

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 • @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

Ulcérations secondaires au nicorandil : après la perforation, il sera trop tard !	2
Déclin cognitif : si c'était l'acide valproïque ?	2
Quel antidépresseur choisir chez une femme traitée par tamoxifène ? ..	3
Cherchez l'erreur	3

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Quels antidépresseurs sont plus à risque d'hyponatrémie ?	4
Risque accru de trouble neuropsychiatrique avec le montélukast en pédiatrie.....	4

EN BREF !

L'utilisation de la colchicine en cardiologie : avancées et précautions.....5

ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

Nouveaux traitements de la migraine (anti-CGRP)5

MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Antifongiques, antihelminthiques et antiviraux pendant la grossesse6

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA.....8

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS.....10

BILAN 2024.....12





Ulcérations secondaires au nicorandil : après la perforation, il sera trop tard !

Un homme de 85 ans, traité au long cours par corticothérapie faible dose pour une polyarthrite rhumatoïde et nicorandil pour un angor, se plaint d'ulcères de la muqueuse buccale avec dysphagie haute depuis plusieurs semaines, qui persistent malgré la prescription d'une antibiothérapie puis d'un antifongique. Le bilan étiologique est négatif (examen clinique, bilan biologique, scanner) et l'ORL pose le diagnostic de gingivo-stomatite avec lésions ulcéreuses étendues à toute la muqueuse buccale et de la langue, sans œdème de la lèvre ni du plancher buccal. Une antibiothérapie, un traitement antalgique et des soins locaux sont à nouveau prescrits. Ce n'est que plusieurs jours plus tard, devant l'absence d'amélioration et la survenue d'une altération de l'état général (anorexie en raison des difficultés d'alimentation), que l'hypothèse médicamenteuse est évoquée et le nicorandil finalement arrêté.

Les ulcères induits par le nicorandil, un anti angoreux aux propriétés vasodilatatrices, sont un effet indésirable bien connu (depuis 1997 !) qui a conduit l'ANSM et l'Agence Européenne du Médicament à restreindre son utilisation au traitement de seconde intention depuis 2012 et à renforcer la communication dans le RCP et auprès des professionnels de santé en 2015. Pour autant, nous recevons encore régulièrement des appels pour des patients ayant développé des ulcérations de localisation variable, appels pour lesquels le lien avec le nicorandil, pris le plus souvent depuis plusieurs années, n'a pas été fait conduisant à un retard dans la prise en charge (c'est-à-dire l'arrêt immédiat du nicorandil). En effet, ces ulcères peuvent avoir de multiples localisations : muqueuse (ORL, digestive, vaginale), cutanée, oculaire et sont profonds, à bord net et fond propre, sans œdème, douloureux, persistants, s'aggravant progressivement et conduisant parfois à la formation de fistules ou d'abcès. L'histologie est non spécifique, montrant le plus souvent un tissu inflammatoire et nécrotique avec parfois la présence de foyers de nécrose sous-cutanée. En 2017, Babic et al. ont publié l'analyse de 347 cas d'ulcérations sous nicorandil déclarés en pharmacovigilance française sur une période de 10 ans (2005 à 2014), ainsi qu'une revue des cas publiés. Les ulcérations muqueuses étaient plus fréquemment rapportées. Le délai de survenue moyen était de 41 mois (2 jours à 19 ans) après l'introduction du traitement. La mise en évidence des lésions n'a conduit à l'arrêt immédiat du nicorandil que dans 10% des cas et dans plus de 20% des cas, le nicorandil a été poursuivi plus d'un an après l'apparition des lésions. Dans environ 50% des cas, l'ulcération s'est accompagnée de complications, majoritairement à type de retard de cicatrisation, hémorragie et anorexie. Des cas de fistulisation ont également été rapportés, ainsi que des cas de perforation, principalement colique. La présence d'un traitement concomitant par aspirine, anti vitamine K, corticoïde ou AINS a été significativement associée à un retard de cicatrisation et à la survenue de complications. Les traitements usuels (antibiotiques, greffe cutanée, chirurgie digestive...) se sont avérés inefficaces car seul l'arrêt du nicorandil permet une régression. Dans la majorité des cas, les lésions cicatrisent en 2 à 3 mois après l'arrêt, sans autre intervention. Le mécanisme responsable n'est pas totalement élucidé : syndrome de vol

vasculaire, hypersensibilité ou accumulation de métabolites toxiques (le nicorandil étant métabolisé en nicotinamide qui induirait une prolifération épithéliale en augmentant le flux sanguin local, notamment au niveau de sites fragilisés par d'anciennes lésions et en acide nicotinique qui provoquerait l'ulcération du tissu épithélial formé) ? Devant la survenue récurrente de cet effet indésirable grave, de diagnostic souvent retardé et source d'hospitalisation chez des patients âgés, il devient urgent de reconsidérer la place du nicorandil dans l'arsenal thérapeutique actuel. Dans l'attente, la survenue d'une ulcération muqueuse ou cutanée, quelle que soit la localisation, doit conduire à l'arrêt du nicorandil.

Tréchet P. Les ulcères induits par le nicorandil sont des ulcères chimiques. Rev Med Int 2015; 36: 63-64 ; Babic Vet al. Nicorandil-induced ulcerations: a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network. Int Wound J 2018. doi: 10.1111/iwj.12845 ; <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2018/10/Lettre-info-CRPV-de-Rennes-et-de-Brest-n3-juillet-aout-septembre-2018.pdf>

Déclin cognitif : si c'était l'acide valproïque ?

Un patient de 57 ans présente une altération des fonctions cognitives depuis 3 mois environ, alors qu'il est traité depuis de nombreuses années (sans modification récente de posologie) par acide valproïque (2400 mg/j) pour épilepsie, atorvastatine et oxazépam. Sa fonction rénale est normale, de même que le bilan hépatique en dehors d'une légère élévation des GGT (87 UI/L). L'EEG montre un tracé de fond ralenti, réactif. L'IRM est normale. Le médecin souhaite savoir si l'acide valproïque peut être en cause.

