



JANVIER – FÉVRIER 2019

SOMMAIRE

LITTÉRATURE



Pic fébrile suite à l'instillation oculaire de tropicamide et phényléphrine

Un cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale après un traitement par décongestionnant nasal

Lutéran® et Lutényl® risque de survenue de méningiome

Phosphoneuros : modifications de la pipette et des posologies

Finastéride et risque de troubles de la fonction sexuelle et de troubles psychiatriques

Aubagio (tériflunomide), contre-indication pendant la grossesse

Epilepsie : dangers liés à l'utilisation de cannabidiol vendus notamment sur Internet

Sartans, impuretés, contrôles et rappels de lot

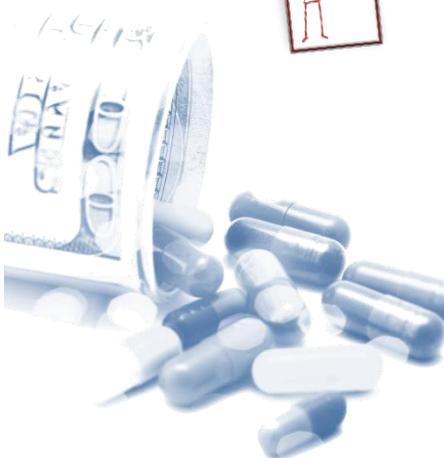
Suspension d'AMM et rappel des médicaments Pneumorel

Carbimazole/thiamazole et risque de pancréatite aiguë et recommandations renforcées sur la contraception

Smecta, plus chez l'enfant de moins de deux ans ni chez la femme enceinte !

Rétinoïdes renforcement des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques

INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ





Pic fébrile suite à l'instillation oculaire de tropicamide et phényléphrine (C. Delafoy – CRPV Caen)

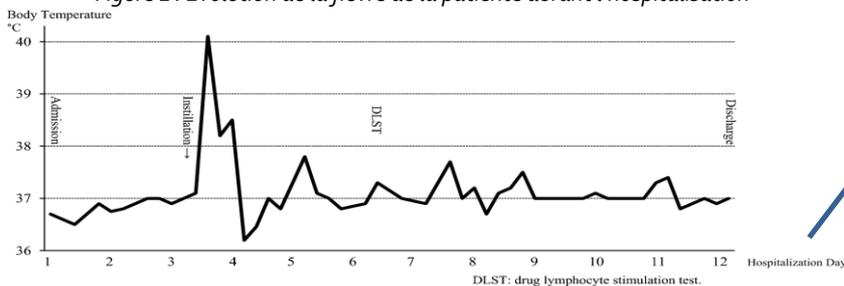
Une patiente de 24 ans a présenté un pic fébrile après l'instillation de gouttes ophtalmiques contenant du tropicamide et de la phényléphrine. La patiente s'est plainte d'une **sensation de chaleur 15 minutes après l'instillation**, et après **90 minutes, sa température corporelle a augmenté brutalement de 37,0 à 40,1°C** (figure 1).

Aucune éruption cutanée n'est apparue, aucune anomalie n'a été observée au niveau hépatique ou rénal. La fièvre a progressivement diminué après la prise de paracétamol et d'AINS, puis a disparu en 24h. La patiente n'avait pas de traitement médicamenteux et pas d'antécédent particulier hormis une dermatite atopique non traitée.

Une réaction allergique a été suspectée en raison de ses antécédents de dermatite atopique, d'une hyperéosinophilie et d'une élévation des IgE. Cependant, le test de stimulation lymphocytaire effectué 3 jours après le début de la fièvre s'est révélé négatif pour le tropicamide et la phényléphrine.

En l'absence d'autre cause identifiée, l'hypothèse d'une fièvre d'origine médicamenteuse a été retenue.

Figure 1 : Evolution de la fièvre de la patiente durant l'hospitalisation



Le risque de fièvre est mentionné dans le RCP français du tropicamide en collyre (MYDRIATICUM®). Cependant, cet effet n'est pas mentionné pour une autre spécialité associant tropicamide, phényléphrine et lidocaïne en collyre (MYDRANE®).

Lorsque l'atropine (aux propriétés parasympatholytiques comme le tropicamide) est administrée en tant que prémédication anesthésique, elle inhibe l'activité des glandes sudoripares innervées par les nerfs sympathiques (neuromédiation cholinergique), ce qui entraîne une hyperthermie. La phényléphrine, dont le rôle dans la sudation reste secondaire, semble peu suspecte dans la survenue d'un pic fébrile.

