

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

Lors de la prescription d'acide fusidique, pensez à suspendre un traitement par statine	2
Irinotécan et dysarthrie aiguë transitoire isolée	3
Méthotrexate et ulcérations buccales sans atteinte hématologique.....	3

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Hypertension intracrânienne chez des enfants traités par « caftors »	4
--	---

L'hypophosphatémie : un effet indésirable spécifique de Ferinject® (carboxymaltose ferrique) ?	4
AINS et risque d'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2	5

MÉDICAMENTS ET VAGUE DE CHALEUR : UNE « INTERACTION » À NE PAS SOUS-ESTIMER !	5
--	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA	7
---	---

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	10
---	----

BILAN 2022	12
-------------------------	----



Les modifications du profil des déclarations et de nos activités, en lien avec les impacts de la crise sanitaire dont nous sortons juste, imposent un retour en arrière de quelques mois....

La surveillance intensive des vaccins contre la COVID-19 a permis de mettre sous les feux de la rampe le travail de terrain réalisé par les CRPV, au plus près des professionnels de santé et des patients. Elle a également permis à de nombreux professionnels de santé libéraux de découvrir et de s'approprier les missions de nos structures, en particulier l'aide au diagnostic des effets indésirables médicamenteux (EIM). La crise a aussi, malheureusement, confirmé l'inadéquation des moyens octroyés aux CRPV au regard de leurs missions, des attentes des professionnels de santé et de nos concitoyens sur le médicament, des exigences réglementaires des tutelles, et de la volumétrie des déclarations de pharmacovigilance. La réforme des vigilances sanitaires lancée depuis plus de 10 ans et qui a été jusqu'à proposer la suppression des CRPV en 2019, a été nourrie par une perception erronée d'un dispositif considéré comme inadapté, ce que la crise sanitaire a largement démenti.

Autre constat, cette crise a permis de confirmer que la détection manuelle des signaux de pharmacovigilance était la plus efficace et le Réseau français des CRPV a démontré son efficacité pour les détecter très précocement. Ceci souligne l'absolue nécessité de maintenir une approche individuelle/qualitative de détection de signaux de sécurité, afin de permettre la prise rapide de mesures de sécurisation du risque, tout cela nécessitant des moyens humains

proportionnés. Mais la détection de signal, cœur de métier des CRPV, suppose des cas cliniquement bien documentés (observation médicale avec diagnostics différentiels), pour que le signal puisse être validé. En ce sens, l'utilisation du portail de signalement, qui favorise les déclarations sans donnée médicale précise et mal documentées, s'avère un outil peu efficace. En effet, l'utilisation de cette plateforme implique systématiquement un travail de documentation des signalements avant de pouvoir (éventuellement) être exploités si les données récoltées sont suffisantes, activité chronophage et énergivore pour le personnel des CRPV. Par ailleurs, la stimulation des déclarations par cet outil s'avère même contre-productive, car elle « embolise » le système et diminue son efficacité. L'adage « Signaler c'est bien, mais bien signaler c'est mieux » n'a jamais eu autant de sens.

Pour maintenir la performance des CRPV français dans la détection de tels signaux et surveiller tous les médicaments comme ils doivent l'être, deux mesures nous paraissent incontournables. La première est qu'un nouveau modèle de financement permette de corriger l'inadéquation des moyens alloués aux CRPV, au regard de la volumétrie et de la faible qualité des déclarations reçues. La seconde, est que les questions/déclarations qui nous sont adressées soient suffisamment détaillées avec en particulier une documentation médicale, clinique et biologique détaillée et une chronologie de prise des médicaments précise, tout ceci afin de ne pas gaspiller un temps précieux.

AP Jonville-Béra



VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

• B. Largeau • EM. Thillard • AP. Jonville-Béra

Lors de la prescription d'acide fusidique, pensez à suspendre un traitement par statine

Ce patient de 65 ans, traité depuis 28 jours pour ostéite à SARM par clindamycine et acide fusidique est hospitalisé pour myalgies intenses conduisant à la découverte d'une rhabdomyolyse (CPK à 10 000 UI/L), compliquée d'insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie. Son traitement chronique depuis plus de 3 ans par ticagrelor, bisoprolol, rosuvastatine et ramipril n'a pas été modifié récemment. La rosuvastatine est arrêtée, mais 48h après les CPK continuent d'augmenter (37 000UI/L) : faut-il suspendre un autre médicament chez ce patient ?

La rhabdomyolyse est un syndrome clinico-biologique (CPK >5N) dû à la lyse des fibres musculaires striées squelettiques dont le contenu est libéré dans la circulation générale (myoglobine, transaminases, potassium, phosphates). Elle se complique dans 15 à 50% des cas par une insuffisance rénale aiguë (IRA) en lien avec la toxicité tubulaire directe de la myoglobine avec risque d'obstruction intratubulaire. La rosuvastatine fait partie des principaux médicaments pourvoyeurs de rhabdomyolyse avec les autres hypolipémiants (statines, fibrates), certains anti-infectieux (daptomycine, sulfaméthoxazole/triméthoprime, fluoroquinolones) et anticancéreux

(trabectédine, erlotinib, dasatatinib) ou encore la colchicine. De plus, l'administration d'acide fusidique par voie systémique majore le risque de rhabdomyolyse chez les patients traités par statine. Les statines non métabolisés par le CYP3A (rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine) étant également concernées, l'interaction implique notamment l'inhibition des transporteurs hépatobiliaires (OATP1B/BCRP) par l'acide fusidique, réduisant l'élimination des statines. Le délai de découverte de la rhabdomyolyse après le début de cette association est classiquement de 4 semaines. Les CPK peuvent continuer d'augmenter jusqu'à 5 jours après l'arrêt de la statine avant de décroître. La prise en charge repose sur : réhydratation, correction des désordres hydroélectrolytiques et suppléance rénale si besoin. Le ticagrelor augmente également l'exposition systémique de la rosuvastatine en réduisant son élimination hépatobiliaire par l'intermédiaire de ces mêmes transporteurs, exposant à un risque de rhabdomyolyse. Dans la mesure où la rosuvastatine et le ticagrelor étaient pris depuis plus de 3 ans sans modification posologique récente, le rôle exclusif de cette association semble moins probable, même si elle a pu contribuer à augmenter le risque de rhabdomyolyse chez ce patient. Enfin, après l'arrêt d'une statine impliquée dans une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique augmentant le risque

de rhabdomyolyse, le début de la diminution des CPK peut prendre plusieurs jours. En raison du risque de rhabdomyolyse potentiellement fatale, les statines sont donc contre-indiquées en association avec l'acide fusidique par voie systémique, et ce jusqu'à 7 jours après la dernière prise d'acide fusidique. Ainsi, en cas de traitement systémique par acide fusidique, toute statine doit être interrompue pendant le traitement et ne peut être reprise que plus de 7 jours après la dernière prise.

Bataillard M, et al. Muscle Damage Due to Fusidic Acid-Statins Interaction: Review of 75 Cases From the French Pharmacovigilance Database and Literature Reports. Am J Ther 2019;26(3):e375-9 ; Deljehier T, et al. Rhabdomyolysis after co-administration of a statin and fusidic acid: an analysis of the literature and of the WHO database of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 2018;84(5):1057-63 ; Lehtisalo M, et al. Rhabdomyolysis during concomitant ticagrelor and rosuvastatin: A breast cancer resistance protein-mediated drug interaction? Br J Clin Pharmacol 2023;89(7):2309-15.

