

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr • Twitter : @CRPVCentreVdL ou @Reseau_CRPV



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>

L'essentiel

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Tramadol et rétention urinaire	2
Térfunomide et lithiase urinaire.....	3
Ghost Pills	3
Fer injectable et hypophosphatémie.....	3
Liraglutide et tachycardie	4

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

DRESS syndrome et amoxicilline.....	4
Insuffisances rénales médicamenteuses.....	4
Vitiligo d'origine médicamenteuse	5

ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

Suivi de pharmacovigilance du secukinumab (Cosentyx®).....	5
--	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA.....

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS....



Les habitués de notre journal d'information le remarqueront rapidement, sa présentation a changé. Il était sous cette forme depuis plus de 20 ans et il était grand temps de le rajeunir ! Les rubriques sont les mêmes et nous espérons que vous prendrez toujours autant de plaisir à nous lire. Nous devrions également retrouver le rythme normal de publication de 4 numéros par an. Ce numéro est le premier de l'année, alors que nous sommes en été nous vous devons donc des explications ! L'année 2021 a été particulièrement difficile pour le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de Loire, comme pour les 30 autres centres français, puisque nous avons dû faire face à un afflux massifs de déclarations et de questions en lien avec les vaccins contre la covid-19. En 2021, notre centre a reçu et géré 6854 déclarations soit 5.7 fois plus qu'en 2020. Ainsi, le Centre Val de Loire est, avec les Pays de Loire, la région où le taux de déclarations des médecins généralistes a été le plus élevé de France, ce qui témoigne de leur importante implication dans le suivi de pharmacovigilance de ces vaccins. Nous avons également répondu à 1643 questions émanant de médecins hospitaliers ou libéraux, mais surtout de patients inquiets devant des manifestations cliniques inhabituelles dans les jours ou semaines suivant la vaccination. Nos conseils aux patients (nécessité ou non d'une consultation médicale) et aux médecins (rôle du vaccin, effets similaires déjà décrits, éventuelle contre-indication au rappel...) ont été particulièrement appréciés dans une région réputée pour sa faible densité médicale. Cette activité, qui s'est poursuivie jusqu'en mars 2021, a mis l'équipe du centre à rude épreuve et explique que nous ayons pris énormément de retard dans la gestion des autres déclarations de pharmacovigilance et dans les réponses aux questions sur les autres médicaments. Nous rattrapons petit à petit le retard accumulé. Certes, l'ANSM et la DGS ont pris la mesure de ce surcroît d'activité et nous avons reçu plusieurs dotations financières complémentaires, mais l'organisation hospitalière n'a pas la flexibilité suffisante pour des recrutements en urgence, et surtout quel que soit le métier (secrétaire, ARC, médecin ou pharmacien), les candidatures sont rares, voire exceptionnelles. Enfin, en raison de départs non programmés, nous avons dû faire face à ce tsunami pratiquement à moyens constants... Mais comme toute chose a du bon, la médiatisation de la pharmacovigilance a permis à beaucoup de découvrir les

services que nous pouvons apporter quotidiennement aux professionnels de santé, donc notre cœur de métier, qui ne se limite pas à un simple enregistrement des déclarations. En ce sens, le travail des CRPV dans le suivi des vaccins a été largement salué par les sénateurs et les députés à l'occasion du pré-rapport de l'OPCEST sur la pharmacovigilance des vaccins rédigé en juin dernier (<http://www.senat.fr/rap/r21-659/r21-6591.pdf>). L'audition privée suivie de l'audition publique par le sénat, où le Réseau des CRPV a été entendu et que j'ai eu l'honneur de représenter avec mes collègues rapporteurs pour les vaccins, a mis un éclairage nouveau sur le réseau des CRPV. Son travail de terrain au plus près des professionnels de santé grâce au maillage territorial, son professionnalisme permettant de détecter les effets nouveaux au sein de milliers de déclarations, et son organisation en circuit court avec l'ANSM assurant une très grande réactivité en cas de signal potentiel ont été félicités (une centaine de signaux détectés pour les vaccins). La qualité des observations transmises par la France a également été saluée par l'EMA. Le système français de Pharmacovigilance, terme qui, pour mémoire, a disparu en tant que tel (décret du 6 décembre 2019), a donc été largement à la hauteur du défi représenté par le suivi de pharmacovigilance des vaccins. Espérons que les derniers textes sur la réorganisation des vigilances, encore en attente, et que les nouvelles prérogatives des ARS pour l'organisation régionale des vigilances ne viennent pas détruire cet outil, largement salué par nos politiques et nos institutions, et que beaucoup de pays nous envient. Espérons également que les paroles des deux sénatrices (F Lassarade et S de La Provôté), rapporteuses de cette enquête auprès de la commission des affaires sociales de l'assemblée en juin dernier, qui indiquaient « *L'efficacité de ce dispositif, quasi unique en Europe, a été soulignée. La France est l'un des pays qui contribuent le plus aux bases de données internationales. Le réseau mérite d'être conforté, alors que les financements n'ont pas été à la hauteur du surplus d'activité et que des réformes structurantes menacent son fonctionnement.... un soutien adapté au système de pharmacovigilance dans son ensemble sont nécessaires pour garantir les conditions de la confiance des citoyens dans la capacité des autorités sanitaires à assurer leur sécurité.* » ne resteront pas lettre morte !

AP Jonville-Béra



VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

EM Thillard • B Largeau • A Maurier • C Simon • AP Jonville-Béra

Tramadol et rétention urinaire : prudence en présence d'une hypertrophie bénigne de la prostate

Un patient de 67 ans porteur d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) traitée par Xatral® (alfuzosine) contacte son médecin pour épisodes de dysurie puis une rétention aiguë d'urines alors qu'il est traité depuis 8 jours par tramadol 50 mg x4/jour pour fracture de côtes. Le médecin interrompt le tramadol et les troubles régressent rapidement.

En effet, des troubles mictionnels à type de dysurie et de rétention urinaire sont rapportés avec le tramadol (chez moins de

0,1% des patients traités). Ceci s'explique, comme pour tous les morphiniques, par leur effet sur le détrusor, sur la contractilité de la vessie et des sphincters urinaires. Si ces troubles mictionnels sont rares (surtout observés avec la voie intraveineuse), et peuvent survenir chez la femme, la présence d'une HBP est, bien évidemment un facteur de risque, même si cela ne figure pas dans le RCP de ces médicaments. En pharmacovigilance française, à ce jour, 151 cas de rétention urinaire et/ou dysurie pour lesquels le tramadol était le seul médicament suspecté ont été rapportés. Parmi ces cas, 87 (57%) concernent des hommes (âge médian 62 ans [extrêmes 16-93 ans] et chez

18% il est fait mention d'une HBP (connue ou découverte lors des explorations) ou d'un traitement concomitant indiqué dans cette pathologie (alpha-bloquant). Ce cas est l'occasion de rappeler un des nombreux effets indésirables du tramadol, opioïde le plus consommé en France, et de sensibiliser sur la prudence nécessaire en cas de prescription chez un homme âgé.

Pharmacoepidem Drug Safe. 1999;8(S1):S63-4 PMID: 15073888

Tériflunomide (Aubagio®) et lithiase urinaire

Ce patient âgé de 55 ans a une première colique néphrétique 18 mois après l'initiation d'Aubagio® (tériflunomide) pour une SEP récurrente-rémittente. Il n'a aucun autre antécédent, ne prend pas d'autre médicament et n'a aucun signe de vessie neurogène. Il fait un second épisode de colique néphrétique d'évolution spontanément favorable, puis développe de nouveau une dysurie conduisant à la découverte de trois lithiases vésicales et une lithiase calcicelle. Le volume de la prostate est normal et il n'y a pas de résidu post-mictionnel, ni d'hydronephrose. Le volume urinaire est de 1570 ml et l'uricosurie des 24 heures était élevée à 2195 mmol/24h (pH urinaire inconnu). Une lithotripsie endovésicale permet d'extraire quatre calculs orangés, d'aspect bosselés, rugueux et poreux, de plus de 20 mm, dont l'analyse révèle une morphologie de sous-type IIIb avec 100% d'acide urique anhydre. Compte tenu du contrôle de la maladie, le tériflunomide est poursuivi avec une alcalinisation urinaire par citrate de potassium et le patient reste asymptomatique (recul de plus de 18 mois). Que faut-il en penser ?