Chez cette patiente, l'apparition de la fièvre a été rapide et a coïncidé avec l'heure à laquelle le tropicamide et la phényléphrine provoquent normalement une dilatation pupillaire maximale (15–45 minutes).

Les cliniciens doivent être alertés du risque potentiel de survenue d'un pic fébrile lors de l'instillation de collyre contenant du tropicamide, en particulier chez les enfants et les sujets âgés pour lesquels le risque de passage systémique est plus important.



Un cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale après un traitement par décongestionnant nasal (C. Boulay - CRPV Rouen)

Une femme de 57 ans a présenté 3 jours après la fin d'un traitement de 7 jours de décongestionnants nasaux, des céphalées en coup de tonnerre, quotidiennes. Un scanner cérébral a révélé une petite hémorragie sous-arachnoïdienne périphérique. Ces céphalées ont duré six jours puis ont cédé spontanément. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) a montré un rétrécissement de l'artère cérébrale multifocale et aucun anévrisme. Deux mois plus tard, le contrôle était normal.

Les auteurs évoquent un **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) imputé à la prise de décongestionnants nasaux**¹.

Sympathomimétiques agissant sur les récepteurs α -adrénergiques, les décongestionnants nasaux provoquent une vasoconstriction.

Le SVCR est attribué à une anomalie transitoire et réversible de la régulation du tonus artériel cérébral, qui entraîne une vasoconstriction et une vasodilatation multifocale et diffuse.

Symptomatologie Le **début est brutal**, typiquement avec des **céphalées en coup de tonnerre récurrentes**, souvent déclenchées par l'activité sexuelle ou les manœuvres de Valsalva. Crises comitiales et déficits neurologiques focaux sont moins fréquents et débutent généralement après les céphalées. Hémorragies sous-arachnoïdiennes corticales (22 %), hématomes intracérébraux (6 %) et crises comitiales (3 %), sont des complications précoces (première semaine généralement), les complications ischémiques, AIT (16 %), infarctus (4 %), survenant plus tard.

Étiologie Plus de 50% des cas sont secondaires à la prise de **substances vaso-actives** (cannabis, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, triptans, **décongestionnants nasaux**) et/ou au post-partum.

Le diagnostic repose sur l'imagerie angiographique (angio-IRM ou angio-scanner) qui montre une disparition ou une amélioration notable des anomalies artérielles dans les 12 semaines du début².

Le signalement de **plusieurs cas graves d'effets indésirables cardiovasculaires** (HTA, angor, ...) ou neurologiques (convulsions, accidents vasculaires cérébraux, ...) en 2017 a conduit l'ANSM à quelques rappels sur le bon usage des vasoconstricteurs destinés à la sphère ORL³.

L'ANSM rappelle qu'il est notamment important de :

- **vérifier les contre-indications** avant d'initier un traitement par décongestionnant nasal, oral ou par voie nasale, *notamment antécédent ou facteurs de risque d'AVC, HTA sévère ou mal équilibrée, insuffisance coronarienne sévère,*
- écartier tout **risque d'interaction**
- **respecter la dose et la durée du traitement** prévue : ne pas dépasser 5 jours de traitement !!!
- **ne pas associer plusieurs médicaments vasoconstricteurs**, *par exemple une forme nasale et une forme orale*

Suite page suivante

Interactions

IMAO, sympathomimétiques indirects, sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale), alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs



(suite)

Spécialités de décongestionnants nasaux par voie nasale : uniquement sur ordonnance

ATURGYL	Oxymétazoline
PERNAZENE	Oxymétazoline
DERINOX	Naphazoline prednisolone
DETURGYLONE	Oxymétazoline prednisolone
HUMOXAL	Phényléphrine benzalkonium
RHINAMIDE	Ephédrine acide benzoïque
RHINOFLUIMUCIL	N-acétylcystéine tuaminoheptane benzalkonium
RHINO SULFURYL	Ephédrine sodium

Le rhume est une infection virale bénigne très fréquente responsable d'une irritation de la muqueuse nasale ; celle-ci enfle et augmente sa sécrétion habituelle de liquide, de sorte que le nez « est bouché » ou « coule ».