L'encéphalopathie hyperammonémique secondaire à l'acide valproïque (VPA) est un effet indésirable bien décrit, mais il existe un autre tableau de troubles cognitifs, plus rare et est moins connu : le déclin cognitif réversible induit par le VPA (VIRCD = VPA-induced reversible cognitive decline) ou « démence réversible ». A la différence de l'encéphalopathie, le patient n'a pas de troubles de la conscience, l'EEG est généralement normal (léger ralentissement du rythme alpha possible) et il n'y a pas d'hyperammonémie. L'installation des troubles est insidieuse et peut survenir après de nombreuses années de traitement (délai médian de 4,1 ans). Ce déclin cognitif survient plus souvent chez les patients à risque de développer une démence neurodégénérative et est plus difficile à diagnostiquer qu'une encéphalopathie. Dans une revue de la littérature totalisant 33 cas de VIRCD, la presque totalité des patients étaient traités pour une épilepsie (32/33), à une posologie médiane de 1500 mg/j [500-2500]. Les troubles les plus fréquents étaient un trouble de la mémoire (n=29), un ralentissement de la vitesse de traitement (n=24), un déficit de l'attention (n=16), un changement de la personnalité (apathie, bradyphrénie...) (n=16) et un trouble du langage (aphasie, réduction de la fluidité) (n=4). Un syndrome parkinsonien était associé chez 12 patients. L'ammonémie était toujours normale, sauf pour un patient et la concentration plasmatique en VPA était le plus souvent dans les concentrations thérapeutiques. La plupart des patients ont eu une récupération totale en quelques semaines après l'arrêt du VPA, avec un délai médian de 12 semaines [2 semaines - 24 mois]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé. Pour mémoire, l'encéphalopathie au VPA a habituellement un délai

de survenue bien plus court, avec un EEG modifié et une hyperammoniémie fréquente, chez des patients à risque (carence en carnitine, trouble du cycle de l'urée, retard mental, facteurs génétiques à type de polymorphisme CPS14217A, catalase gene deficiency).

Ainsi, en cas de troubles cognitifs non expliqués chez un patient traité au long cours par VPA, le diagnostic de « VPA-induced reversible cognitive decline » doit être systématiquement évoqué, notamment en présence de manifestations extrapyramidales, afin de ne pas conclure à tort à une démence neurodégénérative, alors que l'atteinte est réversible si le VPA est arrêté.

Alsukhni et al. Valproate-induced reversible cognitive decline presenting as dementia and associated clinical features: A literature review. Seizure. 2023 Oct;111:45-50. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.018

Quel antidépresseur choisir chez une femme traitée par tamoxifène ?

Un psychiatre nous a interrogé afin de savoir quel était l'anti-dépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine (ISRS) de choix chez une patiente traitée par tamoxifène, en adjuvant du cancer du sein.

Le tamoxifène est fortement métabolisé au niveau hépatique par les UGT et les CYP ce qui conduit à la formation de plusieurs métabolites, dont le 4-hydroxytamoxifène, un métabolite actif, à l'activité anti-estrogène puissante. Le principal cytochrome concerné est le CYP2D6 qui métabolise 75% du tamoxifène. Ainsi, l'association d'un inhibiteur du CYP2D6, comme certains ISRS, empêche la formation de métabolite actif, ce qui conduit à un risque de diminution de l'efficacité du tamoxifène. Ainsi, la paroxétine, la fluoxétine et la duloxétine sont déconseillés en raison de leur fort potentiel inhibiteur du CYP2D6. Les autres ISRS (sertraline, citalopram...) ne font pas l'objet de précaution d'emploi. Cependant, l'impact clinique (risque de rechute, diminution de la survie, qualité de vie...) d'une telle association n'est pas formellement démontré, sauf pour la paroxétine avec laquelle un impact clinique négatif est démontré et dont l'association au tamoxifène est donc à éviter selon l'association européenne d'oncologie. Finalement, si la prescription d'un antidépresseur ISRS est nécessaire chez une patiente traitée par tamoxifène, il conviendra de privilégier ceux à faible impact sur le CYP2D6 comme la sertraline, le (es)citalopram (en surveillant régulièrement l'ECG en raison du risque majoré d'allongement de l'intervalle QT) ou la venlafaxine. De même l'association du tamoxifène à la terbinafine, au bupropion, à la quinidine, au cinacalcet, ... inhibiteurs puissants du CYP2D6 doit être évitée chaque fois que possible.

1Grassi, L R. et al. « Anxiety and Depression in Adult Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guideline ». ESMO Open 8, no 2 (avril 2023): 101155. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101155> ; Bradbury, M et al. « Time to Update Evidence-Based Guideline Recommendations About Concurrent Tamoxifen and Antidepressant Use? A Systematic Review ». Clinical Breast Cancer 22, no 3 (avril 2022): e362-73. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.10.003>.

Cherchez l'erreur

Cette patiente de 80 ans hospitalisée pour infection osseuse a une fibrillation atriale traitée par apixaban, un syndrome dépressif traité par duloxétine, et une insuffisance rénale stade IV avec une créatininémie habituelle de 180 µmol/L. À l'admission, elle est traitée par daptomycine, l'apixaban est suspendu en raison d'une insuffisance rénale aiguë et la duloxétine est remplacée par la sertraline à 25 mg/jour,

puis augmentée à 50 mg/jour. Pendant l'hospitalisation, est découverte une thrombose de la veine céphalique, nécessitant une anticoagulation. Devant l'amélioration de la fonction rénale (29 ml/min selon MDRD), de l'énoxaparine à dose curative (6000 UI deux fois par jour) est débuté. Sept jours plus tard, la patiente développe un œdème hyperalgique du membre inférieur conduisant à la découverte d'un hématome spontané rapidement extensif compliqué de déglobulisation (hémoglobine à 6,7 g/dl contre 11,3 g/dl 48 heures avant). La mesure de l'activité anti-Xa (1,67 UI/mL) est élevée, en faveur d'une surexposition. L'énoxaparine est arrêtée, la patiente est transfusée et reçoit un traitement par protamine. Une interaction médicamenteuse est évoquée pour expliquer la surexposition à l'énoxaparine.