Ce patient ne présentait aucun facteur de risque d'urolithiase uratique (diabète, syndrome métabolique, hyperuricémie...), pas de régime alimentaire déséquilibré, pas d'infection des voies urinaires, pas d'anomalies structurelles ni obstruction des voies urinaires. Par ailleurs, la nature des lithiases et l'absence de vessie neurogène ne sont pas en faveur d'urolithiases liées à la SEP. Le bilan étiologique étant négatif, le rôle du tériflunomide est évoqué même si le risque de lithiase urinaire ne figure pas dans le RCP et qu'il n'existe aucun cas publié. En revanche, dans l'essai clinique princeps du tériflunomide, l'existence d'une diminution de l'uricémie moyenne et de cas de néphrolithiases uniquement dans le groupe expérimental, a attiré notre attention. Ceci a été conforté par l'existence de cas rapportés en pharmacovigilance internationale avec un signal de sécurité significatif pour ce risque de néphrolithiase. Ces manifestations peuvent probablement s'expliquer par les effets hypouricémisants et uricosuriques du tériflunomide. Ce dernier, ou l'un de ses métabolites, inhiberait les transporteurs impliqués dans la réabsorption tubulaire de l'acide urique, augmentant l'excrétion urinaire d'acide urique et entraînant donc un risque de lithiases urinaires uratiques. Les principaux facteurs de risque sont un pH urinaire acide et un faible volume urinaire. Ce cas d'urolithiase uratique récurrente suggère une majoration du risque de calcul urinaire uratique chez les patients traités par tériflunomide, qui peut être prévenu par l'alcalinisation des urines permettant la poursuite du traitement.

Fundamental & Clinical Pharmacology 2021, 35(5), 930-2 ; PMID: 33458875

Ghost Pills : un comprimé fantôme, une efficacité bien réelle

Nous avons été alerté par un médecin sur la présence de comprimés intacts dans les selles d'une patiente traitée par venlafaxine LP 225 mg (laboratoire Biphar) qui s'interrogeait sur l'efficacité du traitement dans ce contexte. La venlafaxine se présente sous la forme d'un comprimé à libération prolongée (LP) qui libère la substance active progressivement. Le RCP de cette spécialité indique que « le comprimé garde la même forme pendant toute la digestion et libère le principe actif dans l'organisme. Il est ensuite éliminé dans les selles tel quel ». Ce phénomène est dénommé « ghost pill » (pilule fantôme). En effet, la structure du comprimé ou de la gélule doit rester intacte pour que les fluides gastro-intestinaux y pénètrent, afin d'in-

duire une pression qui va permettre la libération de la substance active à travers l'enrobage du médicament. D'autres médicaments sont concernés comme la prazosine (Alpress®), le diltiazem (Bi- ou mono-Tildiem®), l'oxycodone (Oxycontin®), le méthylphénidate (Concerta®) ou le chlorure de potassium (Kaléorid®) (liste non exhaustive). Néanmoins, selon les spécialités et les génériques, cette information ne figure pas toujours aussi clairement sur la notice et le RCP, et être source d'anxiété (efficacité du traitement ?) ou de mésusage (écrasement des comprimés ou ouverture des gélules) pour certains patients.

Therapeutic Advances in Drug Safety, avr 2013;4(2):63-71; PMID: 25083252 ; Lettre d'info des CRPV de Bretagne n°3 (juillet-septembre 2020)

Hypophosphatémie : effet indésirable peu connu du fer injectable, en particulier avec le Ferinject®

Chez cette patiente est découverte de manière fortuite une hypophosphatémie sévère à 0.17 mmol/L (0.8 - 1.5 mM). Elle est traitée par Afinitor® (évérolimus), Aromasine® (exémestane), Xgeva® (déno-sumab) et Calciprat® pour un carcinome du sein et reçoit du fer injectable (Ferinject®) depuis 2 mois. Il existe une légère hypocalcémie (2.07 mmol/L) malgré la supplémentation calcique tandis que la phosphaturie est normale (15,6 mmol/24h). Devant la persistance de l'hypophosphatémie, malgré la supplémentation par Phosphoneuros® la patiente est hospitalisée pour une supplémentation IV. Le bilan étiologique étant négatif (absence d'atteinte tubulaire, PTH élevée probablement réactionnelle), une origine iatrogène est évoquée et le rôle du Xgeva® et de l'Aromasine® est suspecté.

L'hypophosphatémie est un effet indésirable fréquemment rencontré avec le déno-sumab (inhibiteur de RANK-L), qui inhibe la résorption osseuse induisant une élévation de la PTH et donc une inhibition de la réabsorption tubulaire de phosphate et l'évérolimus (inhibiteur de mTor), peut provoquer une hypophosphatémie par un Syndrome de Fanconi (trouble de la réabsorption tubulaire rénale). Mais chez cette patiente, la survenue récente, nous a conduits à suspecter également le rôle du fer injectable, fréquemment responsable d'hypophosphatémie. Dans une revue de la littérature récente, A-L. Lecocq & al rapportent des hypophosphatémies induites par le fer injectable, généralement asymptomatiques (mais parfois compliquées d'ostéomalacie), transitoires, survenant entre 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement (le plus souvent après une perfusion unique de 1000 mg), avec un nadir à 14 jours et pouvant persister jusqu'à 6 mois (en cas de perfusions répétées). Son incidence semble être plus élevée avec le carboxymaltose ferrique (= Ferinject®), avec lequel des cas d'hypophosphatémie sévère (< 0,32 mmol/l) sont rapportés, qu'avec les autres formes de fer injectable (hydroxyde ferrique - saccharose = Venofer®, dérisomaltose ferrique = Monover®). Si le rôle de la dose est débattu, la répétition des administrations semble avoir un impact sur la durée et le retentissement de l'hypophosphatémie. Le mécanisme évoqué est une fuite urinaire de phosphates induite par une augmentation de la concentration plasmatique de fibroblaste growth facteur 23 (FGF- 23) intact. Ainsi, le RCP de Ferinject® indique que « le phosphate sérique doit être surveillé chez les patients qui reçoivent plusieurs administrations à dose élevée ou un traitement de longue durée, et chez ceux qui présentent des facteurs de risque existants d'hypophosphatémie. En cas d'hypophosphatémie persistante, le traitement par carboxymaltose ferrique doit être réévalué. » Ce cas est l'occasion de rappeler que rien ne remplace une analyse faite par votre Centre Régional de Pharmacovigilance : le médicament à l'origine d'un effet médicamenteux n'est pas toujours celui pour lequel l'effet indésirable est le plus rapporté ou le plus connu, une analyse pharmacologique complète de l'observation prenant en compte la chronologie et tous les médicaments reçus reste indispensable.

Drug Saf. mars 2020;43(3):197-210 ; PMID: 31776845 ; Therapies, nov 2021;76(6):705-14. PMID: 33962799

Liraglutide et tachycardie

Cette patiente de 40 ans s'est plainte de palpitations 1 mois après un début de traitement par Saxenda® (liraglutide), antidiabétique analogue du GLP-1 indiqué dans l'obésité ou le surpoids en présence d'au moins un facteur de comorbidité (prédiabète ou diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie ou syndrome d'apnée obstructive du sommeil). A l'examen il existe une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), non connue auparavant et le médecin se pose la question du rôle du liraglutide.

