



# 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



## L'essentiel

### VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Colique néphrétique et pyélonéphrite chez une diabétique : si c'était le médicament ?.....	2
Augmentation des CPK, pensez aussi à évoquer le rôle de l'antiépileptique .....	2

### PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

En cas d'effet indésirable en lien avec un antibiotique, l'avis du pharmacovigilant diminue le risque de le contre indiquer à tort.....	3
---	---

### EN BREF !

Actualisation de la liste des « never events » .....	3
--	---

### ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

Migration dans l'artère pulmonaire de Nexplanon® (implant d'étonogestrel).....	4
--	---

### MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Antibiotiques et grossesse .....	5
----------------------------------	---

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

### COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS....

### SEMAINE SÉCURITÉ DES PATIENTS : AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC POUR LA SÉCURITÉ DES PATIENTS..



## Colique néphrétique compliquée de pyélonéphrite chez une diabétique : si c'était le médicament ?

Cette patiente diabétique, âgée de 72 ans, hospitalisée pour colique néphrétique (lithiase radio-opaque) développe rapidement une pyélonéphrite puis un choc septique à E coli alors qu'elle est traitée depuis environ 15 jours par Xigduo® (dapagliflozine/metformine) et au long cours par glimépiride et sitagliptine. Lors de la déclaration au CRPV de cette complication infectieuse de la dapagliflozine, la question est posée de l'éventuelle étiologie médicamenteuse de la colique néphrétique.

Concernant la colique néphrétique : aux vues des données disponibles à ce jour, le risque de lithiase n'est pas évoqué pour le glimépiride et la sitagliptine. Pour la dapagliflozine, les données sont contradictoires. En effet, les inhibiteurs du SGLT-2 en augmentant la glycosurie et la natriurèse, donc le débit et le volume urinaire diminueraient le risque de lithiase. C'est une des hypothèses expliquant que dans certaines études sur registres de santé, il existait une diminution du risque de néphrolithiase chez les diabétiques traités par gliflozine par rapport aux diabétiques non traités par gliflozine. A contrario, plus de 200 cas de néphrolithiase ont été rapportés en pharmacovigilance internationale avec les gliflozines (en particulier la canagliflozine) et la FDA a alerté sur ce risque potentiel. Une étude de disproportionnalité dans la base mondiale de pharmacovigilance est également en faveur d'un signal pour le couple gliflozine/néphrolithiase. Une des explications serait que les gliflozines augmentent l'excrétion urinaire d'acide urique, ce qui pourrait favoriser la survenue de lithiases uriques.

Concernant la complication infectieuse : les infections des voies urinaires (dont les infections basses et les pyélonéphrites) sont qualifiées de « fréquentes » dans le RCP de la dapagliflozine (entre 1% à 10% des patients traités). Ces infections surviennent majoritairement en début de traitement. Elles sont généralement d'intensité légère à modérée, plus fréquentes chez les femmes et plus souvent lorsque l'indication est le diabète plutôt que l'insuffisance cardiaque. En effet, c'est en bloquant l'action du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) que les gliflozines provoquent une glycosurie propice au développement de germes. Les gliflozines majorent également le risque d'infection génitale grave, à type de gangrène de Fournier, et ce diagnostic doit être systématiquement évoqué devant toute douleur, sensibilité, érythème et/ou tuméfaction de la zone génitale ou périnéale afin de débiter en urgence une antibiothérapie et d'arrêter la gliflozine. Avec le glimépiride et la sitagliptine, le risque d'infection des voies urinaires n'est pas majoré.

Chez cette patiente, le court délai de survenue (15 jours donc a priori trop court) et le caractère radio-opaque de la lithiase (peu en faveur d'une lithiase urique) ne permettent pas de retenir le rôle de la gliflozine dans la survenue de la lithiase. En revanche, la gliflozine a pu favoriser la complication infectieuse.

*Chino Y, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. Biopharm & Drug Disp. oct 2014;35(7):391-404 ; Novikov A, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 1 janv 2019;316(1):F173-85. ; Kristensen KB, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. Diabetologia. 1 juill 2021;64(7):1563-71. Anan G, et al. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation. Pharmacological Research. 1 déc 2022;186:106524. ; Freni I, et al. A Description of Acute Renal Failure and Nephrolithiasis Associated With Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Use: A VigiBase Study. Front Pharmacol [Internet]. 8 août 2022 [cité 19 juill 2024];13.*

## Augmentation des CPK, pensez aussi à évoquer le rôle de l'antiépileptique

Ce patient, âgé de 47 ans, présente depuis le début de son hospitalisation pour un état de mal épileptique, une élévation des CPK progressive. Cette élévation a été initialement attribuée aux crises convulsives, mais malgré leur résolution, les CPK continuent d'augmenter pour atteindre 60 000 UI/L le jour de l'appel. Cliniquement, il n'y a pas de rigidité ni de douleur musculaire. L'EEG ne retrouve pas de signe d'activité épileptique. Au bilan biologique, il n'y a pas d'altération de la fonction rénale, mais seulement une augmentation des transaminases prédominant nettement sur les ASAT (840 UI/L). Il est traité par Keppra® (lévétiracétam) et Lovenox® (énoxaparine) depuis 4 jours, et au long cours par labétalol et lévothyroxine. En l'absence d'étiologie évidente, le rôle des médicaments est évoqué et le Keppra® relayé par Vimpat®. Dès le lendemain, les CPK commencent à diminuer (49 000 UI/L).

Des élévations du taux de CPK et des rhabdomyolyses sont rapportés avec le lévétiracétam, en particulier chez les patients d'origine japonaise (environ 0.01 à 0.1% des patients traités). Dans une revue de la littérature sur 14 cas de rhabdomyolyse attribués au lévétiracétam, les patients avaient un âge médian de 28 ans, les CPK atteignaient un pic avec un délai médian de 5 jours après le début du traitement (alors que le pic compliquant la crise convulsive est plus précoce, à 36-40h de la crise). Les taux maximums de CPK étaient variables : de 1 368 à 49 539 UI/L, en lien avec la masse musculaire des patients. La présence de myalgies et d'une insuffisance rénale aigüe étaient inconstantes (30%). L'arrêt du lévétiracétam a permis une normalisation des CPK. Mais pour d'autres patients, une diminution de posologie suffit, ce qui est en faveur d'un effet concentration-dépendant. Le mécanisme pourrait être une interaction du lévétiracétam avec la protéine SV2A dans les terminaisons nerveuses motrices des fibres musculaires lentes, provoquant une neurotransmission cholinergique accrue et une augmentation du stress musculaire, conduisant à la rhabdomyolyse.