Il n'est pas retrouvé d'interaction entre la daptomycine et les HBPM. Les IRS comme la sertraline majorent le risque de saignement en diminuant la sérotonine intra-plaquettaire (par inhibition du transporteur membranaire de la plaquette), entraînant une diminution de la fonctionnalité des plaquettes. Cela se traduit par une diminution de l'agrégabilité et de l'activité plaquettaires, ainsi qu'une prolongation du temps de saignement, majorant le risque hémorragique. Cet effet est majoré lorsque l'ISRS est associé à un médicament augmentant le risque hémorragique, comme les HBPM. Cependant, cette interaction pharmacodynamique ne peut expliquer l'augmentation de l'activité anti-Xa. Dans la mesure où il n'existait pas d'erreur d'administration, seule la diminution de la fonction rénale peut expliquer ici une surexposition. En effet, environ 10 % de la dose administrée d'énoxaparine est éliminée sous forme de fragments actifs par voie rénale. Le RCP de l'énoxaparine recommande une diminution de la posologie en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min (dose préconisée de 100 UI/kg/jour au lieu de 200 UI/kg/jour). Cependant, même si le RCP ne le précise pas, la valeur de la clairance qui sert à adapter la posologie repose sur une estimation de la fonction rénale par la méthode de Cockcroft et Gault, et non selon MDRD (qui n'existait pas encore lors de la mise sur le marché de l'énoxaparine dans les années 80). Chez cette patiente, la fonction rénale au moment de la prescription de l'énoxaparine était certes de 29 ml/min selon MDRD, mais seulement de 23 ml/min selon Cockcroft (soit un écart de plus de 20%). Ceci peut suffire à expliquer une surexposition. En effet, l'immense majorité des publications concernant l'adaptation posologique des médicaments en regard de la fonction rénale ont utilisé la formule de Cockcroft-Gault. Chez les sujets âgés, dans la mesure où MDRD et CKD-EPI donnent une valeur de clairance plus élevée que Cockcroft, il est d'autant plus important d'adapter les doses de médicament en fonction de la valeur selon Cockcroft.

Strumia M, et al. Platelet function defects and sertraline-induced bleeding: a case report. Fundam Clin Pharmacol. 2020 Oct;34(5):632-636. doi: 10.1111/fcp.12552.

de Maistre E, et al. Severe bleeding associated with use of low molecular weight heparin and selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Med. 2002 Oct 15;113(6):530-2. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01239-1.

Nutescu EA, et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016 Jan;41(1):15-31. doi: 10.1007/s11239-015-1314-3. Erratum in: J Thromb Thrombolysis. 2016 Aug;42(2):296-311. doi: 10.1007/s11239-016-1363-2.





Quels antidépresseurs sont plus à risque d'hyponatrémie ?

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline-dopamine (NRI) peuvent provoquer une hyponatrémie par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Tant que l'hyponatrémie (sodium sérique < 135 mEq/L) reste modérée, elle est paucisymptomatique, les troubles neurologiques se limitant à une confusion, des troubles de la marche, ... mais lorsqu'elle devient sévère (< 125 mEq/L), l'œdème cérébral se complique de convulsions, voire d'un coma. L'objectif de cette étude était de comparer le risque d'hyponatrémie associé à chacun des ISRS couramment prescrits (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram), IRSN (duloxétine, venlafaxine) et NRI (bupropion) à l'aide d'une cohorte observationnelle rétrospective. Les 17 439 patients à qui il avait été prescrit l'un de ces 8 antidépresseurs en monothérapie ont été inclus. Les événements ont été définis comme la survenue d'un premier épisode d'hyponatrémie ou de diagnostic clinique d'hyponatrémie ou de SIADH. L'incidence globale de l'hyponatrémie était de 0,87 % au cours des 30 premiers jours. Par rapport à la sertraline, la duloxétine (HR à 1,37 [1,19-1,58]) et l'escitalopram (HR à 1,16 [1,01-1,33]) étaient associés à un risque plus élevé d'hyponatrémie, et le bupropion (HR à 0,83 [0,73-0,94]) et la paroxétine (HR à 0,78 [0,65-0,93]) étaient associés au risque le plus faible. Les risques étaient inchangés après ajustement sur les facteurs de comorbidité et la polythérapie. À la fin des 3 premières années, l'incidence cumulée de l'hyponatrémie était de 10,5 % pour l'ensemble des patients, avec l'incidence la plus élevée observée avec la duloxétine (14,3 %) et la plus faible avec la paroxétine (8,0 %) et le bupropion (8,7 %). En l'absence d'autre preuve plus formelle, cette étude ne justifie pas de substituer la duloxétine par la sertraline mais elle suggère que les patients traités par duloxétine devraient probablement bénéficier d'une surveillance plus rigoureuse de la natrémie.

Hyponatremia Associated with the Use of Common Antidepressants in the All of Us Research Program. Mo H et al. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2024 doi:10.1002/cpt.3484

Risque accru de trouble neuropsychiatrique avec le montélukast en pédiatrie

Le montélukast est un anti leucotriènes indiqué en association aux corticoïdes dans le traitement de l'asthme, en particulier en pédiatrie. De précédentes études ont suggéré que ce médicament majorait le risque de trouble neuropsychiatrique, dont des troubles dépressifs et des idées suicidaires, ce qui avait conduit la FDA à informer les professionnels de santé en mars 2020, mais les données restaient contradictoires. Les auteurs de cette étude ont examiné l'association entre le montélukast et les troubles neuropsychiatriques chez des enfants et adolescents asthmatiques à l'aide de données recueillies entre 2015 et 2017 dans une base ayant inclus plus de 840 000 enfants, dont 53 793 ont initié un traitement par montélukast en plus d'une corticothérapie inhalée, et 313 490 une corticothérapie seule. Après appariement sur

score de propension, l'analyse a porté sur 53692 enfants (âge < 17 ans) dans chaque groupe. Ont été pris en compte, les troubles psychotiques, troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles du sommeil, idée ou comportement suicidaire, troubles du comportement extériorisés (nervosité, agitation, irritabilité, colère, comportement violent, impulsivité,...), ou internalisés (tristesse, découragement, apathie, pleurs excessifs, anhédonie, labilité émotionnelle, ...) ainsi que la consommation de psychotrope. Les enfants traités par montélukast avaient un âge moyen de 8,7 ans au moment de la première prescription. Après 1 an de suivi, 7% d'entre eux ont eu au moins un épisode de trouble neuropsychiatrique, contre 5% de ceux traités par corticothérapie seule. Le taux d'incidence des troubles neuropsychiatriques était de 71/1000 patients traités par montélukast contre 54/1000 chez ceux traités par corticoïdes seuls, soit un risque relatif actif accru de 30% (hausse du risque absolu de 1,71% patients et 58 patients à traiter pour qu'un cas survienne). L'excès de risque le plus élevé était les troubles du sommeil (+63%), suivis des troubles internalisés (+36%), des troubles externalisés (+25%), des troubles de l'humeur (+16%) et des troubles anxieux (+16%). De plus, l'association du montélukast aux corticostéroïdes inhalés augmentait le risque de traitement par hypnotique de 40%, par sédatif de 24%, par antidépresseurs de 37%, par antipsychotique de 34% et par stimulant de 36%. Ainsi chez les enfants asthmatiques traités par corticostéroïdes inhalés, l'ajout de montélukast est associé à une incidence plus élevée de troubles neuropsychiatriques par rapport à l'absence de montélukast, ce qui nécessite d'être pris en compte lors de la prescription.

Neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation in paediatric asthma patients. Paljärvi T et al. Thorax 2024; 80 : doi.org/10.1136/thorax-2024-221590



EN BREF

• AP. Jonville-Béra



L'utilisation de la colchicine en cardiologie : avancées et précautions

Avec l'aimable autorisation du CRPV de Nice (Dr D. Viard)

Les Traitement cardinal de la crise de goutte (1 mg puis 0,5 mg 1 h après, puis 0,5 mg x 2-3/J à partir de J2), la colchicine a élargi son utilisation en cardiologie. Elle est positionnée depuis plusieurs années dans la stratégie thérapeutique des péricardites, à faible posologie adaptée au poids (chez l'adulte 0,5 mg/J si < 70 Kg et 0,5 mg x 2/J si ≥ 70 Kg). Utilisée en association au traitement de la phase aiguë (AINS ou aspirine) elle permet d'en optimiser l'efficacité. Sa poursuite pendant 3 mois (6 mois si péricardite récidivante) permet de réduire très significativement le risque de récurrence (~ 50% des cas). En août 2024, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) a repositionné la colchicine dans la stratégie thérapeutique du syndrome coronarien chronique, pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de nécessité de revascularisation. En effet, l'inflammation est un facteur clé dans la progression de l'athérosclérose et la récurrence d'événements cardiovasculaires. Cette recommandation (IIA) s'appuie sur deux essais cliniques randomisés (COLCOT et LoDoCo2) ainsi qu'une méta-analyse, suggérant que la colchicine à faible dose (0,5 mg/J) réduirait le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. A l'occasion de ces nouvelles recommandations, nous vous rappelons que la colchicine est un poison du fuseau à marge thérapeutique étroite, fréquemment associée à une toxicité digestive et hématologique. Compte tenu de sa de-

mi-vie longue (20-40 heures) et de l'absence d'antidote, tout surdosage expose à un risque de complication sévère voire fatale. Cette toxicité exposition-dépendante est favorisée par une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, ou certaines interactions médicamenteuses. L'association de la colchicine est contre indiquée avec les macrolides (sauf la spiramycine) et la pristinamycine, et déconseillée avec de nombreux autres inhibiteurs enzymatiques en raison de sa métabolisation par le CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Depuis le 31 mai 2024, les erreurs d'utilisation de la colchicine font partie de la liste des « never events ». La survenue de troubles digestifs, en particulier de diarrhées, est l'un des tous premiers signes d'appel de toxicité de la colchicine. Elle doit donc être surveillée, et le patient doit bénéficier d'une éducation thérapeutique en ce sens. Il convient également d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments (morphiniques, anticholinergiques...) qui pourraient la masquer en ralentissant le transit. De ce fait, l'utilisation de Colchimax® associant la colchicine à du sulfate de tiemonium et de la poudre d'opium pour limiter les effets digestifs, n'est pas recommandée car elle masque les premiers signes de surexposition.

2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/42/2921/2293375?login=true>

2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3415/7743115?login=true>
<https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/prise-en-charge-par-colchicine-de-la-goutte-une-nouvelle-posologie-plus-faible-et-un-message-dalerte-surles-boites-pour-reduire-le-risque-de-surdosage>

ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

• AP. Jonville-Béra



Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux nouveaux traitements de la migraine (anti-CGRP) (EMGALITY®, VYEPTI®, AJOVY®, AJOVY®, VYDURA®, AQUIPTA®)

Les anti-CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) représentent une option thérapeutique dans le traitement de la migraine, en ciblant spécifiquement le CGRP, un acteur clé dans la physiopathologie de la migraine. L'identification de récents cas marquants (syndrome de Raynaud, cardiomyopathie) et d'un signal de bibliographie sur les hypertension artérielles (HTA) a motivé l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur l'ensemble de la classe des anti-CGRP. L'objectif était de décrire le profil de sécurité global de la classe des anti-CGRP, centré sur les cas identifiés comme ayant un intérêt au regard des données des cas marquants, des plans de gestion de risque et de la littérature internationale, à partir des observations françaises des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des laboratoires.

L'analyse a porté sur les effets indésirables (EI) graves et non graves enregistrés avec les anti-CGRP (Galcanézumab, Eptinezumab, Frémanézumab, Érénumab, Rimégépant, Ato-gépant) dans la base nationale de pharmacovigilance et les cas transmis par les laboratoires du 04/01/2021 au 20/02/2024

(inclus). À ces données s'ajoute une revue systématique de la littérature sur PubMed® afin d'identifier tous les EI graves rapportés avec les anti-CGRP jusqu'à juin 2024. Enfin, une analyse de disproportionnalité sur les données de Vigibase® a été réalisée en utilisant une requête spécifique pour chaque EI d'intérêt, par médicament et pour l'ensemble de la classe. Les CRPV ont saisi 93 cas et les laboratoires ont transmis 410 cas, soit un total de 503 cas. Après exclusion des cas (doublons majoritairement), l'analyse détaillée a porté sur 400 cas dont 55 cas graves.

L'enquête met en évidence une majorité d'EI non graves (86,5 %) rapportés avec ces médicaments en France. Au total, 208 cas avec un effet indésirable d'intérêt ont été rapportés. Parmi ces 208 cas, 113 EI d'intérêt ont été identifiés. Les EI les plus fréquents étaient des effets cardiovasculaires, neurovasculaires ou autres ischémies (n=21), une alopécie (n=11), une hypersensibilité (n=11), des troubles du sommeil (n=9) ou neuropsychiatriques (n=9), un acrosyndrome ou un syndrome de Raynaud (de novo ou aggravé) (n=6), une constipation pouvant être sévère (n=6), une HTA (n=6) et des céphalées (n=34). Il a également été identifié 90 cas d'erreur médicamenteuse (EM) et/ou mésusage : 66 cas sans EI et 26 avec EI, 4 cas d'exposition pendant la grossesse sans EI, ainsi qu'une interaction médicamenteuse.