Effectivement, le RCP du Saxenda® fait état de cas de tachycardie rapportés lors des essais cliniques, chez 0,6 % des patients traités versus 0,1 % des patients recevant un placebo, la majorité d'intensité légère ou modérée, dont la plupart se sont résolus malgré la poursuite du liraglutide. Il indique également que «le liraglutide doit être arrêté chez les patients qui présentent une élévation durable cliniquement significative de la fréquence cardiaque au repos». L'augmentation de la fré-

quence cardiaque est un effet indésirable commun à tous les analogues du GLP-1, particulièrement à ceux à longue durée d'action (liraglutide et albiglutide). Les hypothèses évoquées sont une action directe sur les cellules sino-atriales et la conséquence de la diminution de la pression artérielle. Dans la littérature, une méta-analyse portant sur 3 études évoque un risque augmenté d'ACFA avec l'albiglutide, autre analogue du GLP-1, en comparaison à un placebo ou un autre anti-diabétique (1.4 %, n=2524 vs 0.6 %, n=2583). Une autre méta-analyse a confirmé cette tendance pour l'albiglutide (MHOR=1.96 [0.70-5.48]), et n'a pas identifié de risque pour le liraglutide (MHOR=0.89 [0.67 -1.17]), mais la faible qualité des déclarations d'évènements dans les essais cliniques est un biais majeur pour ce type d'étude. Ainsi, la survenue de cette ACFA, chez une patiente jeune, un mois après le début du traitement a très probablement été favorisée par le liraglutide.

The Lancet Diabetes & Endocrinology, sept 2015;3(9):697-703. PMID: 26276240 ; J Endocrinol Invest. nov 2017;40(11):1251-8. PMID: 28569363

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

B. Largeau AP. • Jonville-Béra

DRESS syndrome et amoxicilline : une association à double tranchant

Le DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est une forme sévère de toxidermie associant des manifestations cutanées peu spécifiques à une atteinte systémique. Il s'agit d'une hypersensibilité médicamenteuse médiée par les lymphocytes T, où les manifestations systémiques sont liées à la réponse de l'hôte contre le médicament impliqué mais également contre la réactivation séquentielle des virus du groupe herpes (HHV-6, EBV puis CMV). En l'absence de sensibilisation antérieure, il est classiquement admis que le délai de survenue se situe entre 2 et 8 semaines après l'instauration du médicament déclencheur. L'évolution est quant à elle prolongée, habituellement supérieure à 15 jours, et fluctuante. Les principaux médicaments pourvoyeurs sont les antiépileptiques aromatiques, les sulfamides (dapsons, sulfazalazine, cotrimoxazole), l'allopurinol et certains antibiotiques comme la vancomycine ou les bêta-lactamines. Le DRESS débute le plus souvent par une phase prodromale associant pharyngite, polyadénopathie avant que soient présentes une fièvre, un œdème du visage, une éruption cutanée puis les atteintes d'organes. Les lésions dermatologiques consistent en un exanthème polymorphe associant des lésions urticariennes, maculo-papuleuses, parfois purpuriques, et affectant classiquement plus de la moitié de la surface corporelle. L'hyperéosinophilie et la présence de lymphocytes hyperbasophiles sont les manifestations biologiques les plus prévalentes. Ces manifestations s'associent à au moins une atteinte viscérale profonde dont les plus fréquentes sont les atteintes hépatiques (profil essentiellement cholestatique ou mixte), rénales (néphropathie interstitielle) et pulmonaires (pneumopathie interstitielle). D'autres organes peuvent être impliqués, et sont notamment rapportés des cas de myocardites, péricardites, méningites, encéphalites, myosites, thyroïdites et pancréatites au cours de DRESS. Les critères diagnostiques les plus utilisés sont ceux inclus dans le score développé par le groupe RegiSCAR, qui exclut tout diagnostic de DRESS en l'absence d'au moins 3 critères parmi : éruption cutanée aiguë, fièvre >38°C, polyadénopathies, au moins une atteinte viscérale, lymphopénie/lymphocytose ou présence de lymphocytes hyperbasophiles, hyperéosinophilie et thrombopénie. Selon les médicaments impliqués, les phénotypes de DRESS peuvent être différents. C'est notamment le cas pour certaines atteintes d'organes qui semblent être plus

fréquentes avec certains médicaments (ex : minocycline et atteintes cardiaques). Par ailleurs, plusieurs travaux ont montré que certains médicaments étaient associés à des DRESS de survenue plus précoce. C'est notamment le cas des DRESS secondaires à l'amoxicilline ou aux produits de contraste iodés où les délais médians de survenue étaient de respectivement 5 jours (extrêmes 2-19, n=62) et 2 jours (extrêmes 2-7, n=5) dans deux récentes études. Par ailleurs, si l'amoxicilline est prescrite pour traiter les premiers symptômes d'un DRESS induit par un autre médicament (symptômes non reconnus comme tels), des poussées de DRESS peuvent survenir. L'effet « booster » de l'amoxicilline sur l'évolution du DRESS pourrait être en lien avec sa capacité à augmenter la réplication de l'EBV et d'HHV6, propriété démontrée in vitro. Cela pourrait également expliquer les éruptions cutanées observées lorsque l'amoxicilline est administrée au cours d'une mononucléose infectieuse. Au-delà de l'effet de l'amoxicilline sur l'évolution d'un DRESS induit par un autre médicament, cette situation expose également le patient à un risque de néosensibilisation à l'amoxicilline.

Ainsi, l'amoxicilline peut provoquer de véritables DRESS, mais avec un délai de survenue plus court qu'habituellement, le diagnostic de DRESS ne doit donc pas être systématiquement rejeté lorsque le délai de survenue est inférieur à 15 jours. L'amoxicilline, qui peut être prescrite pour les manifestations précoces non reconnues d'un DRESS, peut également exacerber un DRESS induit par un autre médicament, exposant par ailleurs à un risque potentiel de néosensibilisation.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2021 - PMID: 34459032 ; J. Am. Acad. Dermatol. 2019 - PMID: 17300272 ; Int J Mol Sci 2017 - PMID: 17300272 ; Br. J. Dermatol. 2007 - PMID: 17300272

Incidence des insuffisances rénales médicamenteuses

Les auteurs de cette étude ont sélectionné, au sein des patients hospitalisés au CHU d'Amiens entre janvier et juin 2021, une cohorte de patients ayant une altération de la fonction rénale à l'entrée ou ayant développé une altération de la fonction rénale pendant le séjour à partir des données du codage des dossiers médicaux (PMSI). Ils ont analysé chez tous ceux ayant une insuffisance rénale aiguë (IRA), l'étiologie retenue et le lien éventuel avec les médicaments pris. Une IRA a été identifiée chez 1557 patients. Parmi eux, 445 (29%) avaient une IRA d'origine médicamenteuse, dont 40% étaient survenues en ambulatoire et 60% à l'hôpital. Ces patients étaient plus souvent des femmes (51% vs 44%), et plus souvent obèses (6.9% vs 6.6%) que ceux ayant une IRA non médicament-

teuse. Les IRA d'origine médicamenteuse avaient une évolution plus souvent favorable (70% vs 66%). Les diurétiques et les médicaments du système rénine-angiotensine étaient les médicaments les plus souvent impliqués. Cependant, les antibiotiques, les diurétiques et les produits de contraste étaient significativement plus souvent en cause dans les IRA en milieu hospitalier, alors que les antinéoplasiques, les hypolipémiants, les antidiabétiques et les immunosuppresseurs étaient plus souvent impliqués dans les IRA survenues en ambulatoire. Les auteurs insistent sur la part importante de l'étiologie médicamenteuse dans la survenue des IRA (presque 30%) et sur le caractère le plus souvent évitable de ces atteintes qui pourraient être prévenues par un suivi rapproché des patients à risque (par ex altération préexistante de la fonction rénale) et une prévention plus systématique de la néphrotoxicité (par ex pour les produits de contraste iodés).

Fundam Clin Pharmacol.2022;36:750-761 - PMID: 35037310

Devant un vitiligo, pensez aussi médicament...