→ Le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours sans traitement.

Quelques conseils à rappeler pour améliorer le confort

- humidifier la muqueuse nasale avec des solutions de lavage adaptées (sérum physiologique, sprays d'eau thermale ou d'eau de mer);
- boire suffisamment
- éviter de fumer ou de respirer la fumée des autres;
- dormir la tête surélevée;
- éviter les climatiseurs qui déshumidifient l'air et assèchent les muqueuses nasales ;
- maintenir une atmosphère fraîche (18-20°C) et aérer régulièrement les pièces.

... et éviter la transmission

- utiliser des mouchoirs jetables, les jeter immédiatement après usage puis se laver les mains;
- se laver les mains régulièrement,
- se couvrir la bouche quand toux/éternuements.

La publicité pour ces médicaments, réservés aux patients de plus de 15 ans, est interdite depuis décembre 2017.

Spécialités de décongestionnants nasaux par voie orale, pouvant être délivrées sans ordonnance

Nom du médicament	Substance(s) active(s)
ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE, cp pelliculé à LP	Pseudoéphédrine Cetirizine
ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, cp	Comprimé jour : Pseudoéphédrine Paracétamol Comprimé nuit : Diphénhydramine Paracétamol
ACTIFED RHUME, cp	Pseudoéphédrine Paracétamol Triprolidine
DOLIRHUME, cp	Pseudoéphédrine Paracétamol
DOLIRHUMEPRO, cp	Comprimé jour : Pseudoéphédrine Paracétamol Comprimé nuit : Doxylamine Paracétamol
FERVEX RHUME JOUR ET NUIT, comprimé pelliculé	Pseudoéphédrine Acide ascorbique, Chlorphénamine Paracétamol
HUMEX RHUME, cp et gélule	Comprimé : Pseudoéphédrine Paracétamol Gélule : Chlorphénamine Paracétamol
NUROFEN RHUME, cp pelliculé	Pseudoéphédrine Ibuprofène
RHINADVIL RHUME, cp enrobé	Pseudoéphédrine Ibuprofène
RHINUREFLEX, cp pelliculé	Pseudoéphédrine Ibuprofène
RHUMAGRIP, cp	Pseudoéphédrine Paracétamol

¹Pollard, Nazir, Jampana. Nasal decongestants and reversible cerebral vasoconstriction. *BMJ* 2019;364:k5112 ; ²Ducros. Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. *La Presse Médicale*. 2010 ; ³ANSM. Rappel sur le bon usage des décongestionnants de la sphère ORL contenant un vasoconstricteur utilisés par voie orale. Décembre 2017



Lutéran® et Lutényl® risque de survenue de méningiome (M. Guillermin – CRPV Rouen)

Les données de pharmacovigilance mettent en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation de spécialités à base d'Acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) et d'Acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) à doses thérapeutiques.

Les cas ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale (des études sont actuellement en cours).



Dans l'attente des résultats, les nouvelles recommandations sont les suivantes :

- Acétate de chlormadinone et Acétate de noméggestrol sont **contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome**
- Si un **méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par ces médicaments : arrêt immédiat et définitif du traitement**

Dans le cas de prescription d'Acétate de chlormadinone ou d'Acétate de noméggestrol, les professionnels de santé doivent :

- **Informer les patientes** du risque de méningiome
- Evaluer la balance bénéfique/risque, en tenant compte du risque de méningiome
- Vérifier auprès des patients l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome évolutif
- **Prescrire aux doses les plus faibles possibles et sur une durée la plus courte**
- Prescrire dans le respect des **indications autorisées par l'AMM**

Dénomination des spécialités	Exploitants de l'AMM
Luteran® 5mg et 10mg	Sanofi-Aventis France
Lutenyl® 3,75mg et 5mg	Theramex France
Chlormadinone Sandoz 5mg et 10mg Nomegestrol Sandoz 5mg	Sandoz SAS
Chlormadinone Teva 5mg et 10mg	Teva Santé
Chlormadinone Mylan 5mg et 10mg Nomegestrol Mylan 5mg	Mylan SAS
Nomegestrol Arrow 5mg	Arrow
Nomegestrol EG 5mg	EG Labo – Eurogenerics
Nomegestrol Biogaran 5mg	Biogaran
Nomegestrol Zentiva 5mg	Zentiva

