée, une hématurie constituant un symptôme d'appel pour le dépistage d'une atteinte du tractus urinaire ou d'un abus de kétamine.

Hydrochlorothiazide :

Risque de cancer de la peau non-mélanome

Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes, conduites à partir des bases de données danoises, ont mis en évidence une association dose-dépendante entre l'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) et le risque de carcinome basocellulaire (CBC) et de carcinome épidermoïde (CE). Le risque apparaît pour une dose cumulée de 50 000 mg (soit 12.5 mg d'HCTZ pendant 11 ans). Une autre étude a également mis en évidence une association possible entre le cancer de la lèvre et l'exposition à l'HCTZ avec une relation dose-effet cumulative. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible.

En conséquence, l'ANSM informe donc que : - pour réduire le risque de cancer de la peau, il est conseillé aux patients traités de limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et d'avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire ; - l'utilisation d'HCTZ doit aussi être réexaminée avec attention chez les patients présentant un antécédent de cancer de la peau ; - les patients traités par HCTZ seul ou en association doivent être informés de ces risques et de la nécessité de vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante et de signaler toute lésion cutanée suspecte ; - les lésions cutanées suspectes doivent être signalées au médecin.

Valsartan : Nouveau retrait de lots et nouvelles recommandations de prescription

La présence possible d'une nouvelle impureté, la NDEA (N-nitrosodiéthylamine), a été identifiée dans certaines spécialités de valsartan. Ainsi Valsartan Mylan Pharma® et Teva®, Valsartan /Hydrochlorothiazide Mylan Pharma® et Teva® et Amlodipine/Valsartan Teva® font l'objet d'un rappel de lot.

Risques liés à l'utilisation des préparations coliques

Elles sont classées en macrogols ou polyéthylène glycol (PEG) (laxatifs osmotiques), phosphatés (laxatifs osmotiques), sulfatés (laxatifs osmotiques, certains étant également stimulants), antracéniques à base de séné (laxatifs stimulants).

A la suite d'une enquête de pharmacovigilance sur ces préparations, l'ANSM souhaite rappeler : - Que

les préparations coliques ne sont pas indiquées dans le traitement de la constipation (excepté Normacol® lavement) ; - Les risques liés à leur utilisation, en particulier les risques de manifestations allergiques (choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire) ; troubles hydro-électrolytiques, pouvant être compliqués de décompensation cardiaque avec œdème aigu du poumon, troubles du rythme, troubles neurologiques (convulsions) ; effets indésirables rénaux pour les préparations phosphatées et sulfatées (dont quelques cas d'insuffisance rénale irréversible) ; - Les populations à risque sont les patients âgés, porteurs d'une pathologie cardio-respiratoire ou d'une insuffisance rénale et ceux à risque de troubles hydro-électrolytiques (traitement diurétique). Pour rappel, toutes les préparations coliques sont contre-indiquées en cas de déshydratation ou d'insuffisance cardiaque sévère et les préparations coliques phosphatées et sulfatées sont en outre contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère ; - Que les modalités d'administration sont spécifiques à chaque spécialité et qu'il est important de respecter les conseils d'hydratation et, le cas échéant, le délai préconisé entre la dernière ingestion de liquide et le début de l'anesthésie générale.

De plus, toutes les préparations coliques administrées par voie orale sont dorénavant soumises à prescription médicale, compte-tenu de leurs indications, de leur profil d'effets indésirables ainsi que du risque de mésusage.

ANSM - Décembre 2018

Préviscan® (fluidione) : Prescription restreinte aux renouvellements

Avec la fluindione sont rapportés des effets indésirables immuno-allergiques graves (DRESS syndromes, PEAG, hépatites, neutropénies, vascularites et néphropathies tubulo-interstitielles) surtout pendant les 6 premiers mois de traitement. Depuis juin 2017 la prescription d'un dérivé coumarinique était à privilégier lors de l'initiation d'un AVK. L'ANSM, informe que désormais l'initiation de traitement par Préviscan® n'est plus autorisée. La prescription de Préviscan® est limitée au renouvellement chez les patients équilibrés.