Le vitiligo est une pathologie cutanée affectant le plus souvent les enfants ou adultes jeunes, d'origine multifactorielle génétique et environnementale. Parmi les potentiels facteurs déclenchants, les médicaments n'étaient pas une étiologie habituelle avant l'avènement des anticorps monoclonaux (AcMo), en particulier des inhibiteurs de point de contrôle. L'objectif de cette étude était de faire un état des lieux des médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue d'un vitiligo. Les auteurs ont utilisé la base mondiale (Vigibase) qui regroupe les

déclarations de pharmacovigilance reçues par chaque système national de pharmacovigilance qui y contribue. Ils ont identifié 741 cas de vitiligo (723 de novo et 18 aggravations), chez des patients d'âge moyen 49 +/- 20 ans, dont 29% ont été considérés comme grave, la majorité ayant été déclarés après 2010. La France se situe au second rang des pays les plus contributeurs en nombre de cas (18%), après les USA (25%). La plupart des médicaments impliqués sont des médicaments récemment commercialisés. Ainsi, parmi les 8 médicaments identifiés comme associés à la survenue d'un vitiligo figurent le pembrolizumab, le nivolumab et l'ipilimumab (AcMo inhibiteurs de point de contrôle), l'imiquimod (immunomodulateur), l'adalimumab, l'infliximab et l'étanercept (AcMo et protéine de fusion dirigés contre le TNF α), l'alemtuzumab (AcMo anti-CD52) et l'ustekinumab (AcMo anti-interleukines 12 et 23). L'analyse par classe médicamenteuse met également en évidence un potentiel signal avec les interférons. Si cet effet indésirable est déjà connu, et d'une incidence assez élevée pour les AcMo inhibiteurs de point de contrôle (1 à 10% des patients traités), il est rapporté, mais moins bien connu, pour les médicaments ciblant le TNF α et il s'agit d'un nouveau signal pour l'imiquimod, les interférons et les anti-interleukines 12 et 23. Les mécanismes sous-jacents sont encore largement inconnus en dehors de certains médicaments comme les anti-TNF α où le rôle d'une levée d'inhibition du TNF- α sur l'interféron- γ est supposé.

Fundam Clin Pharmacol 2020 Dec;34(6):736-742. PMID: 32246859

Enquêtes de Pharmacovigilance

AP. Jonville-Béra



Suivi de pharmacovigilance du secukinumab (Cosentyx®)

Le sécukinumab (anticorps monoclonal anti-IL17) est indiqué chez l'adulte dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, et chez l'enfant (> 6 ans) dans le psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Le second rapport de pharmacovigilance avait confirmé certains signaux : infections bactériennes graves, en particulier cutanées, effets cardiovasculaires artériels, effets psychiatriques, psoriasis et ulcérations buccales. Depuis, l'EMA a validé l'ajout du risque d'infection grave, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (RCH), et de dermatite exfoliative à la liste des effets indésirables. Un suivi du risque de comportements et d'idées suicidaires a également été mis en place. Pour ce suivi de pharmacovigilance, tous les cas graves d'EI déclarés aux CRPV ou à la firme entre le 01/01/2020 et le 31/12/2020 pour lesquels COSENTYX® était imputé « suspect » ou « interactif » ont été transmis au CRPV de Tours pour analyse. Pendant cette période de 12 mois, 107 cas graves (53 cas de CRPV et 54 cas industriels) ont été enregistrés. Les infections sont au premier rang (18%). Elles restent essentiellement bactériennes (63%) et majoritairement cutanées, plus rarement virales et fongiques. Ce risque infectieux rapporté dès les essais cliniques, s'explique par le rôle de l'IL-17 dans l'immunité anti-infectieuse. Les effets indésirables digestifs sont au second rang (12%). Il s'agit principalement d'atteintes iléales ou coliques avec prin-

cipalement des maladies de Crohn de novo, et de rares cas d'atteintes digestives hautes à type de gingivo-stomatites ulcéreuses. Les EI cardiovasculaires (11%) sont le plus souvent des accidents vasculaires artériels (75% des patients avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire). Le mécanisme d'action, les données des essais cliniques, les cas observés en post-AMM et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps modifiant indirectement l'IL-17 sont en faveur d'un possible lien entre le sécukinumab et les EI cardiovasculaires artériels principalement chez les patients à risque. Les EI cutanés graves sont surtout des psoriasis (de novo, ou paradoxal). Il existe également un signal, déjà pris en compte au niveau européen, pour les vascularites pour lesquelles un effet paradoxal ou un effet direct sur les vaisseaux (dépôt d'immuns complexes) est évoqué. Enfin, des cas de cancers solides sont rapportés, mais pour lesquels il faut prendre en compte le rôle des thérapeutiques antérieures (patients traités pour rhumatisme psoriasique) et de rares cas de protéinurie (sans autre étiologie retrouvée). Ainsi, bien que le taux de notification des effets indésirables graves rapportés avec le sécukinumab soit en diminution par rapport aux 2 derniers suivis (1% versus 6% et 4% des patients traités), en raison d'un moindre taux de déclaration, il reste élevé et le profil des effets indésirables graves est quasi-identique.

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise- ANSM 29 juin 2021

ISSN : 2610-4512

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

Rédacteurs AP. Jonville-Béra, EM Thillard, B Largeau, F. Beau-Salinas, C Simon, A. Maurier, MS Agier, C Hleihel-Pou (CRPV Tours)

Relecteurs : EM Thillard, B Largeau, AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Conception graphique : BC PRINT - La Ville aux Dames (37)

Dépôt légal : août 2022

Bulletin en ligne : www.pharmacovigilance-tours.fr

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 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.



ANSM - Décembre 2021

Ronapreve® (casirivimab - imdevimab) 120 mg/mL : Risque d'erreur et modification de posologie

1/ Des erreurs d'administration sont survenues avec l'association casirivimab et imdevimab 120 mg/mL (accès précoce, anciennement appelé ATU de cohorte) pour le traitement ou la prévention du COVID-19 chez les patients à très haut risque. Ces erreurs résultent d'une confusion entre les volumes des contenants et des contenus des flacons de casirivimab et imdevimab mentionnés sur l'étui :

- flacon unidose de 6 mL (vert ou bleu) = 2,5 mL de solution = 300 mg d'Ac
- flacon multidose de 20 mL (gris ou blanc) = 11,1 mL de solution = 1332 mg d'Ac

2/ Modification de la posologie dans le traitement curatif chez les patients non oxygénoréquérants : L'ANSM informe de la modification de la posologie recommandée pour le traitement de la maladie COVID-19 des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie. La dose recommandée dans cette indication est dorénavant d'une dose unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab par perfusion IV (résumé des doses par indication ci-contre).

NB : Les présentations actuellement disponibles sont étiquetées en langue anglaise et contiennent une notice également rédigée en anglais. Ces notices ne contiennent pas toutes les informations correspondant aux indications de l'ATUc et des AAP octroyées en France. L'ANSM demande donc de ne pas tenir compte des mentions figurant actuellement en anglais sur les conditionnements primaires et secondaires (étiquetage et notice) mais de se référer au RCP et à la notice patient rédigés en français établis dans le cadre de l'ATUc et des AAP.