Indications autorisées par l'AMM :

Lutéran® et ses génériques	Lutényl® et ses génériques
<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone notamment ceux observés en période préménopausique - Hémorragie fonctionnelle et ménorragies des fibromes - Endométriose - Cycle artificiel en association avec un estrogène - Dysménorrhée 	<p><u>Comprimés de 3,75 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement hormonal substitutif en association à un estrogène, chez des femmes ménopausées ou non-hystérectomisées <p><u>Comprimés de 5 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Femme non-ménopausée : troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente - Femme ménopausée : cycles artificiels en association à un estrogène



Phosphoneuros : modifications de la pipette et des posologies (S. Fedrizzi – CRPV Caen)

Suite au signalement d'erreurs médicamenteuses lors de l'utilisation du PHOSPHONEUROS (**phosphore**) chez des nouveau-nés, avec des surdosages parfois graves, des modifications ont été apportées à la **pipette graduée (graduations plus fines)** et à la **posologie**.

Les doses sont exprimées en **phosphore-élément (mg/kg/j)** et en **gouttes (nombre de gouttes/kg/j)** calculées à partir de l'âge puis du poids du patient. Les prescripteurs sont invités à rédiger leur prescription en **nombre de gouttes/kg/prise et en nombre de prises**.

Phosphoneuros : recommandations de bon usage pour éviter une erreur médicamenteuse - Lettre aux professionnels de santé. ANSM. 06/12/2018

Finastéride (Propecia, Chibro-Proscar, génériques) : rappel sur les risques de troubles de la fonction sexuelle et de troubles psychiatriques (E. Terro – CRPV Rouen)

Le finastéride est un inhibiteur des 5-alpha réductases, disponible en France pour traiter l'**alopécie androgénétique** depuis 1999 (finastéride 1mg) et l'**hypertrophie bénigne de la prostate** (finastéride 5mg) depuis 1992. Les spécialités contenant du finastéride ne doivent être utilisées que chez l'homme (**contre-indiquées chez la femme**).

Durant et après prise du finastéride ont été observés :

- des troubles psychiatriques (à surveiller étroitement) tels qu'anxiété, changements de l'humeur, notamment humeur dépressive, dépression et moins fréquemment des pensées suicidaires.
- des troubles sexuels (dont la persistance est possible après arrêt du finastéride) tels que dysfonction sexuelle, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation et diminution de la libido.

Les patients doivent être informés du risque de survenue de ces troubles.

→ Si survenue de troubles psychiatriques sous finastéride, ce traitement doit être arrêté :

- chez les patients traités pour une alopécie : l'arrêt du traitement doit être effectué par le patient + consultation médicale.
- chez les **patients traités pour une hypertrophie bénigne de la prostate** : le patient doit consulter rapidement un médecin (**pas d'arrêt du traitement de sa propre initiative**)

→ Si survenue de troubles sexuels sous finastéride : le patient doit consulter son médecin.

→ Pour les patients consultant pour l'alopecie androgénique, il convient de discuter avec lui du rapport bénéfice/risque.

Afin de favoriser l'échange entre le patient et son médecin, en particulier sur les bénéfices et les risques du finastéride, un document d'information sera mis à disposition dans un second temps.

Finastéride : rappel sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle - Point d'Information. ANSM. 01/02/2019





Aubagio (tériflunomide) : rappel de la contre-indication pendant la grossesse (C. Pierregrosse – CRPV Rouen)

L'Aubagio, Tériflunomide, est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires utilisé dans le traitement de la Sclérose en plaque (SEP). L'ANSM rappelle que celui-ci présente des **effets tératogènes et embryotoxiques chez l'animal à des doses proches des doses thérapeutiques chez l'humain** et qu'il est **contre-indiqué pendant la grossesse**.

Une étude de cohorte réalisée par la plateforme de pharmaco épidémiologie à Rennes identifie toujours **des cas de femmes exposées au tériflunomide pendant leur grossesse**.

Le Tériflunomide a un mécanisme d'action mal connu dans la SEP mais pourrait être impliqué dans la réduction des lymphocytes activés, un des acteurs impliqués dans la SEP.