*Romero K., et al. Creatine Kinase Surge: Levetiracetam-Induced Rhabdomyolysis. Cureus, 202416(8), e66715. ; Moinuddin I. Suspected levetiracetam-induced rhabdomyolysis: a case report and literature review. The American Journal of Case Reports, 2020;21, e926064-1.*



ISSN : 2610-4512

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

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

Relecteurs : AP. Jonville-Béra, EM Thillard, F. Beau-Salinas, C Simon, MS Agier (CRPV Tours)

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

Dépôt légal : novembre 2024

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.



## En cas d'effet indésirable en lien avec un antibiotique, l'avis du pharmacovigilant diminue le risque de le contre indiquer à tort

Il ne suffit pas que l'effet indésirable soit listé dans le RCP d'un des médicaments pris par le patient, pour qu'en cas de survenue de cet effet, il lui soit attribué. Cela peut sembler une évidence, mais nous constatons tous les jours lors des déclarations/questions reçues au Centre Régional de Pharmacovigilance, que c'est malheureusement une démarche fréquente, démarche qui peut conduire à contre-indiquer, à tort, la reprise d'un médicament. Ainsi, l'aide au diagnostic des effets indésirables, mission importante de la pharmacovigilance, est un réel service rendu aux patients car elle participe à l'amélioration de la qualité des soins. L'analyse faite par la pharmacovigilance ne se limite pas à la bibliographie, mais prend en compte surtout les données chronologiques (délai de survenue, évolution en fonction de la pathologie), sémiologiques (diagnostics différentiels, mécanisme d'action, facteurs de risque,...).

Cependant, aucune étude n'a évalué l'apport clinique d'une expertise de pharmacovigilance. Ainsi, l'objectif des auteurs était de montrer l'intérêt de prendre l'avis systématique de la pharmacovigilance avant de contre-indiquer un médicament potentiellement en cause dans un effet indésirable. Ils ont inclus 83 295 enfants de moins de 18 ans hospitalisés ou vus en consultation entre 2010 et 2022 dans un établissement américain chez lesquels avait été diagnostiqué un effet indésirable secondaire à une antibiothérapie (45 642 avec une bêta-lactamine, 5329 avec un sulfamide, 3959 avec un macrolide et 622 avec un glycopeptide). L'idée étant que la classe de l'antibiotique mis en cause, était moins souvent à nouveau prescrite, les auteurs ont comparé, en fonction de l'existence ou non

d'une analyse de pharmacovigilance, la proportion d'enfants ayant reçu, lors d'une infection suivante, un antibiotique de la même classe que celui en cause dans l'effet indésirable ou d'une classe différente.

Chez les enfants ayant bénéficié de l'avis d'un pharmacovigilant pour l'effet indésirable, la prescription d'un antibiotique de la même classe était, par rapport à l'absence d'avis, 1,59 [1,3 – 1,9] fois plus fréquente pour les bêta-lactamines, 2,29 [0,9 – 4,9] fois plus fréquente pour les sulfamides, 1,85 [1,1 – 3,2] fois plus fréquente pour les glycopeptides mais pas plus fréquente pour les macrolides (0,77 [0,3-1,6]). Parmi les 518 enfants chez lesquels l'antibiotique prescrit appartenait à la famille déjà en cause, seuls 3 effets indésirables ont récidivé. Mais il s'agissait d'un simple rash 7 jours après la reprise d'amoxicilline et de 2 réactions à la perfusion avec la vancomycine (en lien avec la vitesse de perfusion). Ainsi, pour les effets indésirables en lien avec les bêta-lactamines, les sulfamides ou les glycopeptides, l'analyse par le pharmacovigilant a plus souvent permis de re-prescrire l'antibiotique en cause ou un antibiotique de même classe, sans majoration du risque d'effet indésirable alors que, sans avis, il aurait probablement été contre-indiqué. Cette étude est une des premières à montrer l'intérêt de faire valider par une équipe de pharmacovigilance tout effet indésirable qui conduit à contre-indiquer un médicament (en particulier un antibiotique)..

*Feldman K, et al. Clarification of adverse drug reactions by a pharmacovigilance team results in increased antibiotic re-prescribing at a freestanding United States children's hospital. Plos one, 2024 :19(1), e0295410.*

## EN BREF !



### Actualisation de la liste des « never events »

Les « never events » correspondent à des erreurs médicamenteuses impliquant des médicaments à marge thérapeutique étroite potentiellement compliquées d'effets graves voire fatals, qui ne devraient plus être observées. Leur liste, établie par l'ANSM et publiée au journal officiel, fait suite aux signalements d'erreurs médicamenteuses graves transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Ces erreurs font l'objet de recommandations spécifiques afin de mettre en place des mesures de protection adéquates. **Il s'agit d'erreurs qui, en raison de leurs conséquences potentielles, doivent être anticipées, donc prévenues au sein de tous les établissements par la mise en place d'un système adapté de management de la qualité et de gestion des risques du circuit des produits de santé.**

La liste publiée en mai 2024 comprend 4 « never events » qui font suites à de nouvelles situations à risques :

- **lidocaïne** : surdosage par voie intraveineuse (confusion entre concentration et quantité totale de lidocaïne)
- **colchicine** : non-respect des schémas posologiques, contre-indications, interactions médicamenteuses, prise en compte d'une insuffisance rénale ou hépatique

- **méthadone** : erreur d'utilisation (en particulier lorsqu'elle est utilisée dans la douleur cancéreuse) : non prise en compte des contre-indications, des interactions médicamenteuses et surdosages (pendant la période d'initiation du traitement, de l'augmentation de dose ou de la reprise du traitement après une période d'arrêt)

- **fluoropyrimidine (5-FU)** : administration en l'absence de recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

Certains « never events » sont également modifiés et/ou complétés :

- méthotrexate : Erreur de schéma d'administration du par voie orale **ou sous-cutanée** (hors cancérologie)

- médicaments utilisés en anesthésie ou réanimation au bloc opératoire, notamment : confusion entre **éphédrine / épinéphrine** ; erreurs de dosage, de concentration ou confusion entre **kétamine et eskétamine** ; **curares** : erreur d'administration (erreur de médicament)

- dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...) : erreur de programmation lors de l'utilisation des **morphiniques**, de l'**insuline** et de médicaments ayant une

action sédatrice (**opioïdes, benzodiazépine...**).