Parmi les cas graves et/ou EI d'intérêt, il ressort de l'analyse 5 signaux forts : constipation (risque modéré), HTA (risque modéré), acrosyndrome ou syndrome de Raynaud (risque modéré), alopecie (risque faible), et troubles du sommeil (risque faible). Au regard de l'existence de cas rapportés avec tous les anti-CGRP et de leurs propriétés pharmacologiques, une uniformisation des RCP serait souhaitable pour la constipation et l'alopecie qui figurent déjà dans les RCP de certains anti-CGRP. L'ajout aux RCP de l'hypertension artérielle, de l'acrosyndrome / syndrome de Raynaud et des troubles du sommeil est à discuter sachant que ces 2 dernières problématiques ont déjà fait l'objet d'un signal européen. Enfin, d'autres EI ne constituent pas à ce jour de signaux mais sont des effets à surveiller : troubles cardiovasculaires (hors HTA), troubles neuropsychiatriques (anxiété/dépression...), céphalées aggravées, hypersensibilité cutanée grave retardée, affections rétinienne et toxicité hépatique (sur la base des données des PSUR). Une attention particulière doit être maintenue sur les cas d'exposition au cours de la grossesse, sur les risques d'interactions pharmacodynamiques par addition d'effet avec les autres antimigraineux, ainsi que sur les erreurs médicamenteuses et le mésusage notamment sur le respect des posologies.

Compte rendu du Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise
Séance du 05 novembre 2024 Site ANSM:20241105-cr-csp-psubuexbu%20(1).pdf

MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

• AP. Jonville-Béra

Antifongiques, anthelminthiques et antiviraux pendant la grossesse

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 les classer 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 antifongiques, anthelminthiques et antiviraux (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
Antifongiques systémiques				
T1-T2-T3	T1-T2-T3	T1-T2-T3		
2 ^{ème} intention : Amphotéricine B Fluconazole : si dose ≤150 mg et traitement ponctuel	Anidulafungine Terbinafine	Fluconazole : si traitement prolongé ou dose cumulée >150mg Posaconazole ^a Voriconazole ^a Isavuconazole ^a Caspofungine Griseofulvine Flucytosine ^a Micafungine Anidulafungine	(Itraconazole) ^{a,b}	Fluconazole : risque accru d'avortement spontané et effet tératogène (malformations neurologiques et osseuses) en cas de traitement maternel à forte dose (18). Tout traitement prolongé ou à forte dose doit être réservé aux situations mettant potentiellement en jeu le pronostic vital. Itraconazole : données cliniques limitées mais malformations congénitales rapportées. Contre-indiqué sauf pour des pathologies mettant en jeu le pronostic vital. Posaconazole, voriconazole, isavuconazole : analogie avec le fluconazole, mécanisme tératogène commun au fluconazole, ne doivent être utilisés que si le bénéfice maternel est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus. Caspofungine : embryotoxicité et troubles de l'ossification chez animal. Micafungine, anidulafungine : possible effet tératogène chez l'animal.

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
Anthelminthiques				
T1-T2-T3				
Praziquantel Seconde intention : Ivermectine	Fludendazole (T1 T2 T3) Pyrantel (T1 T2 T3) Diethylcarbamazine (T1 T2 T3) Triclabendazole (T2 T3)	Triclabendazole (T1)	Albendazole T1 ^a (Albendazole T2-T3) ^b	Albendazole : effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal. Ivermectine : les données cliniques à ce jour sont rassurantes mais limitées. Des études complémentaires sont nécessaires pour écarter totalement un risque malformatif. Praziquantel : autorisé si cela est cliniquement justifié.
Antiviraux/Grippe				
T2-T3	T1			
2 ^{ème} intention : Oseltamivir Amantadine Zanamivir	Oseltamivir Amantadine Zanamivir			
Antiviraux/Virus du groupe Herpes				
T1-T2-T3		T1-T2-T3		
1 ^{ère} intention : Aciclovir Valaciclovir		Cidofovir ^a Famciclovir Foscarnet ^a Ganciclovir ^a Valganciclovir ^a		
Antiviraux/COVID-19				
	T1-T2-T3			
	Nirmatrelvir/ ritonavir			Nirmatrelvir : ne doit être prescrite que si l'état clinique maternel le justifie.

(a) Contraception obligatoire (b) Contre-indiqué dans le RCP mais éventuellement utilisable si aucune autre alternative et bénéfice maternel important.

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., Jonville-Bera AP. "Quels anti-infectieux restent contre-indiqués chez la femme enceinte?" *La Lettre du Gynécologue* • N° 450 - mai-juin 2024
Jonville-Béra, AP, Vial, T. (2012). *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*. Elsevier Masson.

Zhu, Y., et al (2020). *Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study*. *May 20:369:m1494*. doi: 10.1136/bmj.m1494.

Chourasia, P., et al (2023). *Paxlovid (Nirmatrelvir and Ritonavir) Use in Pregnant and Lactating Woman: Current Evidence and Practice Guidelines—A Scoping Review*. *Vaccines*, 11(1), 107.



ANSM - Décembre 2024

Acétate de médroxyprogestérone (Depo Prodasone) : risque de méningiome

L'acétate de **médroxyprogestérone** à forte dose est indiqué dans le traitement hormonal de certains cancers hormono-dépendants métastatiques du sein ou de l'endomètre (**Depo Prodasone**[®]) ou en contraception (**Depo Provera**[®]). Une association entre l'acétate de médroxyprogestérone injectable et le risque de méningiome a été mise en évidence dans une étude épidémiologique¹, avec un OR à 5,55 [2,2 - 13,5]. Cet excès de risque semble être dû à une utilisation prolongée (≥ 3 ans). En accord avec l'EMA et l'ANSM, le laboratoire Pfizer informe que :

- Le risque de développer un méningiome est augmenté avec l'utilisation de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone, principalement lors d'une exposition prolongée.
- En cas de traitement par Depo Prodasone 500 mg (en oncologie) :
 - Si un méningiome est diagnostiqué, la nécessité de poursuivre le traitement doit être soigneusement réévaluée, au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels
 - Les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et symptômes de méningiome (troubles de la vision, de l'audition, d'odorat, maux de tête qui s'aggravent, troubles de la mémoire, convulsions...).