Irinotécan et dysarthrie aiguë transitoire isolée (sans autre atteinte neurologique)

Ce patient âgé de 41 ans sans antécédent cardiovasculaire, a présenté une dysarthrie isolée et des sueurs profuses environ 1h après le début de la perfusion d'irinotécan dans le cadre d'un C1J1 de FOLFIRINOX pour un cancer du côlon métastatique. Il n'avait eu aucune manifestation pendant la perfusion de l'oxaliplatine plus tôt dans la journée, ni pendant l'administration de 5-FU. L'examen clinique, en particulier neurologique, était par ailleurs strictement normal. Ce patient était traité depuis environ 15 jours par alprazolam, morphine (Actiskenan® et Skenan® LP), paracétamol, phloroglucinol, zopiclone et énoxaparine. La perfusion d'irinotécan a été stoppée (durée théorique 1h30) et une ampoule d'atropine a été administrée en sus du protocole prescrit, permettant une régression des symptômes en 20 minutes environ. Chez ce patient, la reprise de l'irinotécan a été autorisée avec allongement de la perfusion (3h30), et n'a pas été suivie de récurrence de la symptomatologie. Des cas de dysarthrie sont rapportés avec l'irinotécan. La littérature rapporte notamment une série de 29 cas de dysarthrie transitoire, avec ou sans aphasie associée, survenant pendant une perfusion d'irinotécan (après quelques minutes à 1h30 de perfusion) ou juste après. Ces troubles survenaient principalement lors des 2 premières cures, même si certains cas sont survenus plus tardivement (12^{ème} perfusion). Il n'y avait jamais d'autre symptôme neurologique associé et les imageries réalisées n'ont révélé aucune anomalie. La durée de la dysarthrie était comprise entre 15 minutes et 24 heures. Il n'a pas été montré de surexposition plasmatique significative en irinotécan chez 2 patients ayant présenté une dysarthrie transitoire, ne suggérant pas un effet indésirable dose/concentration-dépendant. La résolution de la dysarthrie était indépendante de la stratégie adoptée (arrêt irinotécan, réduction de la vitesse de perfusion, administration d'atropine). Le risque de survenue semble par ailleurs indépendant des prémédications et des traitements concomitants administrés. Néanmoins, certains auteurs suggèrent que le risque de dysarthrie secondaire à un protocole par FOLFIRINOX pourrait être associé à la séquence d'administration (perfusion d'oxaliplatine suivie immédiatement par l'irinotécan). En dépit de la faible efficacité de l'atropine, certains auteurs suggèrent que le mécanisme sous-tendant ces dysarthries secondaires serait en lien avec l'effet anticholinestérasique de l'irinotécan, induisant une hyperactivité cholinergique, notamment au niveau du nerf hypoglosse. Après réadministration de l'irinotécan, la récurrence de la dysarthrie est très fréquente avec une intensité similaire ou moindre mais jamais plus importante. En cas de survenue de dysarthrie isolée transitoire (sans autre déficit neurologique associé) pendant une perfusion d'irinotécan, plusieurs auteurs recommandent de réduire la vitesse de perfusion (sur 3 à 4 heures et ce sans réduction de dose) des perfusions suivantes compte tenu de la

tendance à la régression de la symptomatologie lors des perfusions ultérieures. Ainsi, la survenue d'une dysarthrie transitoire isolée lors d'une perfusion d'irinotécan ne contre-indique pas sa réadministration et ne nécessite pas nécessairement une réduction de dose, dans la mesure où l'allongement de la durée de perfusion peut permettre de réduire le risque de survenue ou l'intensité des manifestations.

De Lisa M et al. Irinotecan-Induced Transient Dysarthria: Case Series and Updated Literature Review. Oncol Ther 2020;8(1):147-60 ; De Jong FA, et al. Irinotecan-induced central nervous system toxicity. Report on two cases and review of the literature. Acta Oncol 2008;47(5):974-8 ; Ramirez KG, et al. Irinotecan-induced dysarthria: A case report and review of the literature. J Oncol Pharm Pract 2017;23(3):226-30..

Méthotrexate et ulcérations buccales sans atteinte hématologique

(avec l'aimable autorisation du Pr J Micallef et du Pr M Drici, CRPV de Marseille et Nice)

Une patiente de 60 ans, diabétique de type 2 et hypertendue est suivie depuis 5 ans pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) avec plusieurs lignes de traitement. Il est décidé de réintroduire le méthotrexate (MTX) 10 mg par semaine en association au léflunomide pris depuis 4 ans. Après 4 mois de MTX, la patiente consulte en raison de l'apparition d'ulcérations buccales gênant l'alimentation. Il lui est prescrit un traitement symptomatique local et le bilan biologique ne retrouve pas d'anomalie de la numération de formule sanguine. La patiente est revue 10 jours plus tard et l'examen clinique met en évidence des ulcérations multiples sur la face interne des joues, au niveau des lèvres et de la langue. La biopsie d'une lésion montre de discrets remaniements lichénoïdes très focaux associés à des atypies basales de type régénératif compatibles avec une étiologie médicamenteuse. La patiente bénéficie de différents traitements par bains de bouche. Devant la persistance des lésions après 4 mois, il est décidé de stopper le MTX et d'envisager un traitement cicatrisant par laser.

Le MTX est un des traitements de référence de la PR, le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Par analogie structurale avec l'acide folique, il antagonise la dihydrofolate réductase et bloque la voie des folates, indispensable à la synthèse de novo des bases puriques et de la thymidine, constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire. Cet antimétabolite s'administre de manière hebdomadaire dans cette indication et toute erreur expose à un risque de surdosage et de toxicité, nécessitant la vigilance des professionnels de santé et l'information des patients. Une supplémentation en folates à administrer 24 à 48 heures après la prise de MTX permet de diminuer certains effets indésirables. La muqueuse gastrointestinale est particulièrement sujette à la toxicité des antimétabolites en raison de son fort renouvellement cellulaire. La survenue d'ulcérations buccales est attendue en cas de surdosage en MTX, notamment lors d'erreur médicamenteuse. Ces ulcérations peuvent également survenir à dose thérapeutique avec ou sans hématotoxicité associée. Dans une étude publiée en 2020 et portant sur 794 patients traités par MTX pour une polyarthrite rhumatoïde, 6,2% des patients souffraient d'ulcérations buccales, 16,8% présentaient une atrophie muqueuse et 30% rapportaient un antécédent d'ulcération buccale. L'examen clinique des ulcérations mettait en évidence une présentation polymorphe des ulcérations buccales avec des formes localisées ou généralisées : 44,9% d'ulcères profonds irréguliers, 30,6% de formes aphteuses, 14,3% de mucites diffuses et 10,2% de réactions lichénoïdes. La dose et la durée moyenne de traitement étaient statistiquement plus élevées chez les patients ayant présenté ou présentant des atteintes muqueuses par rapport aux patients sans événement. La majorité des patients avait bénéficié d'une prophylaxie par acide folique quel que soit le groupe. Les ulcérations buccales constituent un ef-

fet indésirable fréquent du MTX concentration/dose- et durée-dépendant, pouvant aboutir à une altération de la qualité de vie et à l'arrêt du traitement. Ces ulcérations doivent être recherchées en routine, car elles peuvent constituer l'un des premiers signes d'un éventuel surdosage en MTX.