Antivitamine K (AVK) :

Contre-indication pendant la grossesse

Par ailleurs, l'exposition à un AVK pendant la grossesse entraîne un risque accru d'avortement spontané, de mortalité fœtale et de malformation congénitale majeure ; entre 6 et 9 SA, une embryopathie aux AVK (hypoplasie nasale et chondrodysplasie ponctuée) (4 à 7 % des cas) ; au-delà 9 SA, des anomalies du système nerveux central et des yeux (1 à 2%), notamment si le traitement est poursuivi au 2ème et 3ème trimestre et une augmentation du risque d'hémorragie fœtale et/ou néonatale.

L'ANSM, informe que désormais : les AVK* sont contre-indiqués pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal à l'exception de situations exceptionnelles (prothèse valvulaire cardiaque mécanique). En cas de poursuite pendant la grossesse, la patiente doit être

informée des risques pour le fœtus et orientée vers un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. En raison du risque hémorragique du per-partum, la substitution par héparine s'impose à partir de la 36^{ème} SA ; Les femmes en âge de procréer traitées par un AVK doivent recevoir une information sur les risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, sur la mise en place d'une contraception efficace pendant le traitement et sur l'anticipation du projet de la grossesse pour adapter le traitement.

Phosphoneuros® : Recommandations de bon usage pour éviter une erreur médicamenteuse

Des erreurs médicamenteuses sont survenues chez des nouveau-nés, ayant conduit à des surdosages parfois graves voire d'évolution fatale. Ces erreurs étaient secondaires à une posologie et un mode d'administration différents des recommandations du RCP de Phosphoneuros®.

Désormais, les doses de Phosphoneuros® sont exprimées en phosphore-élément (mg/kg/j) et en gouttes (nombre de gouttes/kg/j) calculées à partir de l'âge puis du poids du patient ; la pipette doseuse présente désormais des graduations plus fines pour un dosage plus précis, notamment chez le nouveau-né et le nourrisson.

L'ANSM invite :

- Les prescripteurs à indiquer sur l'ordonnance l'âge et le poids du patient ; à rédiger la posologie en nombre de gouttes/kg/prise (avec le nombre de gouttes/prise) et en nombre de prises.
- Les pharmaciens à s'assurer que la posologie prescrite est exprimée en mg/kg/j et en gouttes/kg/j. Dans le cas contraire, de contacter le médecin pour qu'il modifie la prescription ; ne pas délivrer des présentations différentes (pipette doseuse modifiée ou non) pour ne même dispensation ; indiquer la posologie à administrer sur le conditionnement (nombre de gouttes/prise et fréquence des prises) ; s'assurer de la bonne compréhension des modalités d'utilisation de la pipette doseuse modifiée par le patient ou ses proches.

Nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines)	30 mg/kg/j de phosphore-élément, soit environ 4 gouttes/kg/j fractionnées en 4 prises
Nourrissons (jusqu'à 1 an)	55-70 mg/kg/j de phosphore-élément soit environ 7 à 9 gouttes/kg/j fractionnées en 4 prises
Enfants de 1 à 10 ans	45-60 mg/kg/j de phosphore-élément soit environ 6 à 8 gouttes/kg/j fractionnées en 3 prises
Enfants de 10 à 15 ans	35-50 mg/kg/j de phosphore-élément soit environ 4 à 6 gouttes/kg/j fractionnées en 3 prises
Adultes et enfants à partir de 15 ans	1200-1600 mg/j de phosphore-élément soit environ 150-200 gouttes/j fractionnées en 2 ou 3 prises

Fluoropyrimidines (5 FU et capécitabine) : Recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Chez les patients qui présentent un déficit enzymatique en DPD partiel ou total, des cas de toxicité sévère secondaires à la surexposition en fluoropyrimidine sont rapportés, d'évolution parfois fatale.

L'ANSM avait en février 2018 recommandé, dans l'attente d'une position consensuelle européenne, le dépistage d'un déficit en DPD avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidine.

L'uracile est une molécule présente dans l'organisme, naturellement dégradée par la DPD. Sa concentration est plus élevée en cas de déficit en DPD partiel ou complet.

L'ANSM informe aujourd'hui que l'INCa (Institut National du Cancer) et la HAS (Haute autorité de Santé) - recommandent la mesure de l'uracilémie avant l'instauration du traitement pour détecter un déficit en DPD. ; préconisent des conditions strictes de circuit du prélèvement sanguin (impératives pour la fiabilité des résultats).