Pour mémoire :

Depuis le 1^{er} juillet 2024, les conditions de prescription et de délivrance de Depo Provera[®] (ac de médroxyprogestérone) et de Colprone[®] (médrogestone) sont renforcées. Pour les traitements de plus d'un an, leur dispensation ne se fait par le pharmacien que si l'ordonnance est accompagnée d'une attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la patiente. De plus, un suivi régulier par IRM cérébrale est nécessaire si la contraception par Depo Provera est poursuivie au-delà d'un an.

1Roland N, et al. BMJ 2024; 384 :e078078 doi:10.1136/bmj-2023-078078.

ANSM - Janvier 2025

Carbamazépine (Tégrétol[®] et générique) : renforcement de l'information sur les risques pour les enfants à naître en cas d'exposition pendant la grossesse et nouvelles conditions de délivrance

La carbamazépine est associée à un risque de malformation majeure (tube neural, fente labiopalatine, atteinte du crâne, du cœur, hypospadias, anomalie des doigts) et de troubles neurodéveloppementaux. La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes susceptibles d'avoir des enfants ou qui sont enceintes, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles.

Néanmoins, il s'avère que la carbamazépine est toujours utilisée chez des femmes enceintes.

Ainsi, afin de renforcer l'information des patientes traitées sur ces risques :

- Une attestation d'information partagée doit être signée entre la patiente (fille, adolescente, femme susceptible d'avoir des enfants) et le médecin prescripteur
 - o À compter du 06/01/2025, pour toute nouvelle prescription initiale annuelle ; un test de grossesse doit être envisagé avant l'instauration du traitement
 - o À compter du 30/06/2025, pour les patientes en cours de traitement
- La dispensation de la carbamazépine est conditionnée à la présentation de cette attestation cosignée datant de moins d'un an, en plus de l'ordonnance

La patiente doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après son arrêt. Pour rappel, la carbamazépine peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux.

Topiramate (Epitomax[®] et générique) : nouvelles conditions de prescription et délivrance pour les femmes traitées pour migraine

Les conditions de prescription et de délivrance du topiramate chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer, femmes enceintes ont été restreintes en 2022 en raison d'un risque de troubles du neuro développement en plus du risque malformatif déjà connu. La prescription initiale annuelle était alors limitée aux neurologues et pédiatres. Elle est désormais élargie aux médecins compétents « douleur » pour une prescription en traitement préventif de migraine. De plus, le formulaire d'accord de soins est remplacé par une attestation d'information partagée.

Ainsi, à compter du 06/01/2025, pour la prise en charge d'une épilepsie ou d'une migraine :

- La prescription initiale annuelle de topiramate est réservée aux neurologues, pédiatres et désormais pour le traitement préventif de la migraine aux médecins compétents « douleur »
- Le renouvellement peut être effectué par tout médecin durant l'année
- Une attestation d'information partagée des risques pour l'enfant à naître liés à l'exposition au topiramate pendant la grossesse doit être signée avec la patiente chaque année
- La présentation par la patiente de cette attestation d'information partagée en complément de l'ordonnance conditionne la dispensation du médicament. Pour les patientes en cours de traitement, le formulaire d'accord de soins actuel reste utilisable jusqu'au terme de son année de validité.

Pour rappel, le topiramate est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles d'avoir des enfants sans contraception hautement efficace dans le traitement préventif de la migraine et de l'épilepsie, sauf nécessité absolue (en cas d'inefficacité ou intolérance aux autres traitements).

Valproate et dérivés : nouvelles conditions de prescription et délivrance pour les adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants

Le valproate et ses dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®, génériques) exposent en cas de traitement maternel pendant la grossesse à un risque élevé de malformations congénitales (11 %) et de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 %). Une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de père traité par valproate dans les 3 mois avant la conception a également été suggérée dans une étude.

Afin de réduire les risques potentiels de troubles neurodéveloppementaux liés à l'exposition au valproate par leur père des enfants à naître, désormais, chez les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants :

- La prescription initiale de valproate et dérivés sera réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres
- Le renouvellement pourra être effectué par tout médecin
- Une attestation d'information partagée devra être cosignée chaque année par le médecin (prescripteur initial ou renouvellement) et son patient
- La dispensation en pharmacie sera conditionnée à la présentation de l'attestation d'information partagée en plus de l'ordonnance.

Pour rappel, il est recommandé :

- De discuter avec les patients des mesures contraceptives adaptées pendant le traitement et au moins 3 mois après son arrêt
- De les informer qu'ils ne doivent pas réaliser de don de sperme pendant le traitement et au moins 3 mois après son arrêt, et de la possibilité de faire conserver leur sperme avant le début du traitement
- De leur signaler de ne pas arrêter d'eux-mêmes le traitement et des risques encourus en cas d'arrêt
- De leur rappeler l'importance de consulter en cas de projet de conception afin d'échanger sur les alternatives thérapeutiques
- D'inviter les patients qui ont conçu un enfant (déjà né ou à naître) en cours de traitement à faire part de leurs interrogations pour permettre une prise en charge adaptée, avec la possibilité de les orienter vers les plates-formes de coordination et d'orientation (PCO).

Par ailleurs, pour les filles, adolescentes et femmes susceptibles d'avoir des enfants et traitées par valproate ou dérivés (traitement réservé aux cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses), le formulaire d'accord de soins cosigné depuis moins d'un an pour les patientes en cours de traitement restera utilisable jusqu'au terme de son année de validité et sera ensuite remplacé par l'attestation annuelle d'information partagée.

ANSM - Février 2025

Thiocolchicoside : contraception obligatoire chez les hommes et les femmes

Le thiocolchicoside (Miorel® et autres génériques) par voie orale ou IM est indiqué en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachi-

dienne aiguë chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans. Des études chez l'animal aux concentrations proches de celles observées en clinique ont montré que l'un de ses métabolites induit une aneuploïdie (facteur de risque de tératogénicité, d'avortement spontané, d'altération de la fertilité masculine et potentiellement de cancer). Ce risque est plus important en cas d'exposition prolongée.