Magdy E, et al. Stratification des ulcères buccaux induits par le méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Spec Care Dentiste*. 2021 Mai;41(3):367-371 ; Troeltzsch M, et al. Mucite orale chez les patients recevant un traitement par méthotrexate à faible dose pour la polyarthrite rhumatoïde: rapport de 2 cas et revue de la littérature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Mai 2013;115(5):e28-33.

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• B. Largeau • AP. Jonville-Béra

Hypertension intracrânienne chez des enfants traités par « caftors »

Parmi les innovations thérapeutiques de ces dernières années figurent les médicaments modulateurs du canal CFTR (« -caftor ») indiqués dans la mucoviscidose. La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation d'un potentialisateur de CFTR en monothérapie (ivacaftor) ou en association avec un ou deux correcteurs de CFTR (lumacaftor, tézacaftor ou élexacaftor). Kaftrio® (ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor) a reçu une AMM européenne centralisée en aout 2020 en association avec le Kalydeco® (ivacaftor) chez les patients âgés de 12 ans ou plus, avant d'obtenir en janvier 2022 une autorisation chez les enfants entre 6 et 11 ans. Dans l'étude de phase III ayant donné lieu à cette extension d'indication (NCT04183790), un enfant a dû interrompre cette trithérapie en raison de la survenue d'une hypertension intracrânienne (HTIC). Récemment, 6 autres cas d'HTIC ont été rapportés chez des enfants âgés entre 7 et 12 ans et traités par Kaftrio®, dont deux chez qui elle était associée à une paralysie du 6ème nerf crânien. Le mode de découverte était variable allant d'une découverte fortuite lors d'un examen ophtalmologique de routine à des céphalées d'aggravation progressive associées à des nausées ou à un strabisme. Le délai de survenue médian entre l'instauration du Kaftrio® et la découverte de l'HTIC était de 8 semaines (extrêmes 2 semaines – 8 mois, n=6). Plusieurs enfants présentaient des papilloédèmes sévères et la pression d'ouverture du LCR était de 28 à 58 cmH₂O (norme <25 cmH₂O). Une augmentation de la concentration en vitamine A sanguine a été observée chez 5 d'entre eux (83%), mais elle était le plus souvent modérée avec une concentration toxique retrouvée chez seulement un enfant. Le bilan étiologique était par ailleurs négatif dans tous les cas. Au-delà de la ponction lombaire, la prise en charge consistait en l'administration d'acétazolamide associée à un arrêt ou une réduction de la supplémentation en vitamine A. La trithérapie modulatrice CFTR a été suspendue/arrêtée dans 50% (3/6) des cas. L'évolution a été favorable dans la majorité des cas, à l'exception d'un enfant avec une paralysie du 6ème nerf crânien persistante à distance de la prise en charge initiale et de l'arrêt du Kaftrio®. Concernant le mécanisme, les preuves s'accumulent en faveur d'une hypervitaminose A expliquée par l'augmentation de l'absorption et de la biodisponibilité de certaines vitamines liposolubles, dont la vitamine A, avec les modulateurs de CFTR. Il pourrait s'agir d'un effet collatéral en lien avec leur efficacité sur les manifestations extrapulmonaires de la mucoviscidose. Toutefois, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'écarter un effet direct de l'association ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor sur la production ou la réabsorption du LCR au niveau des plexus choroïdes. Quoi qu'il en soit, ces données invitent à recommander un ajustement régulier de la supplémentation vitaminique selon les concentrations sanguines de vitamine A, afin de limiter ce risque d'HTIC et d'être en mesure de le prendre en charge précocement, le cas échéant. Certains auteurs recommandent par ailleurs la réalisa-

tion régulière d'une fundoscopie après l'instauration de modulateurs du canal CFTR.

Southern KW, et al. Raised Intracranial Pressure in Three Children with Cystic Fibrosis Receiving Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Modulator Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:104-5 ; Wisniewski BL, et al. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21(3):e217-20 ; Miller MJ, et al. Papilledema and hypervitaminosis A after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Can J Ophthalmol* 2022;57(1):e6-10 ; Schembri L, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023;S1569-1993(23)00125-X.

L'hypophosphatémie : un effet indésirable spécifique de Ferinject® (carboxymaltose ferrique) ?

L'anémie ferriprive, complication extra-intestinale la plus fréquente des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), peut nécessiter l'administration de fer intraveineux. L'hypophosphatémie est une complication du fer IV, mais les séries de cas compliqués de manifestations cliniques (ostéomalacie, fractures ou faiblesse musculaire sévère) sont rapportées presque exclusivement avec les perfusions IV de carboxymaltose ferrique (FCM) (Ferinject®). Ainsi, dans une étude récente ayant pris en compte 42 études cliniques, l'incidence de l'hypophosphatémie après perfusion IV de FCM était de 47% [36%-58%], contre 4% [2%-5 %] après perfusion IV de dérisomaltose ferrique (FDI, également appelé fer isomaltoside 1000) (Monover®). Cette différence s'expliquerait par leur effet différent sur le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), qui augmente l'excrétion rénale du phosphate, réduit la concentration en 1,25(OH)-vitamine D et augmente l'hormone parathyroïdienne (PTH). L'objectif de cet essai randomisé en double aveugle chez 97 patients souffrant d'une MICI compliquée d'anémie nécessitant l'apport de fer IV, était d'évaluer les conséquences sur la phosphatémie de 2 perfusions de fer IV (1000mg, puis à 35 jours 500mg ou 1000mg selon poids et hémoglobine) de carboxymaltose ferrique (FCM) (n=48) ou de dérisomaltose ferrique (FDI) (n=49). Les deux groupes étaient comparables pour les caractéristiques initiales, en dehors d'une proportion de patients atteints de rectocolite hémorragique plus importante dans le groupe fer isomaltoside. Malgré des effets comparables sur l'hémoglobine et les réserves en fer, une hypophosphatémie (phosphate sérique <2,0 mg/dL) est survenue chez 8,3 % des patients traités par FDI et chez 51 % des patients traités par FCM (différence de risque ajustée= -42,8% [-57% -25%] ; p<0,0001). Par ailleurs, malgré l'administration de doses de fer plus faibles à J35, l'intensité de l'hypophosphatémies était comparable après la première et la deuxième dose (- 1,25 mg/dL). Dans les deux groupes, l'hypophosphatémie survenait majoritairement dans les deux premières semaines après chaque perfusion. Avec le FCM, l'augmentation du FGF23, de l'excrétion rénale de phosphate et de la PTH, de même que la diminution de la 1,25(OH)-vitamine D étaient plus prononcées. Enfin, l'amélioration du score de fatigue a été plus rapide et plus importante chez les patients

traités par FDI que chez ceux recevant le FCM, l'amélioration plus lente de la fatigue étant corrélée à une hypophosphatémie plus sévère. Cette étude confirme que l'hypophosphatémie est un effet spécifique du carboxymaltose ferrique, car elle est beaucoup plus rare avec les formulations de fer injectable contenant un autre polymère glucidique.

