

**Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament
Service de Pharmacologie Clinique
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9**

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

Editorial : Un décret imposant qu'un pictogramme « femmes enceintes = danger » ou « femmes enceintes = interdit » soit apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments est entré en vigueur le 17 octobre dernier. Cette décision ministérielle a pour but de renforcer l'information relative au risque des médicaments pris pendant la grossesse et de rappeler que leur prise nécessite l'avis d'un professionnel de santé. Mais, malheureusement, le choix de l'apposition de ces 2 pictogrammes est laissé au libre arbitre des firmes... *suite page 2*

L'essentiel

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

| | Page |
|---|------|
| Effets indésirables du montelukast (Singulair® et génériques) en pédiatrie..... | 2 |
| Une incidence d'effets indésirables plus élevée que chez l'adulte..... | 2 |
| Des effets neuropsychiatriques spécifiques | 2 |
| Quels médicaments peuvent favoriser la survenue d'une carie dentaire ?..... | 3 |
| Contraception et dépression du postpartum..... | 3 |
| Infections bactériennes graves chez les enfants traités par anti-TNF alpha..... | 3 |
| SIADH secondaires aux médicaments | 4 |

SYNTHESE

| | |
|--|---|
| Effets indésirables des inhibiteurs des points de contrôle (« check Points ») de l'immunité..... | 4 |
|--|---|

VOS DECLARATIONS AU CRPV

| | |
|--|---|
| Dysfonction érectile avec un nouvel antidépresseur | 6 |
|--|---|

ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

| | |
|---|---|
| Effets indésirables graves rapportés avec le nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques)..... | 7 |
|---|---|

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

| | |
|--|---|
| Keppra® (levetiracetam) : erreurs d'utilisation des seringues doseuses | 8 |
| Uptravi® (sélexipag) ; nouvelles contre-indications..... | 8 |
| Imbruvica® (ibrutinib) : réactivation de l'hépatite B | 8 |
| Baclofène (Liorésal®) : réduction de la posologie maximale | 8 |
| Ginkor Fort® (troxérutine) : nouvelles contre-indications | 8 |
| Lytos® et Lithos® : Risque de confusion..... | 9 |
| Méthylprednisolone injectable: allergie aux protéines de lait de vache..... | 9 |
| Finastéride (Propécia®) : Risque de dépression et d'idées suicidaires | 9 |

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS

| | |
|---------------------------------------|----|
| ASMR III : | |
| - Nouveaux médicaments : Kanuma®..... | 10 |

| | |
|---|----|
| ASMR IV : | |
| - Nouveaux médicaments : Cinquaero®, Zinplava®..... | 10 |
| - Extensions d'indication : Trisenox® | 10 |

| | |
|---|----|
| ASMR V : | |
| - Nouveaux médicaments : Afstyla®, Flasp®, Gardasil 9®, Isopedia®, Junimin®, Kanuma®, Ninlaro®, Olumiant®, Radiogardase®, Somakit Toc 40®, Tektrotyd®, Venclyxto®, Xeljanz® | 11 |

| | |
|--|----|
| - Extensions d'indication : Afinitor®, Trovolol® | 11 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| SMR faible : | |
| - Extension d'indication : Xalkori® | 11 |

| | |
|---|----|
| SMR insuffisant : | |
| Cinquaero®, Estrotep®, Kolbam®, Nocurna®, Trovolol®, Venclyxto®, Vidaza®, Yervoy® | 11 |

| | |
|--|----|
| Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique : | |
| Tagrisso®, Translarna®, Yervoy® | 11 |

NOTE DE SYNTHESE

| | |
|---|----|
| Comment exprimer les résultats des études cliniques ? | 12 |
|---|----|

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>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

Edito : suite Il pourra donc être présent sur la boîte d'un médicament, quel que soit le niveau de risque réel pour la grossesse, que ce dernier soit prouvé ou seulement potentiel, reposant sur l'extrapolation de données animales ou sur des données cliniques solides. Presque tous les médicaments pourraient donc à terme être concernés ! Or la problématique de l'administration des médicaments pendant la grossesse est bien plus compliquée qu'elle n'a pu paraître aux yeux du législateur. Certes, il y a quelques médicaments pour lesquels on est sûr qu'ils soient tératogènes, c'est-à-dire qu'ils augmentent le risque de malformation majeure par rapport à des enfants non exposés in utero (idéalement nés de mère ayant la même pathologie mais non traitée). Mais est-ce suffisant pour les contre indiquer, si la malformation qu'ils induisent est très rare et si il n'y a pas d'alternative ? Réfléchissez au risque induit par un médicament pour une grossesse donnée, si le risque de malformation est multiplié par 25 mais que cette malformation a une incidence spontanée de 1 cas par million de grossesses ! Ceci pourrait conduire à priver la femme de ce traitement (qui lui est peut être indispensable) alors que le risque pour sa grossesse est à peine mesurable. Certes, les femmes françaises consomment trop de médicaments pendant la grossesse et il faut y remédier. Mais on sait aussi que certaines pathologies non ou mal traitées au moment de la conception (comme le diabète) majorent le risque de malformation. Pour d'autres médicaments, le risque n'est que suspecté sur la base de données animales ou de petites séries, mais non encore confirmé. Que dire dans ce cas à une femme ayant débuté une grossesse non planifiée et qui envisagera de l'interrompre, en raison de la présence sur la boîte d'un médicament qu'elle a consommé du pictogramme, qui à ses yeux, aura valeur de référence ? Enfin, que dire des nouveaux médicaments, sans pictogramme en l'absence de donnée sur la grossesse, et qui pourront être présentés, à tort, comme sans risque alors que ce n'est pas le cas ! L'évaluation des risques inhérents à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse est complexe. Elle nécessite de l'expérience et des compétences multidisciplinaires afin de prendre en compte à partir de l'analyse des données disponibles et le plus précisément possible, les bénéfices maternels et les risques pour le fœtus et de ne pas mettre en difficulté les prescripteurs. C'est la tâche difficile réalisée par les cliniciens et les pharmacologues experts auprès de l'ANSM en charge de la rédaction de la rubrique « grossesse » des RCP des médicaments. Rubrique qui devra continuer à être prise en compte pour la prescription chez la femme enceinte ou en âge de procréer, et qu'il ne faudra surtout pas remplacer par la seule lecture du pictogramme ! Enfin, si vos patientes vous interrogent à propos de la présence d'un de ces pictogrammes sur une boîte de médicament alors qu'elles sont enceintes ou souhaitent le devenir, n'hésitez pas à nous appeler !