Pour mémoire, les autres « never events » portent sur les erreurs d'administration observées avec :

- les anticoagulants ;
- le chlorure de potassium injectable ;
- les spécialités injectables pour lesquelles les modes de préparation est à risque ;

- l'injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse ;
- l'injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale ;
- les anticancéreux, notamment en pédiatrie ;
- l'insuline ;
- les gaz à usage médical
- l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique (exemple : unidoses de sérum physiologique, solution antiseptique...), notamment à la maternité ou en pédiatrie.

**Cette liste est l'occasion de rappeler que les erreurs médicamenteuses compliquées d'effet indésirable doivent OBLIGATOIREMENT être déclarées au Centre Régional de Pharmacovigilance, et ce en parallèle de la déclaration à la Gestion des risques de l'établissement et à l'ARS (s'il s'agit d'un Évènement Indésirable Grave associé aux Soins EIGS)**

## ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

• C. Simon • AP. Jonville-Béra

### Migration dans l'artère pulmonaire de Nexplanon® (implant d'étonogestrel)

La déclaration de plusieurs cas de migration de Nexplanon® (ex Implanon®), implant contraceptif contenant de l'étonogestrel, dans l'artère pulmonaire, a conduit l'ANSM à prendre plusieurs mesures dont une modification du site d'insertion (qui a été déplacé en regard du triceps, site dépourvu généralement de vaisseaux sanguins), et la recommandation faite aux femmes de vérifier régulièrement la présence de l'implant par une palpation douce (cf Lettre aux professionnels de santé du 15/01/2020). Afin de vérifier l'efficacité de ces mesures le suivi national de pharmacovigilance se poursuit.

#### Méthode :

Tous les cas de migration dans l'artère pulmonaire ou ses branches notifiés en France aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou à la firme depuis le rapport précédent, c'est-à-dire entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2023 ont été analysés, ainsi que les données de la littérature.

#### Résultats et discussion :

Depuis le dernier rapport de suivi national, 14 cas de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire ou ses branches ont été notifiés en France, soit 68 cas depuis le début de la commercialisation. La migration est découverte en raison d'un implant non palpable (5 cas ; 63%), d'une demande de retrait de l'implant (2 cas ; 25%) ou devant des signes cliniques (1 cas ; 12%) (douleurs thoraciques). Le diagnostic de migration est posé plus d'un an après la pose dans plus de la moitié des cas (63%). Lorsque la prise en charge est connue (n=12 soit 86%), 3 (25%) implants ont pu être retirés dont 1 (33%) par voie endovasculaire et 2 (67%) par thoracotomie. Neuf (75%) implants sont restés en place, dont 2 (22%) en raison de l'échec du retrait par voie endovasculaire. Chez au moins 2 (14%) femmes, il existait une pariétalisation/endothélialisation de l'implant, expliquant pour une le recours à la thoracotomie (en raison des échecs de retrait par voie endovasculaire). Dans certains cas, il a été décidé de laisser l'implant en place du fait des risques liés au retrait, alors que certaines femmes avaient un désir de grossesse. Pour les 6 cas rapportés avec un implant posé après janvier 2020, c'est-à-dire après la modification du site d'insertion, il n'est pas indiqué si les nouvelles mesures avaient été respectées. Si la comparaison entre la période du rapport (2022-2023) et les périodes antérieures (2013-2021) montre que le taux d'incidence des notifications de migration dans l'artère pulmonaire reste stable (2.64 [1.44-4.43] versus 2.49 [1.87-3.26] /100 000 implants) en raison de déclarations faites avec retard, le taux d'incidence des cas notifiés selon la date

d'insertion de l'implant a diminué (0.57 [0.12-1.65] versus 2.26 [1.66-2.99] /100 000 implants). Ainsi, depuis la mise en place des dernières mesures de réduction du risque (début janvier 2020), le taux d'incidence des cas notifiés en fonction de la date d'insertion est significativement plus faible qu'avant 2020 (0.73 [0.29-1.50] versus 2.60 [1.89-3.49]/100 000 implants), ce qui est en faveur d'un impact positif des dernières mesures de réduction du risque de janvier 2020.

#### Conclusions :

Des cas de migration de Nexplanon® dans l'artère pulmonaire ou ses branches continuent d'être rapportés. Cependant, le taux d'incidence des cas notifiés est environ 3 fois moindre depuis la mise en place de plusieurs mesures de réduction du risque en janvier 2020, ce qui est en faveur d'un impact positif de ces mesures. L'implant non palpable est un motif plus fréquent de découverte d'une migration, ce qui suggère que la recommandation de palpation occasionnelle de l'implant figurant sur la carte patiente semble une mesure efficace. Cependant, il persiste des cas rapportés avec des implants posés à partir de 2020 ce qui pourrait conduire à proposer à nouveau les mesures de réduction du risque déjà évoquée par la France en 2019 mais non retenues dans le cadre de l'arbitrage européen (modification du site d'insertion au niveau scapulaire ou de la forme de l'implant). La migration de l'implant est souvent diagnostiquée tardivement, ce qui s'explique peut-être par une information insuffisante des patientes et des médecins sur les signes d'appel de migration (dyspnée, toux,...). Par ailleurs, la prise en charge des implants ayant migré dans l'artère pulmonaire reste délicate et les tentatives de retrait par voie endovasculaire se soldent souvent par un échec. Il a été décidé de poursuivre cette enquête de pharmacovigilance, de faire une nouvelle communication afin de rappeler le risque de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire qui peut être prévenu par une insertion en regard du triceps (à distance d'une voie veineuse), et par la recommandation faite aux femmes de vérifier régulièrement la présence de l'implant par une palpation douce (afin de ne pas diagnostiquer la migration avec retard et de diminuer le risque d'échec d'un retrait par voie endovasculaire).

NB : pour mémoire, s'agissant d'un microprogestatif il existe un risque d'interaction médicamenteuse avec Nexplanon®. Pendant la période de cette enquête, 3 cas de grossesses évitables car faisant suite à un traitement par carbamazépine, phénytoïne ou rifampicine ont été déclarées.