Zoller H, et al. *Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. Gut. 2023;72:644-53*

AINS et risque d'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) majore le risque de cardiomyopathie et d'insuffisance cardiaque, ainsi que de maladie rénale chronique. Par ailleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en favorisant une rétention hydrosodée, majorent le risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque. Les auteurs ont étudié le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en cas de prescription de cure courte d'AINS dans une population de diabétique de type 2 traités entre 1998 et 2021. Ils ont utilisé les données issus du regroupement de plusieurs registres de santé danois (remboursement, prescription) et ont exclu les patients atteints d'insuffisance cardiaque préexistante, de diabète de type 1 et de rhumatisme inflammatoire chronique (pouvant nécessiter un traitement chronique par AINS). Un schéma d'étude auto-contrôlé a été réalisé (case cross-over ou cas propre-témoins). Avec ce schéma, chaque patient est son propre témoin et les événements survenant dans deux périodes de temps sont comparés: période de plausibilité pharmacologique où l'évènement est considéré comme attribuable à l'exposition (fenêtre « à risque ») et une fenêtre « témoin » où l'exposition est considérée comme trop éloignée de l'évènement pour y être attribuable. Les auteurs ont choisi

deux périodes de 28 jours, avec comme « fenêtre à risque » le mois précédant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque et une période « témoin » comme étant le 3ème mois précédant cette hospitalisation. L'association entre l'exposition à un AINS et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été estimée par un odds ratio (OR) reflétant ici le rapport du nombre de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque ayant été exposés à un AINS uniquement pendant la période « à risque » sur le nombre de patients ayant été exposés uniquement pendant la période « témoin ». Un total de 331 189 patients ayant un diagnostic récent de DT2 ont été inclus. L'âge médian des patients était de 62 ans et 44,2% étaient des femmes. En termes de comorbidités, 33,5% avaient une HTA, 8,3% une cardiopathie ischémique, 5,1% une fibrillation atriale et 20% étaient traités par bêtabloquant, 42% par IEC, 43% par une statine et 25% par un antiagrégant plaquettaire. Durant le suivi, 23 308 patients ont été hospitalisés pour une première poussée d'insuffisance cardiaque. Il existait une association significative entre l'exposition à un AINS et la survenue d'une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (OR=1,4 [1,2-1,6]). La prise d'AINS était particulièrement à risque chez les patients ≥ 80 ans (OR : 1.8 [1.4-2.3]), chez les patients ayant une HbA1c élevée (OR : 1.7 [1-2.9]), et chez les nouveaux utilisateurs d'AINS (OR : 2,7 [1,8-4.2]). En revanche, il n'était pas retrouvé d'association statistiquement significative chez les patients < 65 ans ou atteints d'insuffisance rénale chronique. Ainsi, au-delà du risque d'insuffisance rénale aiguë, l'utilisation d'un AINS, y compris pour une courte durée, doit faire l'objet d'une évaluation attentive de la balance bénéfice/risque en raison du risque majoré de décompensation cardiaque chez les patients de 65 ans ayant un DT2.

Holt A, et al. *Heart Failure Following Anti-Inflammatory Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol. 2023 ; 81(15):1459-1470.*

Médicaments et vague de chaleur : une « interaction » à ne pas sous-estimer !

• C. Hleil-Pou • EM. Thillard • AP. Jonville-Béra



En cas de vague de chaleur, la thermorégulation peut être perturbée et conduire à des complications pouvant aller de la déshydratation au coup de chaleur. Certains médicaments favorisent la survenue de ces pathologies, soit parce qu'ils sont directement impliqués dans le mécanisme physiologique de la thermorégulation, soit en aggravant indirectement les effets de la chaleur. Par ailleurs, les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments peuvent être modifiées par l'état d'hydratation du patient, se traduisant par une modification de leur efficacité et/ou une majoration des effets indésirables, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

En cas de vague de chaleur :

• Trois complications sont possibles:

- L'hyperthermie simple
- Le syndrome d'épuisement-déshydratation : conséquence de l'altération de la balance hydrosodée provoquée notamment par la perte sudorale. Il apparaît en quelques jours. Les signes cliniques sont peu spécifiques : céphalées, nausées et vomissements, vertiges, pertes de connaissance, faiblesse musculaire accompagnée de crampes, hypotension, tachycardie et dyspnée.
- Le coup de chaleur : conséquence d'une défaillance aiguë de la thermorégulation, il constitue une urgence médicale extrême car il est à la fois d'apparition très rapide (1 à 6 heures) et d'évolution fatale (en moins de 24 heures) s'il n'est pas rapidement pris en charge. Il associe une hyperthermie majeure et brutale ($> 40^{\circ}\text{C}$) à des troubles neurologiques graves (délire, hallucinations, convulsions, coma). A ces signes peuvent s'ajouter un arrêt de la sudation, une hyperventilation, une tachycardie et une hypotension artérielle.

• Trois facteurs de risque peuvent altérer l'adaptation de l'organisme en cas de forte chaleur :

- L'âge extrême (nourrisson, enfant, personne âgée) : la personne âgée est particulièrement vulnérable en raison d'une altération de la capacité à percevoir la soif, d'un risque d'altération du métabolisme hydrosodé et de la fonction rénale et d'une diminution des capacités de thermorégulation par la transpiration. L'existence d'une dépendance et l'isolement social sont des facteurs de risque majeurs
- Les pathologies chroniques, en particulier sévères
- Certains médicaments en interagissant avec les mécanismes adaptatifs de l'organisme sollicités en cas de température extérieure élevée, peuvent contribuer à l'aggravation du syndrome d'épuisement et du coup de chaleur.

D'autres peuvent provoquer à eux seuls des hyperthermies ou indirectement aggraver les effets de la chaleur (cf tableau ci-dessous).

• **Deux recommandations sont importantes :**

- En aucun cas, il n'est justifié d'envisager d'emblée et systématiquement une diminution ou un arrêt des médicaments pouvant interagir avec l'adaptation de l'organisme à la chaleur.
- Les mesures préventives les plus importantes et les plus immédiates à mettre en place reposent sur la surveillance de l'état général des patients (clinique et biologique) et sur certaines mesures comme le rafraîchissement, l'aération et l'hydratation.

• **Chez un patient avec facteur de risque, le médecin amené à le prendre en charge doit :**

- procéder à une évaluation complète de l'état d'hydratation (clinique, apports hydriques, poids, fréquence cardiaque, tension artérielle, ionogramme complet avec clairance de la créatinine) avant de prendre toute décision thérapeutique
- contrôler régulièrement l'état d'hydratation et les facteurs de risque
- identifier les médicaments pris qui pourraient altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur (cf tableau ci-dessous)
- réévaluer l'intérêt de chacun d'eux en particulier ceux susceptibles d'altérer la fonction rénale;
- éviter la prescription d'AINS (y compris coxibs), particulièrement néphrotoxiques en cas de déshydratation
- en cas de prescription de diurétique, vérifier que les apports hydriques et sodés sont adaptés
- recommander au patient de ne prendre aucun médicament sans avis médical, y compris ceux délivrés sans ordonnance (dont les AINS comme l'ibuprofène,...)

- C'est au terme de ces évaluations qu'une adaptation particulière du traitement, si elle est justifiée, peut être envisagée en prenant en compte la pathologie traitée, le risque de syndrome de sevrage et le risque d'effet indésirable, et en s'assurant que toutes les mesures générales de correction de l'environnement immédiat et de l'accès à une bonne hydratation sont correctement suivies.
- Aucune règle générale et/ou systématique ne peut être proposée pour la modification des schémas posologiques.