Pour toute question sur les modalités du dosage, vous pouvez contacter le Dr Chantal Barin, Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, hôpital Bretonneau, CHRU Tours (02-47-47-80-60)

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Recommandations d'utilisation

L'ANSM fait part d'une étude dont les résultats mettent en évidence une utilisation très importante des IPP en France qui ne semble pas toujours en adéquation avec les recommandations. En particulier, les IPP sont très souvent initiés en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients ne présentant pas de facteur de risque justifiant une protection gastrique systématique.

L'ANSM rappelle qu'à ce jour, l'intérêt de la prévention des lésions gastroduodénales en cas de prise d'AINS, chez l'adulte, n'est établi qu'en présence des facteurs de risque suivants : âge > 65 ans, antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes. Elle précise qu'il est important de ne pas banaliser l'utilisation des IPP, dont l'utilisation au long cours n'est pas sans risque.

Lotion anti-poux Prioderm® (malathion) : Arrêt de commercialisation suite au renforcement des conditions de prescription

En raison de cas rares de céphalées, nausées, vomissements voire, très rarement, de convulsions chez l'enfant après utilisation de cette lotion qui contient du malathion et du terpéol, l'ANSM a décidé de restreindre l'utilisation de Prioderm® en imposant une prescription médicale pour sa délivrance et en ajoutant de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi.

ANSM - Janvier 2019

Rétinoïdes : Nouvelles informations sur le risque tératogène et de troubles psychiatriques

Les rétinoïdes per os en dermatologie et en cancérologie (acitrétine, alitrétinoïne, isotrétinoïne, trétinoïne, bexarotène) sont hautement tératogènes. Des troubles psychiatriques sont également rapportés. Pour résumer les données actuelles :

- Rétinoïdes oraux : contre-indiqués pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer en raison de leurs effets tératogènes

- Respect obligatoire du Programme de prévention des grossesses : - contraception efficace au moins 1 mois avant, pendant, et 1 mois après l'arrêt du traitement ; - test de grossesse avant le traitement, chaque mois pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt (pour acitrétine : contraception au moins 3 ans et test de grossesse tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans après l'arrêt) ; - arrêt immédiat du rétinoïde et consultation médicale en urgence en cas de suspicion de grossesse

- Des troubles psychiatriques (dépression, aggravation de dépression, idées suicidaires, sd psychotique, anxiété ou troubles de l'humeur) sont rapportés : - une attention particulière est nécessaire avant leur prescription en cas d'antécédent psychiatrique ; - informer les patients (voire leur entourage) du risque et de la nécessité de consulter leur médecin en cas de changement de l'humeur et/ou du comportement ; - surveiller tous les patients pour détecter tout signe de dépression et si nécessaire, stopper le rétinoïde et éventuellement instaurer un traitement.

Rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, trétinoïne, tazarotène) : contre-indiqués par précaution chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse (cas de malformations après application en grande quantité).

Aubagio® (térfunomide) : Rappel de la contre-indication pendant la grossesse

Le térfunomide indiqué chez l'adulte pour le traitement des SEP de formes rémittentes, est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace en raison des effets tératogènes et embryotoxiques chez l'animal.

Suite à une étude française, l'ANSM rappelle que dans la mesure où le térfunomide est contre-indiqué pendant la grossesse :

- la contraception efficace doit être poursuivie chez les femmes en âge de procréer tant que la concentration plasmatique en térfunomide reste supérieure à 0,02 mg/l,
- en cas de désir de grossesse ou de grossesse non planifiée, il faut : - arrêter le térfunomide ; - débiter le plus rapidement possible une procédure d'élimination accélérée (8 g de colestyramine 3 fois/j pendant 11 jours ou 4 g de colestyramine 3/j pendant 11 jours en cas de problème de tolérance ou 50 g de poudre de charbon actif per os 2/j pendant 11 jours) pour diminuer le plus rapidement possible la concentration plasmatique en térfunomide. En effet, en l'absence de procédure d'élimination accélérée, le térfunomide peut persister entre 8 mois et 2 ans dans l'organisme ; - utiliser le cas échéant pendant la procédure d'élimination, un autre moyen de contraception dans la mesure où l'efficacité des contraceptifs oraux peut être diminuée (diminution de leur absorption par la colestyramine et le charbon) ; - vérifier la concentration plasmatique à l'aide de 2 dosages réalisés à au moins 14 jours d'intervalle et prévoir le cas échéant un mois et demi entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0.02 mg / l et la date de fécondation.