En pratique

—> Aubagio est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace

—> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide, tant que la concentration plasmatique en tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/L. **Le délai pour atteindre une telle concentration est variable d'une patiente à une autre, il convient de doser le tériflunomide.**

—> En cas de désir de grossesse ou de survenue d'une grossesse non planifiée, le traitement par AUBAGIO doit être arrêté et une procédure d'élimination accélérée doit être entreprise, afin de diminuer le plus rapidement possible la concentration plasmatique en tériflunomide.

En l'absence de procédure d'élimination accélérée, le tériflunomide peut persister de 8 mois à 2 ans dans l'organisme.

Pour le dosage du tériflunomide, un kit spécifique est fourni par le laboratoire Sanofi Genzyme au laboratoire de biologie médicale

Procédure d'élimination

- Administrer 8g de colestyramine (ou 4g si problème de tolérance) 3 fois par jour pendant 11 jours ou administrer 50g de poudre de charbon actif par voie orale toutes les 12h pendant 11 jours
- Après avoir réalisé une procédure d'élimination accélérée, réaliser 2 dosages plasmatiques à au moins 14 jours d'intervalle et prévoir un mois et demi entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0.02 mg/l et la date de fécondation.

La colestyramine et la poudre de charbon actif peuvent modifier l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, l'utilisation d'autres moyens de contraception est donc recommandée pendant cette période.



Epilepsie : dangers liés à l'utilisation de cannabidiol vendus notamment sur Internet (B. Chretien – CRPV Caen)

L'ANSM appelle les patients souffrant d'épilepsie et les parents d'enfants atteints d'épilepsie à ne pas utiliser des produits contenant du cannabidiol (CBD) vendus en dehors du circuit légal.

Bien qu'il puisse présenter un intérêt dans le traitement de certaines formes sévères d'épilepsie, le CBD a des effets psychoactifs (un des composés actifs majeurs du cannabis) et peut être toxique pour le foie.

C'est également un inhibiteur du CYP450, susceptible d'augmenter les concentrations dans l'organisme de certains médicaments notamment des anti-épileptiques, avec le risque d'accroître leur toxicité¹.

Des produits contenant cette substance sont vendus en dehors du circuit légal, en particulier sur Internet, sous différentes formes, notamment huiles, capsules, tisanes ou encore e-liquides pour cigarettes électroniques. Ces produits peuvent être accompagnés d'allégations thérapeutiques, en particulier dans l'épilepsie.

Par ailleurs, la qualité et la sécurité des produits vendus en dehors du circuit légal n'est pas garantie, en particulier en ce qui concerne la quantité réelle de CBD, la présence éventuelle d'autres composés actifs du cannabis ou d'autres produits toxiques, exposant donc à des risques².

L'utilisation du cannabidiol vendu en dehors du circuit légal est interdite et peut être dangereuse.

Depuis décembre 2018, le médicament EPIDYOLEX®, à base de CBD, peut être délivré pour certaines formes d'épilepsies sévères par le biais d'**Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives**, dans un cadre permettant de sécuriser son utilisation³.

¹ GASTON, Tyler E., BEBIN, E. Martina, CUTTER, Gary R., et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2017, vol. 58, no 9, p. 1586-1592.

² BONN-MILLER, Marcel O., LOFLIN, Mallory JE, THOMAS, Brian F., et al. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *Jama*, 2017, vol. 318, no 17, p. 1708-1709.

³ Demande d'ATU nominative. Site ANSM





Sartans, impuretés, contrôles et rappels de lot (s. Fedrizzi – CRPV Caen)

Suite à l'identification d'impuretés (*N-nitrosodiéthylamine [NDEA]* et *N-nitrosodiméthylamine [NDMA]*) dans les lots de certaines spécialités de valsartan apparues au cours de la fabrication du principe actif, après une modification apportée au processus de synthèse (cf vigiking juillet-août 2018), les contrôles ont été étendus à 4 autres sartans : irbesartan, candesartan, losartan et olmesartan, fabriqués selon ce même procédé.

Comme le valsartan, le losartan, l'olmésartan, le candésartan et l'irbésartan sont munis d'un noyau tétrazole. Selon le procédé de fabrication appliqué, lors de la synthèse de ce noyau, **il peut y avoir contamination par ces impuretés appelés nitrosamines**. Ce noyau n'est en revanche pas présent dans la structure chimique d'autres sartans (azilsartan, éprosartan, telmisartan).