- www.prophylaxie-casirivimab-imdevimab.fr
- www.atu-casirivimab-imdevimab.fr



Dénomination	Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée	
Présentations disponibles	Boîte de 2 flacons unidoses (1 Casirivimab + 1 Imdevimab)	Boîte de 2 flacons multidoses (1 Casirivimab + 1 Imdevimab)
Concentration	identique pour tous les flacons = 120 mg/mL	
Contenance de chaque flacon vide	6 mL	20 mL
Quantité et volume d'anticorps par flacon	300 mg/2,5 mL	1332 mg/11,1 mL
Visuel boîte taille non contractuelle ou ne correspond pas à la taille réelle		
Visuel flacon taille non contractuelle ou ne correspond pas à la taille réelle		
Couleur dominante du flacon	Bleu foncé	Vert
Voie d'administration	Perfusion IV après dilution ou voie sous-cutanée en fonction de l'indication	

Annexe : Tableau récapitulatif des posologies et voie d'administration de casirivimab et imdevimab

Dispositif	Indication	Posologie
ATUc	Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie	Dose unique par perfusion IV après dilution 600 mg de Casirivimab Et 600 mg d'Imdevimab
	Patient hospitalisé avec IgG anti-Spike négatives, et nécessitant une oxygénothérapie non invasive	Dose unique par perfusion IV après dilution 4000 mg de Casirivimab Et 4000 mg d'Imdevimab
AAP	Pré-exposition	Dose initiale Perfusion IV après dilution ou SC 600 mg de Casirivimab Et 600 mg d'Imdevimab
		Doses mensuelles subséquentes Perfusion IV après dilution ou SC 300 mg de Casirivimab Et 300 mg d'Imdevimab
	Post-exposition	Dose unique Perfusion IV après dilution ou SC en cas d'impossibilité d'utiliser la voie IV 600 mg de Casirivimab Et 600 mg d'Imdevimab

ANSM - Janvier 2022

Méthotrexate haute dose : Rappel des mesures de prévention du risque de néphrotoxicité

Le méthotrexate haute dose (≥ 500 mg/m²) (utilisé dans les hémapathies malignes et ostéosarcomes) est associé à un risque d'insuffisance rénale aiguë, accentué en cas de surdosage. Suite à une enquête de pharmacovigilance ayant mis en évidence une hétérogénéité des pratiques, l'ANSM rappelle les principes généraux de prévention et de prise en charge de sa néphrotoxicité :

- Avant l'initiation du méthotrexate haute dose et avant chaque cure :
 - 1- Évaluer la fonction rénale : si altération de la fonction rénale ou sujet âgé, utiliser avec prudence et envisager un ajustement de la dose (cf. RCP).
 - 2- Prendre en compte les médicaments concomitants néphrotoxiques et ceux qui interfèrent avec l'élimination du MTX (cf. liste en fin de page) afin de les stopper (les arrêter suffisamment tôt selon demi-vie d'élimination). Si l'utilisation conjointe d'un médicament néphrotoxique est indispensable, le suivi de la fonction rénale et de la méthotrexatémie doit être renforcé
 - 3- Hydrater par solutés de glucose 5 % et/ou de NaCl 0,9 %, en sus de l'hydratation orale
 - 4- Alcaliniser les urines (par solutions de bicarbonate de sodium) et contrôler le pH urinaire pour un Ph > 7 avant l'initiation du traitement.
- Pendant et/ou après l'administration de MTX-HD :
 - 1- Surveiller le pH urinaire (alcalinisation secondaire pour main-

tenir pH urinaire > 7) et la diurèse

2- Surveiller à intervalles réguliers et jusqu'à élimination complète du MTX, la fonction rénale et la méthotrexatémie

3- Administrer de façon séquentielle de l'acide folinique (folinate/ lévofolinate de Ca++) : Schéma posologique à adapter en fonction de la posologie, de la fonction rénale, et de la méthotrexatémie (cf. RCP).

• En cas de retard d'élimination du MTX-HD (demi-vie d'élimination allongée) avec altération de la fonction rénale :

1- Administrer systématiquement de l'acide folinique (folinate/ lévofolinate de Ca++) le plus tôt possible : posologie et durée d'administration à adapter aux concentrations plasmatiques résiduelles de méthotrexate

2- Surveiller la fonction rénale, la méthotrexatémie, la diurèse et le pH urinaire (>7) - intensifier l'hyperhydratation alcaline qui permet de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Prendre l'avis d'un néphrologue si retard d'élimination/dégradation de la fonction rénale.

3- Épuration extrarénale : même si elle ne représente pas une solution optimale de prise en charge (seules efficaces : hémodyalyse à haut débit, hémoperfusion et hémodyalyse intermittente aiguë avec dialyseur à haut flux)

4- Recours à la glucarpidase (ou carboxypeptidase G2 Voxazax®) en cas d'intoxication sévère : en sus de la prise en charge symptomatique, bien qu'à ce jour la preuve d'une efficacité sur la morbi-mortalité n'ait pas été démontrée.

Médicaments néphrotoxiques ou interférant avec l'élimination du MTX :

- **contre-indication** : acide acétylsalicylique (≥ 500 mg/j), triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), probénécide.
- **association déconseillée** : AINS, IPP, ciprofloxacine, pénicillines, phénytoïne, fosphénytoïne, tédizolide.
- **précaution d'emploi** : acide acétylsalicylique (< 500 mg/j), ciclosporine, sulfamides antibactériens, autres néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, antiviraux (foscarnet, «ciclovirs»), pentamidine, tacrolimus, ponatinib...

Tableau 1: Récapitulatif des mesures générales de prévention et de prise en charge de la toxicité rénale induite par le MTX-HD

	Avant l'administration de MTX-HD et avant chaque cure	Pendant l'administration de MTX-HD	Après l'administration de MTX-HD	En cas de retard d'élimination du MTX-HD
Prise en compte des traitements concomitants néphrotoxiques ou interférant avec l'élimination du MTX-HD	X			
Évaluation de la fonction rénale du patient	X	X	X	X
Hydratation	X	X	X	X
Alcalinisation	X	(X)	(X)	(X)
Surveillance du pH urinaire	X	X	X	X
Surveillance de la diurèse		X	X	X
Dosage de la méthotrexatémie		(X)	X	X
Administration d'acide folinique			X	X
Épuration extrarénale				(X)
Recours à la glucosidase				(X)

(X) : si besoin, à évaluer au cas par cas

ANSM - Février 2022

Tégéline® 50 mg/mL, Immunoglobuline humaine : Information sur le risque d'insuffisance rénale

Les insuffisances rénales aiguës (IRA) rapportées avec Tégéline® sont des néphropathies tubulo-interstitielles aiguës par néphrose osmotique secondaire au saccharose, excipient spécifique à cette spécialité (100 mg de saccharose/mL de Tégéline®). L'IRA survient habituellement 8 à 10 jours après l'administration, avec généralement une récupération en 4 semaines. En raison de la persistance d'IRA avec Tégéline®, notamment chez des sujets à risque, l'EMA et ANSM rappellent comment les prévenir :

- Rechercher systématiquement la présence de facteurs de risque avant l'administration : insuffisance rénale, diabète, hypovolémie, surpoids, HTA, médicament néphrotoxique associé, âge >65 ans, dose élevée nécessaire.
- En présence d'au moins 1 FDR : privilégier l'utilisation d'une autre spécialité d'IgIV sans saccharose ou d'une Ig sous cutanée.
- En présence d'un FDR si l'utilisation d'une autre spécialité est impossible : 1/ administrer la plus petite dose efficace et réduire autant que possible le débit de perfusion (par ex 1 à 2 mL/kg/h) ; 2/ en fonction de l'indication fractionner les doses (surtout si > 0,2 à 0,8 g/kg) ; voire prolonger l'intervalle entre les cures
- Chez tous les patients 1/ avant de commencer Tégéline® s'assurer que l'hydratation est correcte et mesurer la créatininémie et l'urémie ; 2/ pendant la cure, surveiller quotidiennement la diu-

rière, régulièrement la créatininémie et l'urémie et éviter l'utilisation de diurétiques de l'anse ou de médicament néphrotoxique.

- Sensibiliser les patients aux manifestations évoquant une atteinte rénale (oligurie +/- hématurie) et les informer de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin
- En cas d'insuffisance rénale, arrêter la Tégéline®.

ANSM - Mars 2022

Donépézil (Aricept® et génériques) :

Risque d'allongement du QTc et torsades de pointes

Le donépézil est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le risque de troubles du rythme tel qu'une bradycardie est déjà connu particulièrement chez les patients présentant une maladie sinusale ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire. Depuis la commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes ont été rapportés.

Les laboratoires commercialisant les spécialités à base de donépézil en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent du renforcement des recommandations visant à prévenir les troubles du rythme cardiaque, incluant le risque d'allongement de l'intervalle QTc et le risque de torsades de pointes :

Désormais, le donépézil doit être utilisé avec prudence :

- Chez les patients ayant des antécédents familiaux ou présentant un allongement de l'intervalle QTc.
- Chez les patients traités par des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc*.
- Chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante telle qu'une insuffisance cardiaque non compensée, un infarctus récent du myocarde, une bradyarythmie ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie).

Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme.

* *Précautions d'emploi en association avec les anti-arythmiques de classe IA (par exemple, quinidine), de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), certains antidépresseurs (par exemple, citalopram, escitalopram, amitriptyline), des antipsychotiques (par exemple, dérivés de la phénothiazine, sertindole, pimozide, ziprasidone), certains antibiotiques (par exemple clarithromycine, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine).*

Anagrélide (Xagrid® et génériques) : Risque de thrombose notamment d'infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal du traitement

L'anagrélide est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocythémie essentielle, présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas suffisamment réduit par leur traitement actuel. Une analyse des données de pharmacovigilance a montré 15 cas de complication thrombotique, y compris des infarctus cérébraux, après un arrêt récent de l'anagrélide. Il a été conclu que les complications thrombotiques, tout en faisant partie de la pathologie pour laquelle l'anagrélide est institué, peuvent également survenir en cas d'arrêt brutal de l'anagrélide, de posologie inadéquate ou d'efficacité insuffisante. Le mécanisme est lié au rebond de la numération plaquettaire, qui commence généralement dans les 4 jours suivant l'arrêt du traitement avant un retour aux valeurs de base en 1 à 2 semaines, pouvant même dépasser les valeurs de base.

Les laboratoires commercialisant les spécialités à base d'anagrélide, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que :

- L'arrêt brutal d'un traitement par anagrélide doit être évité en raison du risque d'augmentation soudain du nombre de plaquettes et de complications thrombotiques potentiellement fatales telle que l'infarctus cérébral
- En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment (cf. la rubrique mises en

garde spéciale et précautions d'emploi du RCP)

• Les patients doivent être informés des premiers signes et symptômes évocateurs de complication thrombotique et être alertés sur la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils surviennent.

Mavenclad® (cladribine) : Risque d'atteinte hépatique grave et nouvelles recommandations de surveillance

Mavenclad® (cladribine) est indiqué chez les adultes en traitement oral des formes très actives de sclérose en plaques récurrente à raison d'1 cycle de traitement (4 à 5 jours de prise sur 1 semaine, répétés une deuxième semaine un mois après la première), suivi d'un 2^{ème} cycle l'année suivante.

Des cas d'atteinte hépatique sont rapportés. Si dans la plupart des cas, les patients ont présenté des symptômes cliniques légers, dans de rares cas l'atteinte hépatique était grave, avec une élévation des transaminases supérieure à 1000 U/l associée à un ictère. Le délai d'apparition était variable, le plus souvent dans les 8 semaines suivant le premier cycle de traitement. Le mécanisme n'est pas identifié. Certains patients avaient des antécédents d'atteinte hépatique avec d'autres médicaments ou des troubles hépatiques sous-jacents.

Le laboratoire Merck, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que :

- Des cas d'atteinte hépatique y compris des cas graves ont été rapportés chez des patients traités par Mavenclad®.
- Une recherche détaillée d'antécédent d'atteinte hépatique médicamenteuse ou de trouble hépatique sous-jacent doit-être effectuée avant d'initier le traitement.
- Un bilan hépatique (incluant transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine totale) doit-être réalisé avant d'initier le traitement la première année et avant d'initier le traitement la deuxième année.
- Une surveillance du bilan hépatique doit également être réalisée pendant le traitement.
- En cas d'atteinte hépatique, Mavenclad® doit être temporairement ou définitivement arrêté selon les cas.
- Les patients doivent être sensibilisés aux signes et symptômes d'atteinte hépatique afin de consulter immédiatement dès leur apparition.

ANSM - Avril 2022

Trimébutine injectable (Debridat® et Trimébutine Medisol®) : Risque cardiaque en cas de mésusage

Un cas grave d'arrêt cardio-respiratoire a été rapporté chez un patient 66 ans ayant reçu plusieurs injections IV directes de fortes doses de trimébutine (100 mg, 3 fois par jour) pour traiter un iléus après une chirurgie d'adénocarcinome. Cette utilisation hors AMM pour la dose et l'indication semble fréquente puisqu'une enquête récente a mis en évidence un non-respect fréquent de la posologie (>200 mg voire >400 mg) et de l'indication de l'AMM (iléus paralytique post-opératoire et examens endoscopiques). En accord avec l'ANSM, les laboratoires commercialisant les spécialités à base de trimébutine injectable, alertent sur le risque cardiaque associé à des doses élevées de trimébutine et rappellent que la trimébutine injectable :

- est réservée au « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible. ».
- En effet, suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque le « traitement de l'iléus » ne fait plus partie des indications depuis 2017 en l'absence de preuve d'efficacité dans cette indication
- la posologie est d'une seule injection I.M. ou I.V. d'une ampoule de 50 mg/5 ml durant la phase aiguë des troubles intestinaux. Une posologie plus élevée expose à un risque de troubles cardiaques (tachycardie ou bradycardie, allongement de l'intervalle QTc) et neurologiques (sommolence, convulsions, coma).

Irinotécan : Réduire la dose initiale chez les métaboliseurs lents de l'UGT1A1 devant recevoir une dose > 180 mg/m² ou de santé fragile

L'irinotécan non liposomal est un inhibiteur de la topoisomérase-1 indiqué en traitement du cancer colo-rectal avancé en monothérapie (dose recommandée de 350 mg/m² toutes les 3 semaines) ou en association (180 mg/m² toutes les 2 semaines). L'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) est la principale enzyme impliquée dans la désactivation du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuronide (SN-38 G) inactif.

Les patients métaboliseurs lents (homozygotes) de l'UGT1A1 (tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert) présentent un risque accru dose-dépendant de neutropénie et diarrhée sévère après une administration d'irinotécan, même si ce polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas tous les effets indésirables qui peuvent être observés avec ce médicament.

Les laboratoires qui commercialisent des spécialités à base d'irinotécan non liposomal, en accord avec l'ANSM, informent que désormais :

- Une réduction de la dose initiale d'irinotécan est recommandée pour les patients les plus à risque, c'est-à-dire métaboliseurs lents de l'UGT1A1 : 1/ pour lesquels la dose initiale prévue d'irinotécan est >180 mg/m² ; 2/ ou pour lesquels une neutropénie et/ou une diarrhée sévères pourraient être délétères (fragilité liée à des comorbidités) quelle que soit la dose initiale prévue
- Le niveau précis de réduction de la dose initiale d'irinotécan n'a pas été établi et il convient donc de tenir compte des recommandations cliniques applicables (*). Une augmentation des doses ultérieures peut être envisagée en fonction de la tolérance au traitement de chaque patient.
- Le génotypage de l'UGT1A1 peut être réalisé pour identifier les patients à risque mais sa réalisation n'est pas obligatoire
- Une réduction de la dose initiale d'irinotécan n'est pas nécessaire pour les patients métaboliseurs intermédiaires de l'UGT1A1 (hétérozygotes).

(*) il est possible de se référer aux recommandations françaises du Réseau national de pharmacogénétique (Quaranta S et Thomas F. *Thérapie* (2017) 72, 193-204, DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.01.005>)

Infliximab (Remicade® et biosimilaires): Différer l'utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés in utero ou pendant l'allaitement

L'infliximab, anticorps monoclonal de type IgG 1 qui se lie spécifiquement au TNF alpha humain, est indiqué chez l'adulte en traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis, et, chez l'adulte et l'enfant, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. L'infliximab traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons exposés in utero jusqu'à 12 mois après la naissance. De plus, l'infliximab a été détecté à de faibles concentrations dans le lait maternel. L'exposition systémique chez un nourrisson allaité devrait être faible car ce médicament est largement dégradé dans le tractus gastro-intestinal, mais l'infliximab a cependant été détecté dans le sérum de certains nourrissons après exposition via le lait maternel. L'exposition à l'infliximab in utero augmente le risque d'infection chez les nourrissons, y compris d'infections graves pouvant devenir fatales. Un cas d'infection disséminée par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) après administration du vaccin vivant BCG après la naissance a été rapporté. Les laboratoires commercialisant des spécialités à base d'infliximab, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que :

- Les vaccins vivants (*) ne doivent pas être administrés au nourrisson exposé in utero à l'infliximab jusqu'à 12 mois après la naissance.
- S'il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant pourra être envisagée avant ce délai si les concentrations sériques d'infliximab chez ce nourrisson sont indétectables ou si l'administration d'infliximab a été limitée au 1^{er}

trimestre de la grossesse (lorsque le transfert placentaire d'IgG est considéré comme minime).