ANSM - Février 2019

Pneumorel® (fenspiride) : AMM suspendue en raison du risque de troubles du rythme

Des cas de troubles du rythme cardiaque au cours du traitement par fenspiride ont conduit à la réalisation d'études expérimentales complémentaires qui ont montré que le fenspiride a le potentiel d'allonger l'intervalle QT.

Les laboratoires Servier, en accord avec l'ANSM, informent que : - l'ANSM a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des

médicaments à base de fenspiride à partir du 08 février 2019, au vu de ces données et considérant que le fenspiride est utilisé dans le traitement des signes fonctionnels respiratoires d'affections respiratoires bénignes pour lesquels il existe des alternatives thérapeutiques ; - un rappel de lot a été mis en œuvre à cette date ; - les professionnels de santé ne doivent plus prescrire ou délivrer ces médicaments ; - les patients doivent arrêter leur traitement et le rapporter en pharmacie.

Propecia®, Chibro-Proscar® et génériques (finastéride) : Rappel sur les risques psychiatrique et de la fonction sexuelle

Des troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, anxiété, humeur dépressive et plus rarement pensées suicidaires) et de la fonction sexuelle (diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation) sont rapportés avec le finastéride en cours de traitement, et peuvent persister dans certains cas, malgré l'arrêt du traitement.

En conséquence, l'ANSM rappelle : - qu'il convient de discuter avec le patient du rapport bénéfice/risque du finastéride pour le traitement de l'alopecie androgénique ; - que les patients doivent être informés du risque de survenue des effets indésirables psychiatriques et de la fonction sexuelle ; - qu'en cas de survenue de troubles psychiatriques, les patients traités pour : - *alopecie androgénique*, doivent arrêter leur traitement puis consulter leur médecin ; - *hypertrophie bénigne de la prostate*, doivent consulter rapidement leur médecin avant tout arrêt.

Médicaments contenant du carbimazole ou du thiamazole (méthimazole) : Risque malformatif en cas de prise pendant la grossesse et risque de pancréatite aiguë

L'ANSM attire l'attention sur deux risques liés à ces traitements :

- Risque de pancréatite aiguë

Leur survenue nécessite l'arrêt du traitement, immédiat et définitif (en raison d'un risque de récurrence en cas de réadministration, avec un délai d'apparition plus court).

- Risque malformatif et recommandations renforcées de contraception

Il existe un risque de malformations congénitales en cas d'administration de carbimazole/thiamazole pendant la grossesse, en particulier les 2 premiers mois : malformations crânio-faciales (atrésie des choanes, dysmorphie faciale), cardiaques (communication inter-ventriculaire) digestives (atrésie de l'œsophage, anomalie du canal omphalo-mésentérique, exomphalocèle), aplasie cutanée (du crâne).

Par conséquent : - Une contraception efficace pendant le traitement par carbimazole/thiamazole doit être utilisée par les femmes en âge de procréer ; - L'administration de carbimazole/thiamazole pendant la grossesse ne doit-être envisagée qu'après évaluation rigoureuse au cas par cas du rapport bénéfice/risque et uniquement à la plus petite posologie efficace possible, sans ajout d'hormone thyroïdienne ; - En cas d'administration de carbimazole/thiamazole pendant la grossesse,

une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né doit-être mise en place.

Méningiomes rapportés avec chlormadinone (Lutéran® et génériques) et nomégestrol (Lutényl® et génériques)

Des cas de méningiome sont rapportés avec l'acétate de chlormadinone et l'acétate de nomégestrol à dose thérapeutique.

Dans l'attente, la chlormadinone et le nomégestrol : • Sont contre-indiqués en cas de méningiome ou d'antécédent ; • Si un méningiome est diagnostiqué au cours du traitement, ce dernier devra être arrêté immédiatement et définitivement et la conduite à tenir devra être discutée avec un neurochirurgien ; • Pour toute prescription (nouvelle ou renouvellement), les professionnels de santé devront : - Informer les patientes de l'existence du risque de méningiome ; - (Ré)-évaluer le bénéfice/risque pour chaque patiente en tenant compte du risque de méningiome ; - Vérifier l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome connu ; - Prescrire dans le respect des indications autorisées par l'AMM, à la dose la plus faible possible pour la durée la plus courte possible.