Médicaments à prendre en considération dans l'analyse des facteurs de risque (liste non exhaustive)

Médicaments susceptibles d'aggraver un syndrome d'épuisement-déshydratation ou un coup de chaleur

En provoquant des troubles de l'hydratation et/ou électrolytiques	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques au long cours • Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : acétazolamide ; • Certains antidiabétiques oraux : gliflozines ; • Certains antiépileptiques : topiramate, zonisamide. • Laxatifs
En altérant la fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les AINS y compris les salicylés >500mg/j et coxibs • Certains anti-hypertenseurs : IEC, ARAII • Tous les médicaments sources de cristallurie : aciclovir, valaciclovir, sulfamides, amoxicilline,... • Tous les médicaments néphrotoxiques avérés : aminosides, ciclosporine, tacrolimus, produits de contraste iodés
En empêchant la perte calorifique de l'organisme	<p><i>En perturbant la thermorégulation centrale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptiques (y compris de seconde génération) • Médicaments sérotoninergiques : imipraminiques, IRS, IRSNA, triptans, tramadol,... <p><i>En perturbant la thermorégulation périphérique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments à effet atropinique (par limitation de la sudation) : imipraminiques, anti-H1 de 1ère génération, antiparkinsoniens atropiniques, antispasmodiques à visée urinaire (oxybutynine, tolérotide, trospium...) ou digestive (tiémonium, scopolamine,...), bronchodilatateurs atropiniques (ipratropium, tiotropium), néfopam, pizotifène, mémantine, disopyramide,... • Vasoconstricteurs périphériques (limitation de la réponse vasodilatatrice) : triptans, pseudoéphédrine, dérivés de l'ergot de seigle,... • Médicaments susceptibles de limiter l'augmentation réactionnelle du débit cardiaque à une augmentation du débit sanguin cutané : diurétiques et bêta-bloquants.

Médicaments dont la cinétique est susceptible d'être affectée par la déshydratation

- lithium ;
- colchicine
- anti-arythmiques ;
- digoxine ;
- anti-épileptiques ;
- biguanides (metformine) et sulfamides hypoglycémiantes ; statines et fibrates
- Dispositifs transdermiques : la vasodilatation peut entraîner une augmentation de l'effet thérapeutique et la transpiration peut décoller le dispositif
- Insuline : la vasodilatation peut augmenter la vitesse d'absorption et le risque d'hypoglycémie. Les sueurs (signes d'hypoglycémie) peuvent être absentes.

Médicaments susceptibles d'augmenter la sudation

- **Parasympathomimétiques** : agoniste cholinergique (pilocarpine) ; anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, galantamine) ; inhibiteurs de cholinestérase (néostigmine, pyridostigmine, ambénonium)

Médicaments susceptibles d'induire une hyperthermie

- Antipsychotiques (antagoniste dopaminergiques) ;
- Sevrage brutal de médicament dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergique) ;
- Agonistes sérotoninergiques (IRS, triptans, tramadol,...)
- Hormones thyroïdiennes

Médicaments susceptibles d'aggraver indirectement les effets de la chaleur

- Antihypertenseurs et anti-angoreux (baisse de la pression artérielle et hypoperfusion)
- Psychotropes (baisse du niveau de vigilance et facultés de défense contre la chaleur)

Rappels concernant la conservation des médicaments :

- Il est recommandé de prendre en compte les règles de conservation des médicaments en cas de vague de chaleur (vérifier l'absence d'altération de l'aspect extérieur du médicament (suppositoires, ovules, crèmes...), emballage isotherme pour le transport si nécessaire, contrôle régulier des réfrigérateurs, ...).
- Pour les médicaments à conserver à température ambiante, des essais de stabilité ont montré l'absence de dégradation après exposition pendant 6 mois à une température de 40°C.

Pour plus d'informations :

<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/22/20230622-map-canicule-bon-usage-med-2023.pdf>

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

- F. Beau-Salinas • AP. Jonville-Béra



ANSM - Mars 2023

Interférence de la biotine avec les tests de la fonction thyroïdienne

La biotine (indiquée dans l'alopécie et présente dans certains compléments alimentaires pour les cheveux, ongles, peau etc.) peut interférer avec les dosages des hormones thyroïdiennes basés sur l'interaction biotine/streptavidine.

En cas de prise de biotine, les dosages notamment de thyroxine (T4) peuvent être faussement bas ou faussement élevés et peuvent conduire à une prise en charge inadaptée du patient ou à un diagnostic erroné d'hypo ou d'hyperthyroïdie. Les patients sous lévothyroxine après une thyroïdectomie et les patients hyperthyroïdiens traités à l'iode radioactif ou par des médicaments antithyroïdiens encourent le même risque.

Ainsi, les médecins sont informés que :

- si les résultats des tests de la fonction thyroïdienne ne sont pas cohérents avec le tableau clinique et/ou d'autres examens, la possibilité d'une interférence de la biotine doit être envisagée.
- ils doivent demander systématiquement au patient s'il prend de la biotine avant de prescrire un dosage de la fonction thyroïdienne.
- si le patient prend de la biotine, ils doivent informer le laboratoire d'analyse, car des tests alternatifs peuvent être utilisés.
- les patients doivent être informés que la biotine peut être présente dans des compléments alimentaires utilisés notamment pour les cheveux, la peau et les ongles et qu'il est nécessaire qu'ils en informent leur médecin et/ou le personnel de laboratoire.

Ozempic (sémaglutide) : uniquement dans le traitement du diabète de type 2

Ozempic (sémaglutide), disponible uniquement sur ordonnance, est indiqué dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. Il existe en France un usage détourné chez des personnes non diabétiques dans un objectif de perte de poids. Dans ce contexte, l'ANSM et la Cnam ont mis en place une surveillance active de l'utilisation par le suivi des données de vente et de remboursement issues du système national des données de santé et celui des signalements d'usage non conforme et les déclarations d'effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance. Sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité Ozempic est estimé à environ 1%.

L'ANSM rappelle que :

- Ozempic doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son AMM.
- Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel ;
- Ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites et des hypoglycémies.

Zolgensma® (onasemnogène abeparvovec) : risque d'hépatite fatale

Zolgensma® est un traitement de thérapie génique de l'amyotrophie spinale en pédiatrie administré en perfusion unique, composé d'un vecteur dérivé d'un virus recombinant non répliquatif

qui contient l'ADNc du gène de la protéine de survie des motoneurons (SMN).

En raison d'un risque d'atteinte hépatique, modérée ou sévère, probablement lié à une réponse immunitaire innée et/ou adaptative au vecteur, un contrôle de la fonction hépatique avant le traitement puis dans les mois suivants est nécessaire et une corticothérapie est systématiquement associée pendant 30 jours ; la posologie de corticoïdes est ensuite réduite progressivement si l'examen clinique et la bilirubinémie totale sont normaux et les transaminases sont < 2N.

Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale sont récemment survenus. Ils ont débuté par une augmentation asymptomatique des transaminases dans les 2 premières semaines suivant la perfusion d'onasemnogène abéparavec, traitée par augmentation de la posologie de prednisolone. Entre la 5ème et la 6ème semaine suivant la perfusion, et 1 à 2 semaines après la diminution progressive de prednisolone, est survenue une nouvelle augmentation des transaminases, avec vomissements et altération de l'état général, suivie d'une encéphalopathie hépatique et d'une défaillance multiviscérale fatale dans les jours suivants.

L'ANSM et le laboratoire Novartis informent de la survenue de ces 2 cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale et rappellent que :

- La fonction hépatique doit être évaluée avant le traitement puis fréquemment dans la suite, pendant au moins 3 mois après la perfusion, et notamment lors de la phase de diminution de la corticothérapie.

- Les patients présentant une détérioration de la fonction hépatique et/ou des signes ou symptômes d'une atteinte hépatique aiguë doivent consulter rapidement un spécialiste.