• L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par infliximab n'est pas recommandée, sauf si les concentrations sériques d'infliximab chez le nourrisson ne sont pas détectables.

(*) Vaccins vivants susceptibles d'être administrés à un nourrisson : vaccin contre la tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus, rougeole - oreillons - rubéole et fièvre jaune.

ANSM - Mai 2022

Rucaparib (Rubraca®) : Diminution de la survie globale par rapport au traitement de référence en traitement de troisième ligne

Le rucaparib (Rubraca®) est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA, après traitement avec 2 lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine. Il est également indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de ce type de cancer, récidivant, qui est en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Cette AMM dans le traitement en troisième ligne était conditionnelle, soumise à la confirmation de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans une nouvelle étude (ARIEL 4), de phase III, randomisée, comparant le rucaparib à une chimiothérapie. Dans une analyse intermédiaire planifiée, une diminution de la survie globale a été constatée dans le groupe rucaparib par rapport au groupe contrôle : 19,6 mois et 27,1 mois avec un Hazard Ratio de 1,55 [1,09 - 2,21].

Dans l'attente d'un examen par l'EMA de toutes les données disponibles, le laboratoire Clovis Oncology, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que :

- il est désormais recommandé de ne pas initier de rucaparib en traitement en monothérapie du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA, après traitement avec 2 lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.

- cette recommandation ne s'applique pas au traitement d'entretien par rucaparib.

ANSM - Juin 2022

Citalopram et escitalopram (Séroprom®, Séroplex® et génériques) : Rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant du QT et de torsades de pointes

En raison de prescriptions d'associations contre-indiquées du citalopram ou de l'escitalopram avec d'autres médicaments allongeant le QT, l'ANSM rappelle le risque dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire spécifique à ces 2 IRS.

Le citalopram et l'escitalopram :

- exposent à un risque dose-dépendant d'allongement du QT.
- Leur posologie maximale est : citalopram : 40 mg/j ; 20 mg/j chez > 65 ans ou si insuffisance hépatique, et pour l'escitalopram : 20 mg/j ; 10 mg/j chez > 65 ans ou si insuffisance hépatique.
- Sont contre-indiqués :

- avec les médicaments connus pour induire un allongement du QT (*), notamment : anti-arythmiques de classe Ia et III (en particulier amiodarone, sotalol) ; antipsychotiques (en particulier halopéridol, cyamémazine, amisulpride, chlorpromazine, tiapride) et antidépresseurs tricycliques ; certains antimicrobiens (par exemple sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, anti-paludique en particulier l'halofantrine) ; certains antihistaminiques (hydroxyzine, mizolastine), antiémétiques (dropéridol)

- en cas d'allongement acquis ou congénital du QT.

• Doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque notamment en cas de bradycardie significative, infarctus aigu du myocarde récent, insuffisance cardiaque non équilibrée

• Une éventuelle hypokaliémie ou hypomagnésémie doit être corrigée systématiquement avant de débiter le traitement

(*) cf RCP de ces spécialités et Référentiel des interactions médicamenteuses, ANSM <https://ansm.sante.fr/documents/referencethesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

ZINNAT 125 mg/5 ml ENFANTS ET NOURRISSONS, granulés pour suspension buvable en flacon : Changement de graduation du dispositif d'administration (kg-ml)

Le laboratoire GlaxoSmithKline, commercialisant la spécialité Zinnat 125 mg/5 ml Enfants et Nourrissons, granulés pour suspension buvable en flacon, informe du changement de graduation du dispositif d'administration : remplacement d'une seringue doseuse pour administration orale graduée en kg par une seringue doseuse graduée en ml, à partir du 1er juin 2022. Ce changement de graduation de la seringue doseuse pour administration orale modifie la façon dont Zinnat doit être prescrit : La dose de Zinnat à administrer par prise devra être prescrite en ml (et non plus en KG).

Étifoquine (Stresam® et génériques) : Réactions cutanées graves et hépatites. Nouvelles contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

L'étifoquine est un anxiolytique avec lequel de rares cas de réactions cutanées sévères, d'hépatite, de colite lymphocytaire, de métrorragies, de choc anaphylactique, de vascularite ou pseudo maladie sérique et de somnolence sont rapportés. L'EMA a procédé à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'étifoquine. Le risque de survenue de ces effets indésirables est confirmé, en particulier celui de réactions cutanées sévères (DRESS syndrome, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative généralisée) survenant généralement après quelques jours à 1 mois de traitement, et d'hépatites parfois asymptomatiques généralement dans les 2 à 4 semaines après le début du traitement.

Les laboratoires Biocodex, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que :

• Les patients traités doivent être informés des risques d'effets indésirables en particulier cutanés, de la nécessité de stopper la prise d'étifoquine et de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent :

- Une réaction cutanée ou allergique grave
- Un ictère, des vomissements, une fatigue et des douleurs abdominales
- Une diarrhée aqueuse.

• Un bilan hépatique doit être réalisé chez les patients avec facteur de risque (patient âgé, antécédent d'hépatite virale ou de toute autre pathologie hépatique identifiée) avant le début d'étifoquine et au minimum 1 mois après

• Des explorations approfondies (recherche de colite lymphocytaire) doivent être envisagées en cas de survenue de diarrhée aqueuse.

• L'étifoquine est contre-indiquée en cas d'antécédent de réaction cutanée grave ou d'hépatite grave lors d'un traitement antérieur par ce médicament

Dexmédétomidine : Majoration de la mortalité chez les patients < 65 ans en unités de soins intensifs

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché avec l'EMA et l'ANSM, informent d'un risque accru de mortalité avec la dexmédétomidine par rapport aux autres sédatifs, observé chez les patients jusqu'à 65 ans dans l'essai clinique SPICE III.

La dexmédétomidine est indiquée pour :

- la sédation en USI chez l'adulte ne nécessitant pas un état de sédation plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal
- la sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sé-

dation, telle qu'une sédation procédurale/vigile. Dans l'essai clinique randomisé chez 3904 patients adultes en état critique nécessitant une ventilation en USI comparant l'effet de la sédation par la dexmédétomidine aux «soins standards» sur la mortalité toutes causes confondues, la dexmédétomidine a été associée à un risque accru de mortalité dans le groupe des patients <65 ans par rapport aux autres sédatifs (OR 1,26 [1,02-1,56]). Bien que le mécanisme ne soit pas encore clair, l'hétérogénéité de l'effet de l'âge sur la mortalité était plus importante chez les patients admis pour d'autres raisons que les soins postopératoires, et augmentait avec la hausse des scores APACHE II et avec la diminution de l'âge. Ces résultats doivent être mis en balance avec le bénéfice clinique attendu de la dexmédétomidine par rapport aux sédatifs alternatifs chez les patients plus jeunes. Cette information sera bientôt ajoutée dans les mises en garde de ce produit.