NB : on ne sait à ce stade si ces méningiomes régressent ou se stabilisent après arrêt du traitement, comme c'est le cas avec l'ac de cyprotérone, permettant souvent une approche conservatrice.

Veyvondi® (vonicoq alfa, facteur von Willebrand humain recombinant) : Risque d'erreur

Depuis le 7 janvier 2019, Veyvondi® remplace la spécialité importée Vonvendi® (ATU de cohorte).

Sur chaque boîte de Veyvondi® figure un dosage nominal (dosage théorique, égal à la valeur centrale de l'intervalle des limites de dosage autorisées) et un dosage réel (valeur exacte titrée dans le lot concerné, comprise dans l'intervalle des limites de dosage autorisées).

En raison du risque d'erreur, l'ANSM et la firme mettent en garde :

Pour calculer le nombre de flacons requis pour chaque administration - le dosage réel devra être utilisé en cas d'injections répétées (accident hémorragique majeur, chirurgie avec risque de saignement majeur, ...); - le dosage nominal devra être utilisé dans les autres situations cliniques.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS 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 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 02/10/2018 et le 28/02/2019 sont les suivants (liste non exhaustive, 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 :

- **Crysvita®** (burosumab) : est indiqué pour le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.
- **Kymriah®** 1,2x10⁶ – 6x10⁸ cellules, dispersion pour perfusion (tisagenlecleucel) : thérapie

anticancéreuse immunocellulaire autologue est indiquée pour le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

- **Yescarta®** 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion (axicabtagene ciloleucel) : est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

Extension d'indication :

- **Opdivo®** (nivolumab) : est maintenant indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Alofisel®** (darvadstrocel) : est une thérapie cellulaire indiquée pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie.
- **Amglidia®** suspension buvable (glibenclamide) : est indiqué pour traiter le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

- **Kymriah®** 1,2 x 10⁶ - 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion (tisagenlecleucel) : est indiqué pour le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
- **Lamzede®** (velmanase alfa) : forme recombinante de l'alpha-mannosidase, est un traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.
- **Orkambi®** (lumacaftor / ivacaftor) : est indiqué pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Abenox®** (énoxaparine sodique) : médicament biosimilaire de Lovénox®.
- **Axumin®** (fluciclovine (18F)) : radiopharmaceutique à usage diagnostique indiqué pour l'imagerie par tomographie par émission de positons pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une réascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA après un traitement à visée curative de première ligne.
- **Dexliq®** (dexaméthasone) : solution buvable de dexaméthasone.
- **Enoxaparine Becat®** (énoxaparine sodique) : médicament biosimilaire de Lovénox®.
- **Galliad®** (générateur de Gallium 68) : l'éluat du générateur de radionucléides (solution de chlorure de gallium (68Ga)) est indiqué pour le radiomarquage in vitro de divers kits de préparation radiopharmaceutique développés et autorisés pour le radiomarquage avec une telle solution à utiliser pour l'imagerie par tomographie par émission de positons.
- **Hulio®** (adalimumab) : quatrième biosimilaire d'Humira®.
- **Hyrimoz®** (adalimumab) : troisième biosimilaire d'Humira®.
- **Insuline Lispro®** (insuline lispro) : biosimilaire d'Humalog.
- **Lymphoseek®** (tilmanocept) : radiopharmaceutique à usage diagnostique indiqué pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, d'un mélanome ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale.
- **Movymia®** (tériparatide) : premier biosimilaire de Forsteo®.
- **Natpar®** (hormone parathyroïdienne recombinante) : traitement adjuvant des patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.
- **Ocrevus®** (ocrelizumab) : traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