- Si les patients ne répondent pas à la corticothérapie, un hépato gastro-entérologue pédiatrique doit être consulté afin d'ajuster le traitement par corticoïdes.

- La corticothérapie doit être poursuivie tant que la fonction hépatique n'est pas revenue à la normale (notamment avec une bilirubinémie totale normale et des transaminases < 2 N).

- Les aidants doivent être informés du risque d'atteinte hépatique grave et de la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction hépatique.

ANSM - Avril 2023

Collyres mydriatiques en pédiatrie : mesures pour diminuer le risque d'effet indésirable grave

Des effets indésirables graves, parfois fatals, continuent d'être observés avec les collyres mydriatiques chez les nouveau-nés et les nourrissons, dans un contexte de mésusage (association de plusieurs collyres, passage systémique,...).

En effet, les collyres mydriatiques exposent à un risque d'effets indésirables digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion), neuropsychiatriques (convulsions, délire, agitation, troubles de régulation thermique) et cardiovasculaires (tachycardie avec les collyres anticholinergiques et vasoconstriction, HTA, bradycardie, désaturation, pause respiratoire avec la phényléphrine).

L'ANSM rappelle qu'il est indispensable de respecter :

- 1- les indications de chaque collyre selon l'âge de l'enfant*,
- 2- les contre-indications et les précautions d'emploi (notamment en cas de syndrome de Down, de paralysie spastique ou de lésion cérébrale),
- 3- les modalités d'administration : appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 mn après l'administration pour limiter le passage systémique (et essuyer l'excédent de collyre coulé sur la joue),
- 4- la posologie maximale et les intervalles d'administration, en prenant en compte le délai d'obtention de la mydriase avant toute éventuelle nouvelle administration,
- 5- en cas d'iris foncé, qui se dilatent moins facilement que les iris clairs, il existe un risque de surdosage : en l'absence d'effet du cyclopentolate, le remplacer par l'atropine,

6- de surveiller étroitement l'enfant pendant 30 minutes après l'instillation.

Chez le nourrisson < 1 an : l'utilisation de Néosynéphrine® 2,5% doit être exceptionnelle et requiert une surveillance de la tension et du rythme cardiorespiratoire pendant les 30 minutes suivant l'administration.

Chez l'enfant < 12 ans : la Néosynéphrine® 5 % et 10 % et l'atropine 1 % sont contre-indiqués.

* Collyres mydriatiques disponibles en pédiatrie :

Avant 1 an : Atropine 0,3%, tropicamide (Mydriaticum®) 0,5% et phényléphrine (Néosynéphrine®) 2,5% sous surveillance médicale

Entre 1 et 12 ans : Atropine 0,3% et 0,5%, cyclopentolate (Skiacol®) 0,5%, tropicamide (Mydriaticum®) 0,5%, phényléphrine (Néosynéphrine®) 2,5% à usage limité

A partir de 12 ans : Atropine 1%, cyclopentolate (Skiacol®) 0,5%, tropicamide (Mydriaticum®) 0,5%, phényléphrine (Néosynéphrine®) 5% et 10%

ANSM - Mai 2023

Inhibiteurs de Janus kinase (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib et abrocitinib) : restrictions d'utilisation

Suite à la mise en évidence en 2021 d'un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs et de tumeurs malignes au cours d'un traitement par tofacitinib, un inhibiteur de Janus kinase (JAK), par rapport à un anti-TNF α , l'EMA a procédé à une revue des données disponibles pour 5 inhibiteurs de JAK indiqués dans des maladies inflammatoires et dermatologiques : Xeljanz® (tofacitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib), Jyseleca® (filgotinib) et Cibinqo® (abrocitinib).

En accord avec l'EMA et l'ANSM, les laboratoires informent que :

- Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires majeurs, d'événement thromboembolique veineux, d'infections graves et de mortalité a été observée au cours d'un traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF alpha chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant certains facteurs de risque.

- Ces manifestations sont considérées comme des effets de classe, applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.

- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :

- âgés de 65 ans et plus,
- fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée,
- présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.

- Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant d'autres facteurs de risques thromboemboliques veineux

- Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.

- Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.

- Les patients doivent être informés des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK.

Les recommandations précises, notamment la posologie, sont à consulter dans le résumé des caractéristiques de chaque spécialité.

Complications infectieuses graves favorisées par la prise d'un AINS

De nouveaux cas de complications bactériennes, d'issue parfois fatale, chez des adultes et des enfants ayant pris un AINS (ibuprofène ou kétoprofène), sur prescription ou en automédication, pour une infection fébrile ont été rapportés en France en mars 2023.

Pour mémoire (cf alerte ANSM 2019) des cas d'infection grave

(à point de départ cutané, pleuropulmonaire, neurologique ou ORL) sont rapportés en cas de prise d'AINS pour traiter la fièvre ou la douleur chez des patients immunocompétents, et ce même lorsqu'un antibiotique est associé. Ainsi, en cas d'infection streptococcique (A, B ou pneumoniae) débutante, la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène pour la fièvre ou la douleur augmente le risque d'infection invasive grave probablement par un effet propre (en favorisant la croissance bactérienne) et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie.

Ce risque est particulièrement bien documenté en cas d'infection préexistante :

1/ de la peau ou des tissus mous (toute lésion cutanée inflammatoire quelle que soit l'étiologie : piqûre d'insecte, réaction locale post vaccinale ou autres, varicelle,...) où les AINS favorisent les formes graves d'infection à *S. Pyogenes* ;

2/ en cas de manifestations respiratoires en lien avec une infection à pneumocoque où les AINS favorisent l'évolution vers des complications suppuratives pleuropulmonaires. Pour les autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté. Ainsi, il est licite de ne jamais prescrire ou délivrer d'ibuprofène ou de kétoprofène dans les situations où une infection bactérienne est suspectée.

Ainsi, en raison d'un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A, l'ANSM rappelle :

- de privilégier l'utilisation du paracétamol pour la prise en charge de la douleur ou de la fièvre en cas d'infection, y compris d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une infection dentaire, une lésion cutanée ou la varicelle.

Références :

-points d'information du ANSM des 27/04/2023, 18/04/2020 et 20/05/2020:
<https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
-rapport-pv-ains-tours-marseille-2019-1.pdf (site ANSM) :
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0a-f552386a3d59a38fdadd960aea963.pdf

Acidose lactique et metformine : un risque évitable

Parmi les effets indésirables graves de la metformine (indiquée dans le diabète de type 2), figure l'acidose lactique*, complication qui peut être fatale en cas de prise en charge tardive. Cette complication peut être le plus souvent évitée en prenant en compte certains facteurs de risque.

Le risque d'acidose lactique augmente en cas de dégradation de la fonction rénale, d'utilisation d'un produit de contraste, d'affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc,...), de maladie aiguë ou de décompensation d'une maladie chronique (infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire,...), d'insuffisance hépatocellulaire, d'intoxication alcoolique aiguë ou d'alcoolisme.