En 2014, l'indication, la posologie et la durée du traitement ont déjà été restreintes : à 16 mg/j pendant 7 jours per os, et 8 mg/j pendant 5 jours IM, avec contre-indication chez les femmes enceintes, allaitantes, ou en âge de procréer.

Compte tenu de ses effets aneugènes, des données précliniques (tératogénicité chez l'animal) et de l'absence de bénéfice démontré de ce médicament, les nouvelles recommandations de l'EMA sont :

- Le thiocolchicoside est maintenant contre-indiqué :
 - chez les hommes sans contraception efficace (à poursuivre 3 mois après l'arrêt),
 - chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace (à poursuivre 1 mois après l'arrêt),
- et demeure contre indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
- Les professionnels de santé sont invités à remettre une note d'information aux patients concernés, note disponible sur <https://ansm.sante.fr/documents/reference/mesures-additionnelles-de-reduction-risque-marr>

Fluoroquinolones : rappel de l'importance du bon usage

Les fluoroquinolones exposent à des effets indésirables rares mais pouvant être graves, invalidants, persistants et potentiellement irréversibles, touchant notamment les muscles, les articulations et le système nerveux (neuropathie périphérique).

Les indications des fluoroquinolones ont par conséquent été restreintes.

Cependant, une enquête de pharmacovigilance récente a mis en évidence que certains de ces effets graves et invalidants ont été rapportés dans des situations de mésusage (utilisation en dehors des recommandations de l'AMM ou des sociétés savantes).

L'ANSM rappelle que les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites :

- Pour traiter les infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la BPCO, rhinosinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés
- En cas d'infection non sévère ou spontanément résolutive, ou d'infection non bactérienne (prostatite chronique non bactérienne),
- Pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses
- Aux patients ayant déjà présenté un effet indésirable grave avec une quinolone/fluoroquinolone

L'utilisation concomitante de fluoroquinolone et de corticoïdes **doit être évitée dans la mesure où elle augmente nettement le risque de tendinopathie.**

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 13/11//2024 et le 26/02/2025 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)	LIVMARLI (maralixibat)	Cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus	Profil de sécurité qui apparaît favorable dans la population pédiatrique, avec néanmoins un recul limité
	VOYDEYA (danicopan)	En association au ravulizumab ou à l'eculizumab chez l'adulte atteint d'hémoglobinurie paroxystique nocturne avec anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois	Absence de donnée sur le profil de sécurité à long terme
	JEMPERLI (dostarlimab)	En association à carboplatine et paclitaxel dans le cancer de l'endomètre avancé, avec déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)	Surcroît de toxicité pour événements indésirables grades ≥ 3 (72% vs 60% placebo), les EI immunologiques (58% et 37%), les EI graves (40% et 28%)
	KAYFANDA (odevixibat)	Prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus	Diarrhée cliniquement significative chez 5,8% des patients
	PADCEV (enfortumab vedotin)	Carcinome urothélial non résecable ou métastatique en association avec le pembrolizumab	Profil de sécurité marqué par la survenue fréquente d'atteintes cutanées, de neuropathies sensorielles périphériques. Arrêt de traitement pour événement indésirable (39,8% vs. 21,5%)
	ADZYNMA (ADAMTS13r)	Adultes et enfants atteints de purpura thrombotique thrombo-cytopénique congénital (PTC) dû à un déficit en ADAMTS13	Profil de sécurité plus favorable que la plasmathérapie, mais incertitudes sur la sécurité à long terme, notamment sur l'apparition d'anticorps neutralisants anti-ADAMTS13.
IV (mineure)	ZILBRYSQ (zilucoplan sodique)	En addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, dans la myasthénie auto-immune généralisée avec auto Ac anti-récepteurs à l'acétylcholine restant symptomatiques	Profil de sécurité cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5, et incertitudes à long terme
	BALVERSA (erdafitinib)	Adultes atteints de carcinome urothélial non résecable ou métastatique, avec altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1	Profil de sécurité marqué par des rétinopathies séreuses centrales, des réactions dermatologiques et des muqueuses (syndrome main-pieds, stomatite et onycholyse), hyponatrémies et hyperphosphatémies graves
	MRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié))	Immunisation active (vaccin ARNm) en prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS chez les sujets > 75 ans et les sujets > 65 ans avec pathologie respiratoire chronique (particulièrement BPCO) ou cardiaque (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser.	Incidence événements indésirables sévères (grade >3) de 4% (vs 2,8% placebo). Un cas de paralysie faciale à J5 post injection (sur 17 665 patients). Données de sécurité limitées dans les populations les plus à risque de décompenser, ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population.
V (absence)	BRIUMVI (ublituximab)	Adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie	Absence de données sur la sécurité à long terme (suivi médian de 95 sem), en particulier sur le risque d'hypogammaglobulinémie
	GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre)	Adultes et nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère	
	NOMANESIT (sumatriptan/naproxène)	Phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes pour lesquels la prise d'un triptan seul est inefficace et/ou en cas de récurrences intenses.	
	ELADYNOS (abaloparatide)	Ostéoporose chez les femmes ménopausées avec antécédent d'au moins une fracture vertébrale ou d'au moins deux fractures	EI cardiaques plus fréquents : tachycardie 1,3 % (vs 0,4% tériparatide, 0,3 % placebo) et palpitations (respectivement 5,6%, 1,7% et 0,4%)