*Enquête de Pharmacovigilance présentée au Comité scientifique permanent Pharmacovigilance et bon usage du 25/6/2024 (<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmacovigilance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-5>).*

# MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

• AP. Jonville-Béra



## Antibiotiques et grossesse

La prescription d'un antibiotique pendant la grossesse est fréquente (environ 1 femme sur 3) et la question du choix de l'antibiotique chez la femme enceinte pose la difficulté de devoir traiter efficacement la mère sans nuire au bébé. En effet, la plupart des infections qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires ont un impact potentiel sur l'issue de la grossesse (mort fœtale, retard de croissance, prématurité, ...). Ainsi, l'existence d'une grossesse en cours constitue habituellement un argument supplémentaire pour traiter l'infection.

Si de nombreux anti-infectieux peuvent être prescrits sans problème pendant la grossesse (amoxicilline, pivmecillinam, ceftriaxone, azithromycine, ...), certains sont à éviter en l'absence de donnée (clarithromycine, ...) d'autres sont d'indication formelle face aux risques maternels potentiels de l'infection (linézolide, ciprofloxacine, ...) et enfin quelques-uns sont contre-indiqués (albendazole, streptomycine, ...). Cette synthèse se propose de reprendre les principaux éléments à connaître en 2024 pour un bon usage des anti-infectieux pendant la grossesse et de classer les principaux anti-infectieux en fonction du niveau de risque.

A l'aide des données des RCP, d'un ouvrage de référence (1), de deux articles de synthèse (2,3) et d'une revue de la littérature actualisée et ciblée pour certains médicaments, nous avons classé les principaux anti-infectieux (hors VIH et hépatites virales) en 4 groupes en fonction du niveau de risque :

- utilisation possible sans restriction ou utilisation possible en seconde intention ;
- à éviter par prudence en l'absence de données suffisantes permettant d'éliminer tout risque malformatif ou foetotoxique ;
- déconseillés en raison de la suspicion d'un effet nocif
- contre indiqués.

Pour certains d'entre eux, une précision concernant le terme de la grossesse a été ajoutée en raison d'un risque spécifique se traduisant par une recommandation différente en fonction du terme. Les anti-infectieux pour lesquels une contraception est obligatoire ont été signalés. De même, ont été signalés les anti-infectieux réglementairement contre indiqués mais qui peuvent exceptionnellement être utilisés en cas d'infection maternelle sévère et en l'absence totale d'alternative.

Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	A éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effet nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
<b>Antibiotiques/Aminosides</b>				
		<b>T1-T2-T3</b>	<b>T1-T2-T3</b>	L'utilisation des aminosides par voie parentérale doit être la plus courte possible, réservée aux pathologies infectieuses sévères en l'absence d'alternative. La concentration plasmatique maternelle doit être étroitement suivie afin d'adapter la posologie. Une évaluation de la fonction auditive (otoémission) et rénale du nouveau-né est à considérer.
	Néomycine (voie locale)	Amikacine Gentamicine Tobramycine	Streptomycine Kanamycine	
<b>Antibiotiques/Antituberculeux</b>				
<b>T1-T2-T3</b>		<b>T1-T2-T3</b>		<b>Pyrazinamide</b> : effet génotoxique et données limitées chez la femme enceinte. Contre-indiqué en monothérapie pendant la grossesse mais utilisable en association à quatre antituberculeux si nécessaire. <b>Isoniazide</b> : nécessité d'une supplémentation maternelle en vitamine B6 et d'une surveillance mensuelle du bilan hépatique. <b>Rifampicine</b> : nécessité d'une supplémentation par vitamine K1 per os à la mère dans les 15 jours précédant l'accouchement et par voie injectable au nouveau-né (diminution des facteurs vitamine-K dépendants avec un risque de troubles hémorragiques chez le nouveau-né)
<u>1<sup>ère</sup> intention</u> : Isoniazide Rifampicine Ethambutol <u>2<sup>ème</sup> intention</u> : Rifabutine		Pyrazinamide <sup>a,c</sup>		
<b>Antibiotiques/Pénicillines</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
<u>1<sup>ère</sup> intention</u> : Amoxicilline Ampicilline Pénicilline G Pénicilline V				
<b>Antibiotiques/Pénicillines</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				<b>Amoxicilline / acide clavulanique</b> : en fin de grossesse, risque à confirmer d'enterocolite nécrosante chez le nouveau-né (14)
<u>2<sup>ème</sup> intention</u> : Amoxicilline / ac. clavulanique Ampicilline / sulbactam Cloxacilline Piperacilline Piperacilline / tazobactam Pivmecillinam Ticarcilline Ticarcilline / ac. Clavulanique				

Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	A éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effet nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
<b>Antibiotiques/Céphalosporines 1<sup>ère</sup> génération</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
1 <sup>ère</sup> intention : Cefadroxil Cefalexine 2 <sup>ème</sup> intention : Cefaclor Cefazoline				
<b>Antibiotiques/Céphalosporines 2<sup>ème</sup> génération</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
1 <sup>ère</sup> intention : Cefuroxime 2 <sup>ème</sup> intention : Cefamandole Cefoxitine				
<b>Antibiotiques/Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
1 <sup>ère</sup> intention : Ceftriaxone 2 <sup>ème</sup> intention : Cefixime Cefotaxime Ceftazidine Cefpodoxime Cefotiam				
<b>Antibiotiques/Céphalosporines 4<sup>ème</sup> génération</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
2 <sup>ème</sup> intention : Cefipime				
<b>Antibiotiques/Céphalosporines 5<sup>ème</sup> génération</b>				
	<b>T1-T2-T3</b>			
	Ceftaroline Ceftobiprole Ceftolozane			L'utilisation d'une autre céphalosporine avec plus de recul pendant la grossesse est à préférer. L'utilisation est envisageable si la pathologie maternelle le justifie quel que soit le terme.
<b>Antibiotiques/Autres bétalactamines</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
2 <sup>ème</sup> intention : Aztreonam Ertapenem Imipenem /cilastine Meropenem				
<b>Antibiotiques/Glycopeptides</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
2 <sup>ème</sup> intention si pas d'alternative: Vancomycine Teicoplanine				Utilisation possible si la pathologie maternelle le justifie. Risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité : en cas d'utilisation prolongée, évaluation de la fonction auditive (oto émissions) et rénale du nouveau-né. <b>Vancomycine</b> : ne pas administrer à un débit trop rapide (risque d'histaminolibération avec hypotension). Voie orale possible sans réserve pour la prise en charge d'une colite à Clostridium difficile (décontamination intestinale).
<b>Antibiotiques/Macrolides</b>				
<b>T1-T2-T3</b>	<b>T1-T2-T3</b>			
1 <sup>ère</sup> intention : Azithromycine Erythromycine Spiramycine	Clarithromycine Roxithromycine Telithromycine			Les résultats des études observationnelles sont contradictoires, certaines retrouvant une légère augmentation du risque malformatif cardiovasculaire à la suite d'une exposition aux macrolides (notamment à la clarithromycine) en début de grossesse (12).
<b>Antibiotiques/Nitro-5 imidazolés</b>				
<b>T1-T2-T3</b>				
1 <sup>ère</sup> intention : Metronidazole	Ornidazole Secnidazole Tindazole			

Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	A éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effet nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
<b>Antibiotiques/Oxazolidinones</b>				
		<b>T1-T2-T3</b>		
		Linezolide Tedizolid		Les données animales suggérant un risque potentiel (effet sur le développement) et en l'absence de donnée clinique, les oxazolidinones ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité si le bénéfice maternel attendu est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus (15).
<b>Antibiotiques/Fluoroquinolones</b>				
		<b>T1-T2-T3</b>		
		si pas d'alternative : Ciprofloxacine Norfloxacine Ofloxacine	(Levofloxacine) <sup>b</sup> (Moxifloxacine) <sup>b</sup>	Les dernières recommandations, les données cliniques insuffisantes et les risques non formellement exclus pour le cartilage fœtal conduisent à réserver les fluoroquinolones aux situations où il n'existe pas d'autre alternative (dans ce cas, préférer ciprofloxacine et norfloxacine qui ont le plus grand recul d'utilisation) (16)
<b>Antibiotiques/Sulfamides</b>				
2 <sup>ème</sup> intention : Sulfadiazine (T1-T2-T3) Cotrimoxazole (T2)	Cotrimoxazole (T3)	Cotrimoxazole (T1)		Cotrimoxazole : risque d'avortement spontané et de malformations congénitales (anomalies de fermeture du tube neural et fentes orales) (17). Si utilisation indispensable à T1 ou chez une femme envisageant une grossesse, supplémenter en acide folique (5 mg/jour) pendant la durée du traitement (même si effet préventif non démontré sur les malformations). A T2 l'utilisation peut être envisagée si besoin. A T3, à éviter autant que possible car risque d'ictère nucléaire chez le nouveau-né. Si déficit congénital en G6PD, hémolyse néonatale possible.
<b>Antibiotiques/Tétracyclines</b>				
	<b>T1</b>		<b>T2-T3</b>	
	Doxycycline Lymecycline Minocycline		Doxycycline Lymecycline Minocycline	A partir de T2, risque de dyschromie dentaire.
<b>Antibiotiques/Autres antibiotiques</b>				
<b>T1-T2-T3</b>	<b>T1-T2-T3</b>	<b>T1-T2-T3</b>	<b>Accouchement</b>	
Fosfomycine (per os) 2 <sup>ème</sup> intention: Pristinamycine Acide fusidique	Daptomycine Fosfomycine IV Nitrofurantoïne	Colistine Thiamphenicol	Nitrofurantoïne	<b>Daptomycine, Fosfomycine IV</b> : ne doit être prescrite que si la pathologie maternelle le justifie et le bénéfice attendu prévaut sur les risques éventuels. <b>Nitrofurantoïne</b> : uniquement en l'absence d'alternative en raison du risque d'effets indésirables immunoallergiques maternels; En fin de grossesse, risque d'anémie hémolytique néonatale.
<b>T2-T3</b>	<b>T1</b>			
2 <sup>ème</sup> intention: Clindamycine	Clindamycine			

## Principes de prescription des anti-infectieux chez la femme enceinte :

Une fois l'indication de l'anti-infectieux posée au regard du type et de la gravité de l'infection :

- tenir compte de la gravité de la pathologie et du terme (risque malformatif à T1 et risque fœtotoxique à T2/T3) et si la décision de traiter est prise, le médicament doit être donné à la posologie et à la durée efficaces habituelles.
- choisir l'anti-infectieux le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour le couple mère/enfant, ou à défaut celui pour lequel le recul est important, largement prescrit chez la femme en âge de procréer et sans signal identifié chez la femme enceinte, c'est-à-dire en priorité les médicaments d'utilisation « possible » ou « envisageable » pendant la grossesse et éviter les médicaments récents, sauf en l'absence d'alternative.
- en l'absence d'alternative si l'utilisation d'un médicament récent est indispensable, ne pas hésiter à demander l'avis de votre Centre Régional de Pharmacovigilance
- en cas de prescription en fin de grossesse, anticiper le risque néonatal éventuel et prendre en compte le désir ou non d'allaitement.
- et bien sûr, respecter les recommandations de bonnes pratiques en infectiologie (HAS, SPILF) pour éviter les résistances.

## Niveau de risque des médicaments dans les Résumés des caractéristiques du Produit (AMM) :

L'utilisation du médicament est :

« **contre-indiquée** » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace = en cas de médicament dont le risque tératogène ou fœtotoxique est prouvé chez l'homme ou avec des données animales en faveur d'un risque important et pour lesquels soit il existe une alternative thérapeutique, soit la pathologie maternelle ne nécessite pas de traitement au cours de la grossesse ;

« **déconseillée** » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace = en cas de médicament pour lequel il existe une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique ; la prescription est possible si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes ;

« **à éviter par prudence** » durant toute ou partie de la grossesse = en cas de médicament pour lequel les données disponibles, notamment animales, sont rassurantes mais les données en clinique absentes ou encore insuffisantes.

« **envisageable** » durant toute ou partie de la grossesse = en cas de médicament pour lequel les données disponibles sont globalement rassurantes mais doivent être enrichies ;

« **possible** » durant toute ou partie de la grossesse = en cas de médicament pour lequel les données disponibles sont rassurantes et permettent d'éliminer une augmentation du risque malformatif.