Le risque d'acidose lactique peut être limité en :

- 1/ surveillant régulièrement la clairance de la créatinine
- 2/ adaptant la posologie à la fonction rénale
- 3/ respectant la contre-indication : insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 mL/min)
- 4/ en cas d'injection d'un produit de contraste iodé :
 - arrêt systématique de la metformine avant ou au moment de l'examen, avec reprise après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été jugée stable.
 - hydratation abondante (boire minimum 2 litres d'eau), avant et après l'examen, éventuellement IV en cas d'hypovolémie (si diabète est mal équilibré, du fait de la glycosurie entraînant une diurèse osmotique).
 - surveillance accrue de la fonction rénale
- 5/ en cas de déshydratation aiguë (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides) :

- arrêt transitoire de la metformine avec reprise une fois la déshydratation corrigée et en l'absence de dégradation de la fonction rénale

6/ en prenant en compte le risque d'interaction avec les médicaments néphrotoxiques**

* Les signes cliniques évocateurs d'acidose lactique sont : les vomissements répétés, douleurs abdominales, crampes et douleurs musculaires diffuses, sensation de malaise avec asthénie généralisée, dyspnée, hypothermie et/ou bradycardie.

** Médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques, AINS, antibiotiques sulfamides, aminosides,... En cas d'association avec la metformine, un ajustement posologique de la metformine peut être nécessaire afin de diminuer le risque d'acidose lactique.

ANSM - Juin 2023

Fluoroquinolones : Limiter la prescription aux infections sévères

Les fluoroquinolones sont à l'origine d'effets indésirables rares mais graves, parfois durables, invalidants et potentiellement irréversibles, comme les ruptures tendineuses, les neuropathies périphériques, les troubles neuro-psychiatriques et cardiovasculaires (anévrisme, dissection aortique, régurgitation et/ou insuffisance des valves cardiaques et troubles du rythme).

À la suite d'une réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque, les indications des fluoroquinolones ont été fortement restreintes en 2019, compte tenu de la gravité de certains de leurs effets indésirables. Or, une étude récente a mis en évidence la persistance importante de prescriptions non conformes à ces nouvelles indications.

L'ANSM rappelle que la prescription d'une fluoroquinolone

- doit être réservée à certaines infections bactériennes sévères pour lesquelles l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable
- nécessite une information des patients sur la conduite à tenir en urgence en cas d'effet indésirable grave.

Ainsi, à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés, les fluoroquinolones **ne doivent plus être prescrites pour traiter des infections non sévères ou de sévérité légère à modérée** (notamment cystite non compliquée, bronchite aiguë, exacerbation aiguë de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO], rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), ainsi que pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses.

Progestatifs et méningiome : risque confirmé pour la promégestone, la médrogestone et la médroxyprogestérone

Entre 2019 et 2020, des études épidémiologiques ont démontré un surrisque de méningiome, qui augmente avec la dose cumulée reçue, pour trois progestatifs : l'acétate de cyprotérone, la chlormadinone et le nomegestrol. En mars 2023, sur la base de signalements de pharmacovigilance de méningiomes associés à d'autres progestatifs (médrogestone, progestérone, dydrogestérone et dienogest) l'ANSM a établi des recommandations préliminaires les experts ayant considéré qu'un effet « classe » ne pouvait être exclu au regard de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

Une nouvelle étude visant à évaluer le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation de progestérone, médrogestone, médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, dienogest ou d'un DIU au lévonorgestrel a été conduite à partir des données du Système national des données de santé. Elle a comparé plus de 18 000 femmes opérées d'un méningiome à plus de 90 000 femmes « témoins » entre 2009 et 2018. Elle montre que l'utilisation prolongée de promégestone (Surgestone®), de médrogestone (Colprone®) ou d'acétate de mé-

droxyprogestérone (Depo Provera®) est associée à un surrisque de méningiome. Celui-ci est augmenté lorsque la durée d'utilisation de ces médicaments (à la posologie de l'AMM) dépasse 1 an, comme c'est le cas avec l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques), de nomegestrol (Lutényl® et génériques) et de cyprotérone (Androcur® et génériques).

A contrario, il n'y a pas de surrisque de méningiome avec les DIU au lévonorgestrel, la progestérone (par voie orale, intra-vaginale et cutanée) (Utrogestan® et génériques) ou la dydrogesterone (Duphaston®, Climaston®). Des études complémentaires sur le diénogest (Visanne® et génériques), remboursé depuis 2020, sont envisagées.

Risque relatif de chirurgie du méningiome avec une utilisation de progestatifs plus d'un an

Promégestone	Médrogestone	Chlormadinone	Médroxy-progestérone	Nomégestrol	Cyprotérone
x 2,7	x 4,1	x 5,5	x 5,6	x 7,5	x 24,5

Gavreto (pralsetinib) : risque de tuberculose

Gavreto® (pralsetinib) est indiqué 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) non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

Des cas de tuberculose, principalement extrapulmonaire, ont été rapportés au cours du traitement, chez des patients avec ou sans antécédent connu de tuberculose.

En accord avec l'EMA et l'ANSM, le laboratoire Roche informe :

- De la survenue de cas de tuberculose au cours du traitement par pralsetinib,
 - Qu'avant de débuter le traitement par Gavreto®, une tuberculose active ou inactive (« latente ») doit être recherchée
 - Qu'en cas de tuberculose active ou latente, un traitement anti mycobactérien standard doit être initié avant le début de Gavreto®
- L'administration concomitante de pralsetinib et d'un traitement antimycobactérien comprenant de la rifampicine ou de la rifabutine, inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4, est susceptible d'entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du pralsetinib et par conséquent de son efficacité. L'administra-

tion concomitante de pralsetinib et d'inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 doit être évitée. Si elle ne peut l'être, la dose de pralsetinib doit être augmentée (cf RCP de Gavreto®).

Le RCP et la notice de Gavreto® seront prochainement mis à jour.

ANSM - Juillet 2023

Clomifène (Clomid®) : Toxicité oculaire grave

De nouveaux effets indésirables visuels sont rapportés avec le clomifène : névrite optique, neuropathie ischémique optique, occlusion de la veine centrale de la rétine, décollement de la rétine et décollement du vitré. Ces effets se sont compliqués dans certains cas d'une déficience visuelle ou d'une cécité réversible ou irréversible, partielle ou totale, y compris après l'arrêt du clomifène. L'analyse des cas rapportés n'a pas identifié de facteurs de risque, cependant dans certains cas il existait une durée de traitement plus longue ou une posologie plus élevée que celle recommandée.

Le mécanisme exact n'est pas élucidé, mais le clomifène était déjà connu pour entraîner certains effets oculaires (vision trouble, réduction de l'acuité visuelle, phosphènes, et scotomes scintillants).

En accord avec l'EMA et l'ANSM, la firme informe :

- au début du traitement, la patiente doit être avertie du risque et, si des troubles visuels apparaissent, elle doit arrêter immédiatement le clomifène et en informer son médecin.
- en cas de troubles visuels, un examen ophtalmologique complet est nécessaire; si aucune autre étiologie n'est identifiée, le clomifène doit être définitivement arrêté
- un antécédent de troubles visuels associé à l'utilisation du clomifène (cycle de traitement précédent ou actuel) constitue une contre-indication à tout traitement ultérieur.

*Pour mémoire, les indications du clomifène sont : stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle; corps jaune inadéquat ; phase lutéale courte ; syndrome des ovaires polykystiques ; Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale ; induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insemination intra-utérine, FIV).