Ainsi, l'identification de NDEA à des taux supérieurs aux limites fixées par l'agence européenne du médicament (EMA) a conduit au **retrait de lots de certaines spécialités d'irbesartan** ([liste des médicaments concernés](#) et [non concernés](#)). **Il n'est pas exclu que d'autres rappels de lots aient encore lieu.**

L'EMA exige dorénavant que les teneurs en NDEA et NDMA soient contrôlées directement par les fabricants sur les substances actives avant mise en production des médicaments. Enfin, afin d'éviter des ruptures de stock, l'ANSM a demandé aux laboratoires de spécialités non concernées d'intensifier leur production.

A propos des impuretés N-nitrosodiéthylamine (NDEA) et N-nitrosodiméthylamine (NDMA)

La NDEA et NDMA sont des nitrosamines. Le CIRC a classé ces substances comme probablement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2 A : connaissances limitées chez l'Homme mais suffisantes chez l'animal).

Les nitrosamines sont des substances produites essentiellement de manière non intentionnelle.

L'exposition humaine aux nitrosamines est généralement due à leur formation qui peut avoir lieu dans une variété de produits manufacturés (caoutchouc, produits cosmétiques, pharmaceutiques, aliments, tabac), *in vivo* (au cours de la digestion dans l'estomac) ou dans des conditions de température élevées (par exemple friture des aliments, barbecue).

Une réglementation existe en France pour limiter l'exposition aux nitrosamines.





Suspension d'AMM et rappel des médicaments Pneumorel (C. Boulay – CRPV Rouen)

Pneumorel est un médicament à base de fenspiride utilisé dans le traitement de la toux et de l'expectoration au cours des affections bronchopulmonaires. En France, ce médicament est délivré sur ordonnance et ne fait pas l'objet d'un remboursement, disponible sous forme de sirop (Pneumorel 0,2 pour cent, sirop) ou de comprimé (Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé).

Des cas de troubles du rythme cardiaque sous fenspiride ont conduit l'ANSM et l'Agence européenne des médicaments (EMA) à demander la mise en place d'études expérimentales complémentaires. Les résultats de ces nouvelles études ont montré que le fenspiride est susceptible d'augmenter l'intervalle QT. L'allongement du QT sur l'ECG peut entraîner des torsades de pointe. La torsade de pointe est une tachycardie ventriculaire polymorphe, potentiellement mortelle.

Mécanisme d'action : activité antagoniste des récepteurs histaminiques H₁, effets spasmodiques et activité anti-inflammatoire.

Balance bénéfique/risque défavorable A la lumière de ces résultats et du caractère non indispensable de ces médicaments, l'ANSM a décidé de suspendre les AMM en raison d'un rapport bénéfice/risque devenu défavorable.

Rappel de lot Dans ce contexte, les lots présents dans les officines, les établissements de santé et chez les grossistes répartiteurs font l'objet d'un rappel le 8 février 2019.

Pour les patients qui auraient déjà utilisé Pneumorel, il n'y a plus aucun risque dès lors que le traitement est arrêté, et ce, que le patient ait ou non présenté des symptômes cardiaques lors de son traitement par Pneumorel.

Pour les patients qui détiendraient des boîtes de Pneumorel, ne pas les utiliser et les ramener en pharmacie.

Il est demandé aux pharmaciens

- de ne plus dispenser de Pneumorel 0,2 pour cent, sirop ou de Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé
- de recueillir les boîtes qui leur seront rapportées par des patients, en vue de leur destruction
- de rassurer les patients inquiets sur le fait qu'ils ne courent aucun risque dès lors que le traitement est arrêté.

Pour tout renseignement concernant les modalités de retour et de remboursement des produits, vous pouvez contacter le laboratoire au : 0800.00.39.36

Il est demandé aux médecins de ne plus prescrire de Pneumorel 0,2 pour cent, sirop ou de Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé.

Coopération européenne Dans la mesure où des médicaments contenant du fenspiride sont disponibles dans d'autres pays européens, l'ANSM a informé l'EMA de sa décision de suspension d'AMM et de rappel de lots associé. Une réévaluation de l'ensemble de ces médicaments sera conduite par l'EMA en vue d'une décision harmonisée au niveau européen.



Carbimazole/thiamazole et ... (P. Besnier – CRPV Caen)

Le **Carbimazole** est un pro-médicament qui subit une biotransformation en métabolite actif, le thiamazole, qui agit en bloquant la production des hormones thyroïdiennes. C'est un agent antithyroïdien qui est indiqué dans le traitement des hyperthyroïdies chez l'adulte et l'enfant.