Gautier, S., and A. P. Jonville-Béra. "Quels anti-infectieux restent contre-indiqués chez la femme enceinte?." *La Lettre du Gynécologue* • N° 450 - mai-juin 2024

Jonville-Béra, A. P., & Vial, T. (2012). *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*. Elsevier Masson.

Jeanmougin, P., & Le Bel, J. (2013). *Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante*. EMC-Traité de médecine Elsevier Masson.

Bookstaver, P. B., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & McLaughlin, M. (2015). A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(11), 1052-1062.

## 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 - Août 2024

#### Acétate de glatiramère : risque de réactions anaphylactiques des mois ou années après l'instauration du traitement

L'acétate de glatiramère (Copaxone®, Glatiramer Viatrix®) est indiqué en traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques. Il peut provoquer des réactions post-injection (bouffées vasomotrices, douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations, tachycardie, généralement transitoires) ainsi que des réactions anaphylactiques.

Une revue Européenne a récemment réévalué les données disponibles sur ces réactions anaphylactiques, qui sont peu fréquentes (<1% et ≥ 1‰). Les laboratoires commercialisant les spécialités à base d'acétate de glatiramère, en accord avec l'EMA et l'ANSM informent que :

• **Des réactions anaphylactiques** peuvent survenir rapidement après une administration d'acétate de glatiramère, **y compris chez un patient recevant de façon régulière le traitement depuis des mois voire des années**. Des cas d'issue fatale ont été rapportés.

• Les patients traités et leurs soignants doivent être informés des signes et symptômes de réaction anaphylactique et de l'importance de contacter immédiatement un service médical d'urgence en cas de survenue.

• Le traitement par acétate de glatiramère doit être interrompu en cas de réaction anaphylactique.

Le RCP et la notice des médicaments contenant de l'acétate de glatiramère seront prochainement actualisés

### ANSM - Septembre 2024

#### Suspension d'AMM du caproate d'hydroxyprogestérone (Progesterone Retard Pharlon® 500 mg/2 ml)

Le caproate d'hydroxyprogestérone est un progestatif synthétique (voie intramusculaire), autorisé pour traiter diverses pa-

thologies gynécologiques et obstétricales, avec des propriétés pharmacologiques différentes de la progestérone naturelle. Les résultats d'une étude épidémiologique suggèrent une augmentation du risque de cancer chez les personnes exposées in utero au 17-caproate d'hydroxyprogestérone (17-OHPC). Ce risque est possible mais ne peut être confirmé en raison des limites de l'étude. Par ailleurs, un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double aveugle, a montré un manque d'efficacité du 17-OHPC dans la prévention de l'accouchement prématuré. Les données d'efficacité dans les autres indications obstétricales et gynécologiques pour lesquelles le 17-OHPC est autorisé sont limitées. Le rapport bénéfice-risque du 17-OHPC n'étant plus considéré comme positif dans toutes les indications, par conséquent, l'AMM a été suspendue dans l'Union Européenne (UE).

Les médicaments contenant du 17-OHPC (en France PROGESTERONE RETARD PHARLON®) ne doivent plus être prescrits ni délivrés. Des options de traitement alternatives doivent être envisagées pour toutes les indications.

#### Analogues du GLP-1 : recommandations pour réduire le risque d'inhalation et de pneumopathie d'inhalation

Les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1)<sup>1</sup> sont utilisés pour traiter le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique régulière. Certains sont indiqués dans la prise en charge de l'obésité et du surpoids, sous certaines conditions. Ces médicaments ralentissent la vidange gastrique. Ainsi, même si le patient est bien à jeun suffisamment de temps avant une anesthésie générale ou une sédation profonde, il existe un risque accru que l'estomac ne soit pas complètement vide en raison d'un retard à la vidange gastrique, ce qui majore le risque d'inhalation. Ce retard de vidange gastrique est déjà mentionné dans les notices et les RCP des médicaments de cette classe pharmacologique. Cependant, des cas sont encore rapportés.

Par conséquent, afin de réduire le risque d'inhalation et de pneumopathie d'inhalation lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde, l'Agence Européenne du Médicament a recommandé la mise à jour des notices et RCP de ces médicaments par une nouvelle mise en garde :

- Avant toute intervention sous anesthésie générale ou sédation profonde chez un patient traité par analogue du GLP-1, le médecin doit prendre en compte la possibilité d'un contenu gastrique résiduel
- En cas d'intervention chirurgicale, les patients traités par analogue du GLP-1 doivent en informer leur médecin ou chirurgien

1 En France, les médicaments concernés actuellement commercialisés sont : Ozempic (semaglutide), Byetta (exenatide), Trulicity (dulaglutide), Victoza (liraglutide), Saxenda (liraglutide), Xultophy (liraglutide/insuline dégluéc), Wegovy (semaglutide).

## Crayon au nitrate d'argent : restriction des indications et rappel des risques et de leur prévention

**Le nitrate d'argent Cooper 63,3 %, bâton pour application cutanée** remplace depuis le 30 août 2024 le crayon au nitrate d'argent Salva.\*

Le laboratoire Cooper, en accord avec l'ANSM

1) Informe que :

- **l'indication est désormais restreinte au traitement local des bourgeons charnus.** Il n'est plus indiqué dans le traitement des verrues.
- il ne doit pas être appliqué sur les muqueuses, la peau saine, près des yeux.
- la prescription médicale est obligatoire, et il doit être utilisé sous le contrôle d'un professionnel de santé.
- l'utilisation en pédiatrie est réservée au personnel médical

2) Rappelle les risques liés à l'utilisation des bâtons au nitrate d'argent :

- **risque de nécrose pulmonaire** si rupture de la mine lors de l'utilisation chez des patients trachéotomisés ou trachéostomisés (par chute dans la trachée).

Pour prévenir ce risque, les recommandations suivantes doivent être appliquées (cf instructions de manipulation rubrique 6.6 du RCP) :

- Patient en position assise,
- S'assurer que la mine n'est ni fêlée ni cassée en secouant légèrement le crayon ; ne pas utiliser de crayon tombé (risque de fêlure de la mine),
- Humecter la mine dans 1 goutte d'eau (ne pas utiliser de solution saline),
- Appliquer la mine humidifiée perpendiculairement à la zone traitée en ne touchant rien d'autre sans déborder sur les tissus sains,
- Ne pas appliquer de pression trop forte sur la zone à traiter, ne pas exercer d'effet levier,
- Bien essuyer la mine après utilisation avec un mouchoir en papier propre, à jeter ensuite immédiatement à la poubelle,
- Re-capuchonner le crayon

- **risque de brûlures de la peau et de perforation des muqueuses :**

Ne pas déborder sur les tissus sains, protéger la peau saine autour du site d'application par exemple avec de la vaseline

Un crayon est destiné à 1 seul patient pour au maximum 3 jours de traitement.