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
V (absence)	ELUCIREM (gadopiclérol) VUEWAY (gadopiclérol)	IRM chez les adultes et enfants > 2 ans pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique et/ou présentant une vascularisation anormale dans le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ; le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique	Données de sécurité limitées en termes de durée de recul, en particulier pour la rétention du gadolinium au niveau du cerveau ou une fibrose néphrogénique systémique, EI associé à l'administration d'un agent de contraste à base de gadolinium et dont les symptômes peuvent apparaître quelques semaines à quelques mois après l'administration de ce dernier
	FRUZAQLA (fruquintinib)	Cancer colorectal métastatique traités antérieurement par chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, agents anti-VEGF et anti-EGFR, ayant progressé ou intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib	EI de grades ≥ 3 63% (vs 50% groupe placebo), et EI d'intérêt particuliers 81% (vs 53% groupe placebo) à type d'hypertension (14% vs 1%), érythrodyesthésie palmo-plantaire (6,4% vs 0%).
	FILSPARI (sparsentan)	Néphropathie à Ig A primitive chez l'adultes avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/ créatininurie $\geq 0,75$ g/g) après réponse insuffisante au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II	Contre-indication si grossesse ; profil de sécurité comparable à l'irbésartan, mais risques hépatiques et rénaux nécessitant une surveillance particulière; incertitudes sur la sécurité chez l'insuffisant cardiaque, l'insuffisant hépatique sévère, après transplantation rénale et durant l'allaitement ; nombreuses interactions limitant son utilisation (ARA II, antagonistes des récepteurs de l'endothéline et inhibiteurs de la rénine (contre-indication)
	IQIRVO (elafibranor)	Cholangite biliaire primitive en association à l'acide ursodésoxy-cholique chez les adultes présentant une réponse inadéquate, ou en monothérapie chez les patients qui ne le tolèrent pas	Augmentation des CPK et lésions musculaires : 4 (3,7 % vs 0 placebo) avec myalgies conduisant à l'arrêt du traitement (2 cas > 5N).

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	TEVIMBRA (tislélizumab)	Carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine	
	QALSODY (tofersen)	Sclérose latérale amyotrophique associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1)	
	PEPAXTI (melphalan flufénamide)	Myélome multiple après 3 lignes de traitement, avec maladie réfractaire à au moins un inhibiteur protéasome, un agent immunomodulateur et un anti-CD38, avec progression	



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, L. Benoist (CRPV Tours)

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

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

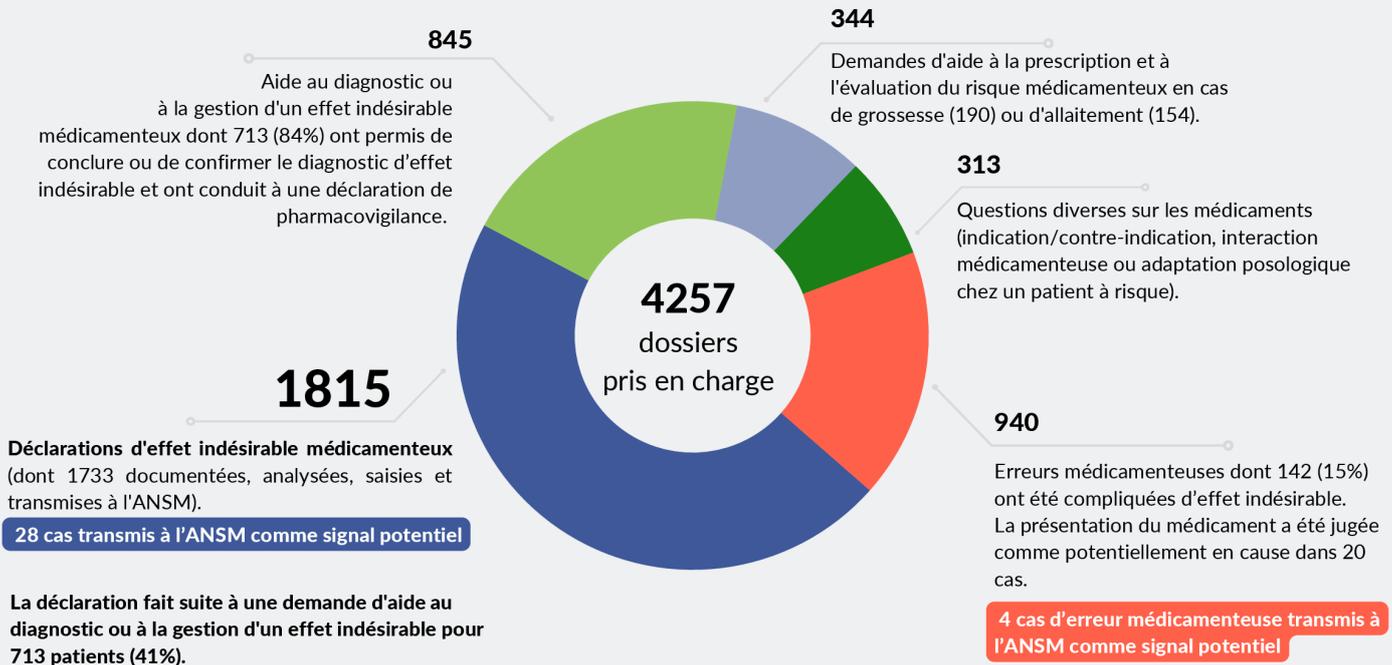
Dépôt légal : mars 2025

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 2024

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



Déclarations d'effet indésirable médicamenteux (dont 1733 documentées, analysées, saisies et transmises à l'ANSM).

28 cas transmis à l'ANSM comme signal potentiel

La déclaration fait suite à une demande d'aide au diagnostic ou à la gestion d'un effet indésirable pour 713 patients (41%).

Répartition des déclarations par classe d'âge :

Adultes	51 %
Sujets âgés	37 %
Enfants et adolescents	8 %
Nouveau-nés et nourrissons	5 %

Origine des déclarations



Cette année, les médecins sont à l'origine de 70% des déclarations suivis par les patients (18%). Les déclarations des professionnels de santé émanent du CHRU de Tours (37%), des autres CH (28% dont 66.5% transmis par les correspondants de PV), des médecins libéraux (6%), des pharmaciens libéraux (3%) et des cliniques (2%).



Questions "Grossesse"

Les 190 questions proviennent du CHRU (63.5%), d'un autre CH (17%), d'un professionnel de santé libéral (13.5%), d'une clinique (4.5%) ou d'un patient (0.5%). Les questions reçues sont de trois types : évaluation du risque foetal 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.

Questions diverses

Les 313 questions émanent du CHRU (34%), d'un professionnel de santé libéral (26%), d'un autre établissement de santé (18.5%), d'un patient (12.5%) ou d'une autre structure (8.5%).

Les questions les plus fréquentes portent sur un risque d'interaction médicamenteuse, une indication ou contre-indication ou une adaptation posologique chez un patient à risque.

Questions "Allaitement"

Les 154 questions proviennent du CHRU (79%), d'un autre CH (8.5%), d'un professionnel de santé libéral (7%) ou d'un patient (5%).

Les questions les plus fréquentes portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué.

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