... risque de pancréatite aiguë

Des cas de pancréatites aiguës (PA) ont été rapportés lors de l'utilisation de spécialités pharmaceutiques contenant du carbimazole/thiamazole après commercialisation (NEO-MERCAZOLE, THYROZOL).

L'ANSM annonce donc que :

- en cas de signes évocateurs de PA chez des patients traités par carbimazole/thiamazole, le traitement doit être arrêté **immédiatement** et **définitivement**.
- en cas d'antécédent de PA due à ces médicaments : ils ne doivent pas être administrés. Une récurrence de la pancréatite aiguë peut être observée lors d'une nouvelle prise, pouvant menacer le pronostic vital, le délai d'apparition étant généralement plus court.

... et recommandation renforcée concernant la contraception

De nouvelles données issues d'études épidémiologiques et de cas rapportés confirment le risque de malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre et à dose élevée.



Il est rappelé que :

- La prise de carbimazole/thiamazole peut entraîner des malformations congénitales après une exposition *in utero* : aplasie cutanée congénitale, malformations crânio-faciales, anomalies au niveau de la paroi abdominale et du système gastro-intestinal, communication inter-ventriculaire.
- Si une patiente en âge de procréer doit être traitée par carbimazole/ thiamazole, celui-ci devra être effectué avec une contraception efficace (hormonale ou au cuivre).
- L'utilisation de carbimazole/ thiamazole doit être évitée au cours de la grossesse.
- Si une femme enceinte doit être traitée par **carbimazole/thiamazole**,
 - le traitement se fera **uniquement** avec la plus petite dose efficace possible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes.
 - une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né doit être mise en place.

En cas d'exposition au 1er trimestre

Prévoir une surveillance échographique de la face, de l'appareil digestif haut et de la paroi abdominale du fœtus en cas d'utilisation du carbimazole/thiamazole au 1er trimestre.

En cas d'exposition au 2ème et/ou 3ème trimestre

Prévoir une surveillance échographique de la thyroïde fœtale, même si le traitement a été institué au-delà du 1er trimestre. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né. Un bilan de la fonction thyroïdienne néonatale est alors souhaitable.



Smecta, plus chez l'enfant de moins de deux ans ni chez la femme enceinte ! (C. Pierregrosse – CRPV Roten)

Les médicaments à base d'argile, comme le Smecta® (diosmectite) disponibles sur ordonnance ou en automédication, sont utilisés en traitement symptomatique de la diarrhée aiguë.

Les argiles obtenues par extraction du sol, peuvent contenir de faibles quantités de métaux lourds présents naturellement dans l'environnement, tel que le plomb.

Suite à de nouvelles recommandations internationales sur les **seuils de métaux lourds acceptables** dans les médicaments, les laboratoires IPSEN ont fourni une étude clinique.

Les résultats indiquent qu'il n'existe pas de risque de passage de plomb dans le sang chez les adultes traités par Smecta® (diosmectite) pendant 5 semaines. Ce **risque ne peut être exclu chez les enfants de moins de 2 ans ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante.**

Diarrhée aiguë : modification de la consistance des selles (liquidiennes) et/ou augmentation de la fréquence des selles (>3/j ou >6/j si allaitement maternel), durée <7 j

Les médicaments à base d'argile

Enfant > 2 ans + Adulte	Enfant > 15 ans + Adulte	Chez l'adulte uniquement
Smecta®, Diosmectite Mylan	Smectalia®	Actapulgit®, Gastropulgit® Bedelix®, Gelox® Neutrose®, Gastropax®, Rennieliqo®



Recommandations

- ne plus administrer de Smecta® ou son générique Diosmectite Mylan aux enfants de moins de 2 ans.
- l'utilisation de Smecta®, ou de son générique, n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante.



Il s'agit d'une mesure de précaution, l'ANSM n'a pas connaissance de cas de saturnisme (intoxication au plomb) chez des patients adultes ou enfants qui auraient été traités par Smecta® ou son générique.