3) Précise que ces informations de sécurité doivent être transmises au personnel infirmier qui utilisera ce type de crayon au nitrate d'argent.

(\* les crayons Salva restants peuvent être utilisés sous conditions (cf PJ)

## ANSM - Octobre 2024

### Caspofungine en cas d'hémodialyse

L'ANSM, en lien avec la Société française d'anesthésie et de réanimation demande aux anesthésistes-réanimateurs de ne pas utiliser des **membranes dérivées du polyacrylonitrile**

chez les patients en soins intensifs sous hémodialyse et traités par caspofungine. Cette recommandation fait suite à l'analyse de plusieurs signalements (dont quatre décès) de suspicion d'inefficacité de la caspofungine pour infection à candida chez des patients ayant une hémodialyse avec membrane dérivée du polyacrylonitrile. De plus, des travaux expérimentaux suggèrent une séquestration importante de la caspofungine par les membranes dérivées du polyacrylonitrile, qui persiste, a priori, y compris après augmentation des doses de caspofungine.

**Il est recommandé d'utiliser chez ces patients une autre membrane d'épuration extra-rénale, ou un autre médicament antifongique si la levure y est sensible et selon les recommandations en vigueur.**

Pour rappel, les recommandations internationales dans la prise en charge des adultes atteints de sepsis ou de choc septique préconisent d'optimiser les stratégies de dosage des antimicrobiens (1).

(1) Evans L, et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.

### Oxbryta® (voxélotor) : suspension de l'AMM

Oxbryta® est indiqué dans l'anémie hémolytique secondaire à la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, associée ou non à l'hydroxyurée. Des données issues de deux études montrent une augmentation des crises vaso-occlusives chez les patients ayant débuté un traitement par ce médicament. Au vu de ces nouvelles données, l'autorisation de mise sur le marché d'Oxbryta® est suspendue dans l'UE, jusqu'à ce qu'elles soient évaluées en détail par l'EMA. Dans l'attente, Oxbryta® est retiré du marché et tous les essais cliniques en cours et les programmes d'accès précoces sont également interrompus. Tous les lots d'Oxbryta® distribués dans l'Union Européenne font l'objet d'un rappel et aucun nouveau patient ne doit débuter un traitement par Oxbryta®.

Les médecins doivent :

- contacter les patients en cours de traitement par Oxbryta pour interrompre le traitement et discuter avec eux des alternatives thérapeutiques.

- continuer à surveiller les patients afin de détecter tout événement indésirable survenant après l'arrêt du traitement par Oxbryta® et assurer un suivi approprié, dans la mesure où d'éventuelles complications lors de l'interruption brutale du traitement ne peuvent être exclues. Toutefois, ni l'efficacité ni un schéma thérapeutique permettant une interruption progressive du traitement n'ont été établis.

## ANSM - Novembre 2024

### 5-fluorouracile : risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD en cas d'insuffisance rénale

Les patients dont la fonction enzymatique de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est altérée, présentent un risque accru de toxicité grave ou potentiellement fatale lorsqu'ils sont traités par le 5-FU ou l'une de ses prodrogues. Pour identifier ces patients, il est obligatoire de procéder à un test de dépistage du déficit en DPD par phénotypage avant le traitement. Pour faire suite à une information du Comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments, l'ANSM informe que :

- une altération de la fonction rénale est susceptible d'entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile

- chez les patients avec insuffisance rénale modérée ou sévère, il existe un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD, ce qui peut entraîner un sous-dosage en 5-FU et conduire à une réduction de l'efficacité du traitement

- par conséquent les taux sanguins d'uracile utilisés pour le test de dépistage par phénotypage d'un déficit en DPD doivent être interprétés avec prudence. Pour la conduite à tenir dans ces situations, prendre contact avec le laboratoire effectuant le dosage d'uracilémie.

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 11/06//2024 et le 12/11/2024 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)	LUXTURNA (voretigène neparovec)	Perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables chez l'adulte et l'enfant	Survenue fréquente d'une atrophie chorio-rétinienne progressive ayant eu peu d'impact sur l'évaluation des critères de jugement mais dont l'évolution à long terme doit être évaluée
III (modérée)	ARTESUNATE AMIVAS (artésunate)	Traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant	Profil de sécurité satisfaisant mais anémie, hémoglobinurie et « fièvre des eaux noires » et toxicité pour la reproduction (en particulier au cours du premier trimestre)
	KEYTRUDA (pembrolizumab)	En adjuvant pour le carcinome rénal à cellules claires de l'adulte, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques	surcroît de toxicité marqué par des événements indésirables de grade > 3 (32,0 % vs 17,7 % dans groupe placebo) et des événements indésirables graves (20,7 % vs 11,5 %)
IV (mineure)	FINLEE / SPEXOTRAS (dabrafénib / tramétinib)	A partir de 1 an pour le gliome de bas grade (mutation BRAF V600E) qui nécessitent un traitement par voie systémique ou gliome de haut grade (mutation BRAF V600E) avec au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie	Pas de donnée sur la sécurité d'un traitement au long cours en pédiatrie
	VANFLYTA (quizartinib)	Leucémie aiguë myéloïde de l'adulte nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD	Fréquence élevée de décès précoces (J30-J60), par excès de toxicité médullaire de l'adjonction de VANFLYTA à la chimiothérapie intensive,
	APRETUDE (cabotégavir)	Prophylaxie pré-exposition VIH-1 chez les adultes et adolescents >35 kg à haut risque de contamination	En cas de traitement prolongé risque de toxicité métabolique et cardiovasculaire
	EMBLAVED (aztréonam/ avibactam)	-Infections abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales, acquises sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires compliquées et infection due à une bactérie aérobie à Gram - chez l'adulte uniquement en dernier recours, -infections à entérobactéries avec résistance de type métallo-β-lactamases ou à Stenotrophomonas maltophilia, sensibles et pour lesquels le recours aux autres antibiotiques disponibles n'est pas approprié	
	YORVIPATH (palopegteriparatide)	Hypoparathyroïdie chronique chez l'adulte quand une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et non contrôlés par le traitement vitamino-calcique	Profil de sécurité qui apparaît favorable, marqué principalement par des effets mineurs (réactions au site d'injection, céphalées)
	CASGEVY (exagamglogène autotemcel)	β-thalassémie dépendante des transfusions, chez les 12 ans à 35 ans éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, et pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible	
V (absence)	AGAMREE (vamorolone)	Dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients âgés de 4 ans ou plus	Incertitudes sur la sécurité à long terme en terme d'effet sur la croissance et la puberté
	TALVEY (talquetamab)	Myélome multiple en rechute et réfractaire, après au moins 3 traitements, et si la maladie a progressé pendant le dernier traitement	Profil de sécurité marqué par la survenue fréquente de syndromes de relargage des cytokines, neurotoxicité et toxicité cutanéomuqueuse
	ENRYLAZE (crisantaspase recombinante)	Leucémie lymphoblastique aiguë et du lymphome lymphoblastique chez les adultes et enfants (âgés de 1 mois et plus) ayant développé une hypersensibilité ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d'Escherichia coli (E. coli)	Profil de sécurité acceptable car jugé similaire à celui de la crisantaspase native
	EBGLYSS (lébrikizumab)	Dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent > 12 ans et >40kg, qui nécessite un traitement systémique et chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	Absence de données à long terme (> 2 ans) compte tenu des risques liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer). Les patients avec une infection connue par des helminthes exclus des études cliniques (car inhibition de la voie de signalisation de l'IL-13)
	VAXCHORA (vaccin contre le choléra (vivant, recombiné, oral))	Immunisation active contre la maladie causée par le Vibrio cholerae de sérotype O1 chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus	Profil de sécurité satisfaisant (fatigue, céphalées, troubles digestifs,...)