- **Ogivri®** (trastuzumab) : biosimilaire IV d'Herceptin®.
- **Ongentys®** (opicapone) : en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations.
- **Ozempic®** (semaglutide) : traitement des patients adultes atteints du diabète de type 2 insuffisamment contrôlés en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, soit en monothérapie (utilisation impossible de la metformine), soit en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide.
- **Pelgraz®** (pegfilgrastim) : biosimilaire de Neulasta®.
- **Pelmeg®** (pegfilgrastim) : biosimilaire de Neulasta®.
- **Rapibloc®** (landiodol) : nouveau bêtabloquant cardio-sélectif, par voie IV pour le traitement des tachycardies supraventriculaires, en période péri et postopératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.
- **Ravicti®** (phénylbutyrate de glycérol) : traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques à partir de 2 mois atteints de troubles du cycle de l'urée, impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I, ornithine carbamoyltransférase, argininosuccinate synthétase, argininosuccinate lyase, arginase I et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés.
- **Reagila®** (cariprazine) : traitement de la schizophrénie chez les adultes.
- **Samsca®** (tolvaptan) : traitement de 2^e intention des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
- **Sialanar®** (bromure de glycopyrronium) : traitement symptomatique de 2^e intention de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques.
- **Tremfya®** (guselkumab) : traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique défini par un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- **Verzenio** (abémaciclib) : traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les femmes avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs HER2 négatifs sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital, - en association à un inhibiteur de l'aromatase létrozole ou anastrozole en première ligne métastatique c'est-

à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ; - en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.

- **Veyvondi®** (vonico alfa (facteur von Willebrand recombinant humain) : traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et traitement préventif des saignements d'origine chirurgicale, des adultes atteints de la maladie de von Willebrand.
- **Xermelo®** (télotristat (éthyle)) : traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par somatostatine.
- **Zessly®** (infiximab) : quatrième médicament biosimilaire de Remicade®.
- **Ziextenzo®** (pegfilgrastim) : biosimilaire de Neulasta®.

Extension d'indication :

- **Acarizax 12 SQ-HDM®** (Extrait allergénique standardisé d'acariens Dermatophagoides pteronyssinus et Dermatophagoides farinae) est maintenant indiqué chez adolescents (âgés de 12 à 17 ans) sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.
- **Fraxiparine®** (nadroparine calcique) : est maintenant indiquée pour le traitement prophylactique des troubles thromboemboliques du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë et dont le risque thromboembolique veineux est augmenté.
- **Granions de zinc®** (gluconate de zinc) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'acrodermatite entéropathique.
- **Ruconest®** (conestat alpha) : est maintenant indiqué pour le traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adolescents présentant un angioedème héréditaire du à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.
- **Tresiba®** (insuline dégludec) : est maintenant indiqué pour le traitement du diabète de l'enfant à partir d'1 an.
- **Truvada®** (emtricitabine, ténofovir disoproxil) : est maintenant indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adolescents à partir de 15 ans, et en complément d'une stratégie globale de prévention.
- **Vimpat®** (lacosamide) : est maintenant indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.
- **Roactemra®** (tocilizumab) : est maintenant indiqué pour le traitement du syndrome de relargage

de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 2 ans.

- **Xarelto®** (rivaroxaban) : est maintenant indiqué pour le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives.
- **Xeljanz®** (tofacitinib) : est maintenant indiqué en association au MTX pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.
- **Zebinix®** (acétate d'eslicarbazépine) : est maintenant indiqué en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Alofisel®** (darvadstrocel) : traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie.
- **Bavencio®** (avélumab) : en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique de l'adulte.
- **Bydureon®** (exénatide) : en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.
- **Crystiva®** (burosumab) : traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse de forme sévère non réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère non compliquée.
- **Fotivda®** (tivozanib) : traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine.
- **Imodium®** (lopéramide chlorhydrate) : traitement des diarrhées aiguës chez l'enfant âgé de plus de 2 ans
- **Ikervis®** (ciclosporine) : traitement des patients avec une kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire en dehors des cas associés à un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- **Mavenclad®** (cladribine) : traitement des adultes atteints de formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie.
- **Methergin®** (maléate de méthylergométrine) : pour la prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale: hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage, subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant.
- **Naftilux®** (naftidrofuryl) : traitement symptomatique de la claudication intermittente des

artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs de stade 2.