Prise en charge de la diarrhée aiguë

- **Evaluer la déshydratation**, score Guarino et al. :

Score 0 : pas de déshydratation / 1-4 : déshydratation légère / 5-8 : déshydratation modérée à sévère

- **Motif d'hospitalisation**

- Perte pondérale 5-10% + échec des solutés de réhydratation orale (SRO)
- Perte pondérale >10% (sévérité)

- **Mesures hygiéno-diététiques**

- Nourrisson au sein : poursuite allaitement maternel + SRO
- Nourrisson allaitement artificiel : réalimentation précoce
 - Lait habituel + régime normal
 - Lait sans lactose si diarrhées > 7 j ou sévère

- **A proscrire**

- Lopéramide
- AINS : contre-indiqués si déshydratation
- Antiseptiques intestinaux (*aucun effet, potentiellement toxique*)
- Sodas et jus de fruits pas adaptés à la réhydratation d'un nourrisson car trop sucrés, hyperosmolaires et pauvres en électrolytes. L'eau pure également car responsable d'hyponatrémie



Rétinoïdes renforcement des informations sur ... (E. Terro – CRPV Rouen)

... la tératogénicité



Rétinoïdes oraux

Acitrétine (SORIATANE), alitrétinoïne (TOCTINO), isotrétinoïne (ACNETRAIT, CURACNE, CONTRACNE, PROCUTA), bexarotène (TARGRETIN), trétinoïne (VESANOID)

Les rétinoïdes oraux sont **hautement tératogènes** et sont donc **contre-indiqués en cas de grossesse**.

Les prescriptions des rétinoïdes oraux suivants, acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne, doivent se faire selon les conditions du Programme de Prévention des Grossesses, chez toutes les femmes en âge de procréer :

- Le médecin s'assure que la patiente sait que le traitement est contre-indiqué si grossesse
- La patiente utilise une contraception efficace et sans interruption au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant tout le traitement et jusqu'à 1 mois après son arrêt (pour l'acitrétine pendant au moins 3 ans après l'arrêt)
- La patiente comprend et accepte la nécessité d'un suivi régulier avec des tests de grossesse avant, chaque mois durant tout le traitement et 1 mois après (pour l'acitrétine tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans après l'arrêt).
- La patiente doit arrêter son traitement si elle débute une grossesse et doit consulter en urgence.

Par mesure de précaution, **l'utilisation des rétinoïdes topiques est contre-indiquée en cours de grossesse et chez les femmes planifiant une grossesse**, même si l'exposition systémique après application topique est négligeable et donc la probabilité d'un risque pour le fœtus faible.

Trétinoïne orale et Bexarotène orale : compte-tenu de leurs indications respectives (leucémie aiguë promyélocytaire et manifestations cutanées des lymphomes cutanés T) relevant d'une prise en charge en milieu spécialisé, ces mesures ne sont pas nécessaires.

Rétinoïdes topiques

Adapalène (DIFFERINE, EPIDUO), Alitrétinoïne (PANRETIN), isotrétinoïne (ROACCUTANE), tazarotène (ZORAC), trétinoïne (EFFEDERM, ERYLIK, KETREL, RETACNYL, VESANOID, ZANEA)

... les troubles psychiatriques

De rares cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont été observés sous rétinoïdes oraux (mais résultats contradictoires entre données disponibles de la littérature et cas individuels).

- Il est important d'informer les patients traités par rétinoïdes oraux sur le risque de changement d'humeur ou de comportement.
- Tout patient doit être surveillé afin de détecter tout signe de dépression.
- Une attention particulière doit être portée concernant les patients présentant des antécédents de dépression.

Rappelons que les patients souffrant d'affections cutanées sévères sont exposés à un risque plus important de troubles psychiatriques.

L'exposition systémique après application topique est négligeable et donc la probabilité d'un risque d'effets indésirables psychiatriques faible.

Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

Sur papier libre, *via* le formulaire Cerfa* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !

Comment s'inscrire à la liste de diffusion des informations de Pharmacovigilance ?



- ❖ En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.
- ❖ Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Testez vos connaissances sur Twitter
avec le PharmacoQuiz du réseau CRPV !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Normandie



Rouen

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
Tél : 02 32 88 90 79
Fax : 02 32 88 90 49
Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr
Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>



Caen

Tour Côte de Nacre – Niveau 3
Service de Pharmacologie – CHU de Caen
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001
14033 Caen Cedex 9
Tél : 02 31 06 46 72
Fax : 02 31 06 46 73
Mel : pharmacovigilance@chu-caen.fr
Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>