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
	<b>ZTALMY</b> (ganaxolone)	Traitement adjuvant chez les enfants de 2 à 17 ans des crises d'épilepsie associées au trouble du déficit en kinases dépendantes des cyclines 5 en cas d'épilepsie pharmaco-résistante.	Risque de somnolence et sédation ; absence de données sur la sécurité à long terme (en particulier sur la croissance et la puberté)
	<b>ABRYSVO</b> (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant))	Immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les > 75 ans et les > 65 ans présentant des pathologies respiratoires chroniques ou cardiaques susceptibles de décompenser	Profil de sécurité marqué par 1 cas de syndrome de Guillain-Barré et 1 cas de syndrome de Miller-Fisher (J7 et J8 post vaccin) sur 32000 patients inclus.
	<b>AREXVY</b> (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant))	Immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les > 75 ans et > 65 ans présentant des pathologies respiratoires chroniques ou cardiaques susceptibles de décompenser	Profil de sécurité marqué par 1 cas de syndrome de Guillain-Barré (J9 post vaccin) sur 17000 patients inclus.
	<b>LEQVIO</b> (inclisiran)	Hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément du régime avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les adultes ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à la dose maximale tolérée ; seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.	Profil de sécurité marqué par des myalgies (5%), arthralgies (4%), douleur et érythème au site d'injection (2%)
	<b>MOUNJARO</b> (tirzépatide)	Diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment contrôlé en complément du régime et d'une activité physique : en bithérapie avec la metformine ; en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ; en trithérapie avec la metformine et une insuline basale	Recul limité ; effets digestifs identiques aux analogues du GLP-
	<b>VELSIPITY</b> (étrasimod)	Rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes et adolescents > 16 ans avec réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$ et au védolizumab.	Lymphopénie fréquente (11% cf mécanisme d'action) y compris de grade 4, bradycardie et BAV à la première prise (3%) (donc ECG avant le traitement) ; neutropénie, hypercholestérolémie, troubles visuels, hypertension, augmentation des enzymes hépatiques et infections des voies urinaires et respiratoires ; recul très limité car nombre modeste de patients exposés
	<b>RETSEVMO</b> (selpercatinib)	Cancer médullaire de la thyroïde avancé en 2e ligne et plus chez les adultes et des adolescents > 12 ans avec mutation du gène RET	Profil de sécurité marqué par des effets fréquents : augmentation des ASAT/ALAT (36,4%), allongement du QT (22%) et hypertension artérielle (46%)
	<b>TRECONDI</b> (tréosulfan)	En association à la fludarabine en conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants à partir de 1 mois atteints de pathologie non maligne	Profil de sécurité peu différent du busulfan avec diarrhée (59%) et rash (25%) plus fréquents mais infection pulmonaire (2%) moins fréquente
	<b>SPRAVATO</b> (eskétamine)	Épisodes dépressifs caractérisés résistants, en association à un ISRS ou un IRSN, chez les adultes <65 ans n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère.	Profil de sécurité marqué par une sédation, somnolence, voire dépression respiratoire le jour de l'administration ; cas de suicides/idées suicidaires (7%) et troubles cardiovasculaires (HTA 20%), troubles cognitifs, dissociatifs ou de perception à long terme. Par ailleurs, risque d'abus a priori identique à la kétamine.
	<b>TRIUMEQ</b> (dolutégravir/abacavir/lamivudine)	Infection par le VIH-1 chez les enfants >3 mois et de 6 kg à 25 kg, non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase et nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse	
	<b>REVERPLEG</b> (argipressine (arginine vasopressine))	Hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients > 18 ans.	

#### 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	<b>BRUKINSA</b> (zanubrutinib)	Lymphome folliculaire de l'adulte réfractaire ou en rechute après au moins 2 traitements systémiques antérieurs en association à l'obinutuzumab.	Profil de sécurité marqué par un surcroît d'effets graves et par un risque important d'hémorragie, d'infections et d'arythmie (fibrillation et flutter).



# AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC POUR LA SECURITE DES PATIENTS

## Cascade médicamenteuse

ÉVOQUER UN EFFET INDÉSIRABLE AVANT DE TRAITER UN NOUVEAU SYMPTÔME



### Avant d'avoir le tournis, pensez pharmacovigilance !

POUR VOUS AIDER À CONFIRMER UN POTENTIEL EFFET INDÉSIRABLE, LE CRPV SE TIENT À VOTRE DISPOSITION 02.47.47.37.37. OU CRPV@CHU-TOURS.FR



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

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.