Defitelio® (défibrotide) : A ne pas utiliser en prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Le défibrotide, mélange d'oligonucléotides aux effets antithrom-

botiques, fibrinolytiques, anti-adhésifs et anti-inflammatoires, est indiqué, sous le nom de Defitelio®, pour le traitement de la maladie veino-occlusive hépatique (MVO) sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez les patients âgés de plus d'un mois. Une étude randomisée en prophylaxie de la MVO avec un groupe recevant 25 mg/kg/jour de défibrotide en perfusion intraveineuse associé aux meilleurs soins de support versus un groupe avec uniquement les meilleurs soins de support a été menée chez des patients pédiatriques et adultes ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Le laboratoire Gentium, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que :

- L'étude comparant le défibrotide associé aux meilleurs soins de support versus les meilleurs soins de support seuls en prophylaxie de la MVO après transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été arrêtée pour cause de futilité.
- Aucun effet n'a été constaté sur le critère principal d'évaluation, la survie sans MVO à J30 après la transplantation
- Défitelio® ne doit pas être utilisé en prophylaxie pour la maladie veino-occlusive hépatique.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)
AP. Jonville-Béra



La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction 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 mis en ligne entre le 01/12/2021 et le 30/06/2022 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	
II (importante)	-	-	
III (modérée)	ONUREG 200-300 mg (azacitidine)	Traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).	Profil de sécurité jugé acceptable mais marqué par la survenue d'EI notamment hématologiques et gastro-intestinaux.
	VOXZOGO (vosoritide)	Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié.	
	ENSPRYNG (satralizumab)	Traitement immunosuppresseur des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), et atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).	
	ASPAVELI (pegcetacoplan)	Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.	Hémolyses graves (5% vs 2,6%) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (7% vs 0) plus fréquentes dans le groupe pegcetacoplan après passage de l'éculizumab au pegcetacoplan, Absence de donnée comparative à long terme, permettant notamment d'évaluer l'impact en comparaison à l'éculizumab sur la survenue des événements thrombotiques.
	QINLOCK (ripréтинib)	Traitement des adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.	
	IDEFIRIX (imlifidase)	Traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé, l'utilisation devant être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.	

	PAXLOVID (PF-07321332 / ritonavir)	Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.	
	TRODELVY - (sacituzumab govitecan)	Traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.	
	XEVDY (sotrovimab)	Traitement de la Covid-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.	
	RONAPREVE (casirivimab / imdévimab)	Traitement de la Covid-19 chez les adultes et adolescents (> 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19 ; prophylaxie post-exposition chez les adultes et adolescents n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination ou faiblement répondeurs et à très haut risque de forme sévère de Covid-19 OU chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de Covid-19.	
IV (mineure)	PALFORZIA (poudre de graine d'Arachis hypogaea L.)	Traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans. PALFORZIA (poudre de graines d'arachis hypogaea) peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus. PALFORZIA doit être utilisé en association avec un régime d'éviction de l'arachide.	Réactions locales de type allergique, légères à modérées et transitoires, et réactions anaphylactiques plus importantes Administration sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des allergies, et pour chaque nouveau palier d'augmentation de dose dans un établissement de santé disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères
	SIBNAYAL (bicarbonate de K+/ citrate de K+)	Traitement de l'acidose tubulaire rénale distale chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus.	
	OZAWADE (pitolisant)	Améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant : 1/ soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, 2/ soit intolérants à ce traitement	
	KOSELUGO (sélumétinib)	Traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.	El notamment gastro-intestinaux et cutanés. Surveillance régulière de la fonction cardiaque et oculaire. Incertitudes sur l'efficacité et la sécurité à long terme (en attente des données de l'étude SPRINT II). Pas de formulation galénique adaptée à l'enfant notamment de moins de 6 ans, et risque potentiel d'étouffement en raison de la difficulté à avaler des gélules
	CIBINQO (abrocitinib)	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine et chez de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.	Profil de sécurité moins favorable que le dupilumab ; Suivi nécessaire des paramètres hématologiques et lipidiques. Contre-indication en cas de grossesse (cf. autres anti-JAK), Incertitudes en termes de sécurité, car risque d'événement cardio-vasculaire majeur et thromboembolique et risque cancérigène (communs aux anti-JAK).
V (absence)	DENGVAIXIA (vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué))	Prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue, vivant dans des zones d'endémie et uniquement dans les populations recommandées par la stratégie vaccinale en vigueur.	Difficultés de repérage des sujets ayant des antécédents d'infection par le virus de la dengue (séropositifs) en l'absence de test robuste de diagnostic
	ORLADEYO 150 mg (berotralstat)	Traitement de 2ème intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez les adultes et adolescents ≥ 12 ans.	
	VIANT (acide folique/ nicotinamide/ pyridoxine/ riboflavine...)	Pour la substitution vitaminique parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée, VIANT étant indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 11 ans.	
	CARDIOGEN-82 3,3-5,6 GBQ (chlorure de strontium)	Imagerie par Tomographie par Emission de Positons du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée.	
	ADTRALZA 150 mg (tralokinumab)	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	Risque de réaction d'hypersensibilité, réaliser la 1ère injection dans une structure de soins adaptée
	ABECMA (idécabtagène vicleucel)	Traitement des adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Profil de sécurité marqué par une toxicité significative à court et moyen terme ; Fréquence élevée d'EI grades ≥ 3 (99% des patients), avec sd de relargage cytokinique, EI neurologiques, incertitudes sur la sécurité à long terme
	INREBIC (fédratinib)	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytemie essentielle qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) ou qui ont été traités par ruxolitinib.	Profil de sécurité marqué par des EI digestifs et hématologiques (anémies, thrombopénies) Survenue de cas graves d'encéphalopathie de Wernicke au cours des études à une posologie supérieure à celle recommandée

	FLUAD TETRA (Ag virus grippe inactivé)	Prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.	
	NOXIBEN (eszopiclone)	Traitement des insomnies chez l'adulte, habituellement sur une courte durée uniquement en cas de troubles sévères, invalidants ou générant une détresse extrême.	
	VAZKEPA (isocapent éthyl)	Uniquement chez les patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL).	
	SIXMO implant (buprénorphine)	Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, réservé aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale.	El liés à l'implant sous cutané (lésions en lien avec la pose ou le retrait, fibrose, migration y compris dans le système vasculaire pulmonaire)
	CEDACONDA (isoflurane)	Sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.	
	RIZMOIC (naldémédine)	Traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.	
	ZEULIDE (leuproréline)	Traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé ; du léiomyome utérin (fibrome utérin) avant une chirurgie ; de l'endométriose, en tant que traitement unique ou en tant que complément à une chirurgie ; des femmes pré-ménopausées souffrant d'un cancer du sein à un stade avancé se prêtant à une manipulation hormonale ; des enfants avec puberté précoce centrale.	
	VERQUVO (vériciguat)	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, en ajout d'un traitement standard optimisé, chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement I.V. et qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.	
	GAVRETO (pralsétinib)	Uniquement en 2 ^{ème} ligne et plus, en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection).	
	MINJUVI (tafasitamab)	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B uniquement.	
	LUMYKRAS (sotorasib)	Traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.	

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM	DUGRESSA (dexaméthasone/ lévofloxacine)	Prévention et traitement de l'inflammation, et prévention des infections associées à la chirurgie de la cataracte chez l'adulte.	Fort pouvoir sélectionnant des fluoroquinolones avec induction de souches résistantes
	COPIKTRA (duvélisib)	Traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs et de lymphome folliculaire réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs.	Données de sécurité préoccupantes : neutropénies, diarrhées/colites, infections. Proportion importante d'EI graves (72% vs 32%), par rapport au groupe ofatumumab ayant entraîné l'arrêt du traitement (36% vs 6%) et parfois le décès (12% vs 4,5%).
	LECIGIMON (lévodopa/ carbidopa/ entacapone)	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.	
	BRUKINSA (zanubrutinib)	Traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie.	Comme pour les autres inhibiteurs BTK, profil de sécurité marqué par la survenue de FA, syndrome hémorragiques, infections et cytopénies même si les neutropénies semblent plus fréquentes qu'avec l'ibrutinib
	AUBAGIO (térfilunomide)	Traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques.	
	EVRENZO (roxadustat)	Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.	Incertitudes sur l'existence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients non dialysés en comparaison au placebo.



RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE



Le Centre Régional de pharmacovigilance Centre Val de Loire appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
<https://www.rfcrpv.fr>

Suivez-nous sur Twitter :

@CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

#PharmacoQuiz sur Twitter : le rendez-vous hebdomadaire du réseau des CRPV pour réviser la pharmacologie de façon ludique !