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 01/03/2023 et le 30/06/2023 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)	KIMMTRAK (tébentafusp)	Renouvellement de l'AAP en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01.	Risques importants de réaction cutanée aiguë (94 %), de troubles cardiaques (15 %) ou de syndrome de relargage des cytokines (89 %) nécessitant une surveillance avant et après l'administration
	PLUVICTO (lutécium (177Lu) vipivotide tétraxétan)	En association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane.	
IV (mineure)	LIVTENCITY (maribavir)	Dans « le traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet chez les adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe d'organe solide. »	Option de dernier recours lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables pour des raisons de toxicité (notamment hématologique ou néphrologique), d'interaction médicamenteuse ou d'échec virologique ; interaction (inhibiteur) avec certains immunosuppresseurs

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
	LIVMARLI (maralixibat)	Dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.	
	ZOKINVY (lonafarnib)	Dans le « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite. »	Evénements gastro-intestinaux fréquents et d'intensité modérée, mais pouvant néanmoins nécessiter une prise en charge médicale, voire une interruption de traitement
	SPEVIGO (spésolimab)	Dans « Traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie chez les adultes. »	
	QUVIVIQ (daridorexant)	Chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée	
V (absence)	GHRYVELIN (acétate de macimoreline)	Dans le diagnostic du déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes	
	RYBRILA (bromure de glycopyrronium)	Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants et adolescents de 3 ans et plus souffrant de troubles neurologiques chroniques ».	
	NEURACEQ (florébétabène 18F)	Pour l'imagerie Tomographie par Émission de Positons (TEP) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte, dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes : quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs Aβ42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).	
	LOCAMETZ (gozétotide)	Pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes : stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement curatif initial, identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué ».	
	NEXPOVIO (sélinexor)	En association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.	Nombreux effets de grade 3 et effets graves, en particulier hématologiques, ayant conduit à une modification ou une suspension de dose
	ORGOVYX (relugolix)	Dans le « traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormono-dépendant.	

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	LUPKYNIS (voclosporine)	Indiqué, en association avec le mycophénolate mofétil, dans le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe III, IV ou V (y compris de classe mixte III/IV ou IV/V).	Efficacité mal établie au regard d'une forte incertitude sur la quantité d'effet de la voclosporine versus placebo

ISSN : 2610-4512

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

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

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

Conception graphique : BC PRINT - La Ville aux Dames (37) - contact@bcprint.fr

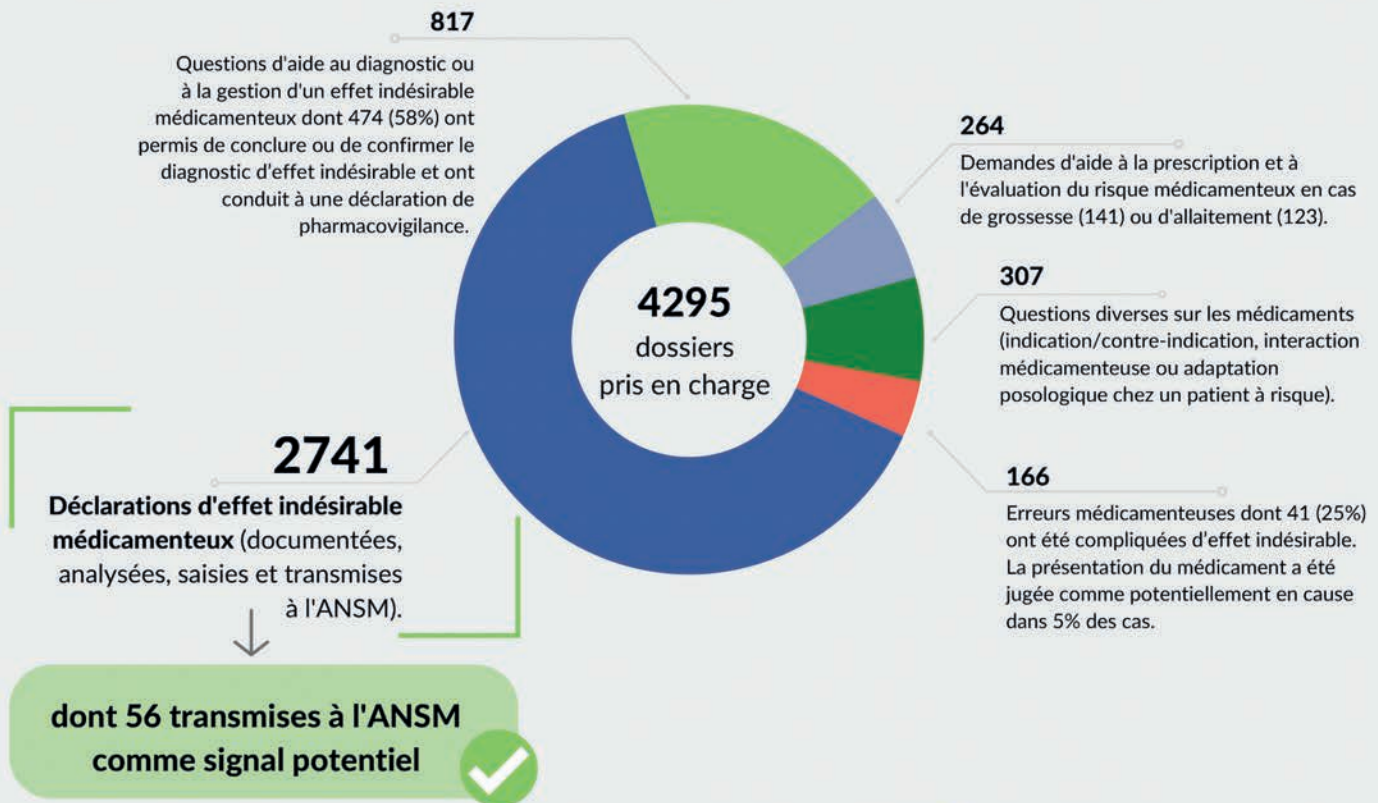
Dépôt légal : juillet 2023

Bulletin en ligne : www.pharmacovigilance-tours.fr

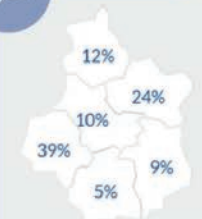
Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.

CHIFFRES CLÉS - BILAN 2022

(portant sur les missions de veille sanitaire, d'expertise et d'appui auprès des professionnels de santé et des établissements de la région)



Origine des déclarations



Cette année, les médecins sont à l'origine de 45% des déclarations suivis par les patients (43%). Les déclarations des professionnels de santé émanent du CHRU de Tours (33%), des médecins libéraux (32%), des autres CH (29% dont 56% transmis par les correspondants de PV), des pharmaciens libéraux (4%) et des cliniques (1%).

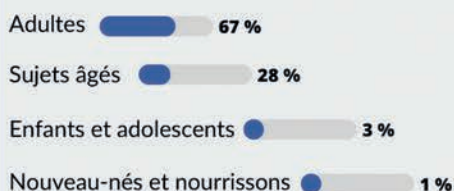


Questions "Grossesse"

Les 141 questions proviennent du CHRU (64%), d'un autre CH (15%), d'un professionnel de santé libéral (15%), d'un patient (2%) ou d'une clinique (1%). Les questions reçues sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse maternelle/paternelle ; aide à la prescription avant ou pendant la grossesse ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale.

Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Répartition par classe d'âge



Pour 474 patients, la déclaration fait suite à une demande d'aide au diagnostic ou à la gestion d'un effet indésirable.

Questions "Allaitement"

Les 123 questions proviennent du CHRU (75%), d'un autre CH (12%), d'un professionnel de santé libéral (9%) ou d'un patient (3%). 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.

Dans ces situations, la consultation du service a le plus souvent permis d'autoriser l'allaitement.



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 !