- **Neuraceq®** (florbétaben (18F)) : pour la TEP de la densité des plaques séniles β amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de troubles cognitifs.
- **Ozempic®** (semaglutide) chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie ; en bithérapie avec un sulfamide ou l'insuline basale, en trithérapie avec la metformine et une insuline basale un analogue du GLP-1
- **Skiacol®** (cyclopentolate) : chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus dans la mydriase avant les mesures de réfraction, le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilation préopératoire pour cataracte, photocoagulation.
- **Simponi®** (golimumab) : en association avec le MTX, pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants pesant au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.
- **Tarceva®** (erlotinib) : le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.
- **Tremfya®** (guselkumab) : pour le traitement des de psoriasis différent du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- **Verzenio®** (abémaciclib) : est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et HER2 négatifs, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital, - en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane ; - en association au fulvestrant en première ligne métastatique soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante, - et quelle que soit l'association (létrozole, anastrozole ou fulvestrant) chez les femmes non ménopausées, ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- **Vesicare®** (solifénacine (succinate)) : traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant.

- **Zalmoxis®** 5-20 × 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion (lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain (Δ LNGBF) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2) : traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Diprosalic®** (bétaméthasone, acide salicylique) : a dorénavant un SMR important dans les dermatoses corticosensibles à composante très kératosique ou squameuse.
- **Elsep®** (mitoxantrone) : a dorénavant une ASMR V pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement.
- **Nanocoll®** (nanocolloïdes d'albumine humaine) (radiopharmaceutiques à usage diagnostique, nanocolloïdes) : détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve).
- **Nivelar®** (noréthandrolone) : a dorénavant un SMR modéré dans le traitement des aplasies médullaires.
- **Prolia®** (denosumab) : a dorénavant une ASMR V dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures.
- **Skiacol®** (cyclopentolate) : a dorénavant un SMR important chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction
- **Tysabri®** (natalizumab) : a dorénavant une ASMR IV en monothérapie pour le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

Prenez note : le jeudi 20 juin 2019

**Nous organisons à Tours la 1ère journée d'échanges
des correspondants locaux de Pharmacovigilance en Centre-Val-de-Loire**

Rapport d'activité 2018

En 2018, le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire a pris en charge **2603 dossiers** répartis en :

- **1219 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** documentées, analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- **706 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux** ou conseils thérapeutiques.
- **140 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluation du risque après **exposition fœtale** à un médicament.
- **165 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **373 questions** sur les médicaments ou leur utilisation.

Déclaration d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **1219 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre-et-Loire (49,5%), du Loiret (24,5%), du Loir-et-Cher (8,7%), du Cher (5,5%), de l'Indre (5,8 %) et de l'Eure-et-Loir (5,5 %).

Le CHRU de Tours est à l'origine de 418 (34%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (28%) (dont 68% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des patients (21%), des médecins libéraux (17%), des pharmaciens libéraux (9%) et des cliniques (2%).

L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (66%) et 428 (35%) 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 pour 96% des dossiers (un simple accusé de réception pour 4%).

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (60,7%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (2,8%), enfants et adolescents (7%), adultes (51%) et sujets âgés (38,6%). L'EIM est **grave**¹ dans 55,45% des cas. Les EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (21%), neurologiques (8%) et hématologiques (8%). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (20%), les anticancéreux (13%), les médicaments de cardiologie (9%) et d'endocrinologie (9%). L'EIM a été jugé **évitable**² **64 fois** (5,25%).

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 **706 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 60,6% des cas, d'un autre établissement public ou privé (24%), d'un professionnel libéral (13%) ou d'un patient (2%). La question est posée par téléphone (74%) et 84% font l'objet d'une réponse écrite. Parmi les aides au diagnostic, 428 (60%) ont conclu ou ont confirmé le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **140 questions** sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (52%) ou plus tard (15%) ou en cas d'exposition paternelle (5%) ; aide à la prescription avant (13%) ou pendant la grossesse (7%) ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale (5%). L'appel émane d'un gynécologue (29%), d'une sage-femme (22%) ou d'un généraliste (16%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **165 questions** proviennent du CHRU (73%), d'un autre centre hospitalier (9%), d'un professionnel de santé libéral ou d'une clinique (6%) et d'un patient (11%). **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.

Questions diverses sur les médicaments

Les **373 questions** émanent du CHU (33%), d'un autre établissement de santé (15%), d'un professionnel de santé libéral (26%), d'un patient (14%), ou d'une autre structure (12%).

ISSN : 2610-4512

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

Rédacteurs : C. Lengellé, MS Agier, F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

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

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Mars 2019

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

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.