AP Jonville- Béra

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

Montelukast (Singulair® et génériques) en pédiatrie

L'asthme est une pathologie chronique fréquente en pédiatrie. Parmi les traitements disponibles figurent le montélukast un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, indiqué chez les patients âgés de 6 mois à 5 ans en 2^{ème} intention après la corticothérapie inhalée et en prévention des symptômes d'asthme déclenchés par l'effort chez les enfants de 2 ans et plus. Plusieurs publications récentes mettent en garde sur le risque d'effets indésirables en pédiatrie.

Une incidence d'effets indésirables plus élevée que chez l'adulte

Les auteurs de cette étude ont comparé les déclarations d'effets indésirables faites au centre néerlandais de pharmacovigilance et dans la base de l'OMS (Vigibase) jusqu'en 2016 avec le montélukast chez l'adulte et chez l'enfant. Le centre néerlandais totalise 331 déclarations d'effets indésirables avec le montélukast dont 32% (107/331) concernaient un enfant de moins de 18 ans. Dans 14 % des cas, l'effet indésirable a été jugé grave car ayant conduit à une hospitalisation ou décrit comme médicalement significatif. Dans la base de l'OMS figurent 17723 déclarations d'effets indésirables avec le montélukast dont 32% (5743/17723) concernaient un enfant de moins de 18 ans. Dans cette base, l'analyse de disproportionnalité, qui compare la proportion d'un

effet indésirable rapporté avec un médicament à la proportion de ce même effet avec tous les autres médicaments de la base, a permis de mettre en évidence plusieurs signaux : la dépression, les céphalées, l'agressivité, les idées suicidaires, l'insomnie, l'anxiété et les cauchemars, plus fréquemment rapportés avec le montélukast qu'avec les autres médicaments. Par ailleurs, la comparaison des effets rapportés chez l'enfant et chez l'adulte a mis en évidence un risque un peu plus élevé de dépression, d'idée suicidaire, d'insomnie, d'anxiété et de cauchemar chez l'enfant que chez l'adulte, alors que le risque de céphalées et de comportement agressif était identique quel que soit l'âge. Enfin, le risque de troubles du comportement était plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Le mécanisme des troubles neuropsychiatriques liés au montélukast n'est pas connu. Plusieurs hypothèses ont été évoquées comme un passage important au niveau de la barrière hématoencéphalique ou un effet sur la production de neurotransmetteur comme la sérotonine ou la noradrénaline.

Pharma Res Per 2017,5(5), e00341

Des effets neuropsychiatriques spécifiques

Plusieurs cas isolés et quelques études ont soulevé le risque de troubles psychiatriques, en particulier de tendance suicidaire avec le montélukast. Les auteurs de cette étude ont cherché à évaluer l'incidence des effets neuropsychiatriques en pédiatrie dans une cohorte de plus de 1000 enfants

suivis pour asthme. Parmi eux, 223 enfants traités par montelukast ont été inclus et 195 enfants traités par corticoïdes inhalés. Leurs parents ont été contactés par téléphone pour répondre à un questionnaire standard concernant la survenue d'effets indésirables pendant le traitement. Parmi les 223 enfants traités par montelukast, 106 parents ont répondu à l'interview, la moyenne d'âge des enfants était de 5 ans (75 % avaient moins de 8 ans). Les parents ont indiqué 17 fois que leur enfant avait stoppé le montelukast pour un effet indésirable neuropsychiatrique, dont 13 retenus par le comité d'expert soit une incidence de 12%. Par ailleurs, toujours d'après les parents, 25 (24%) enfants ont eu des manifestations neuropsychiatriques. Il s'agissait de manifestations jugées légères à modérées, à type d'irritabilité, d'agressivité ou de troubles du sommeil. Il n'y a pas eu de cas d'idée suicidaire. Ces manifestations sont survenues avec un délai médian de 7 jours après le début du traitement et ont régressé rapidement dans les 2 jours. Dans cette cohorte, 84 enfants âgés de 3 à 8 ans ont été appariés à 84 enfants ayant débuté une corticothérapie inhalée en monothérapie au même moment. Les enfants traités par montelukast ont eu 12 fois plus de manifestations neuropsychiatriques (RR 12 [1,60-90,2]) que ceux traités par corticoïdes. Le risque était plus élevé chez les enfants traités par une bithérapie (montelukast et bêta2 agoniste ou corticoïde inhalé). Dans une analyse de sensibilité, les auteurs ont également pris en compte la posologie rapportée au poids, le statut pharmacogénétique pour le cytochrome P450 2C8*3 (qui intervient dans le métabolisme hépatique du montelukast) et pour celui du transporteur SLCO2B1 (qui code pour un transporteur modulant le passage du montelukast au travers de la barrière hématoencéphalique) mais aucun ne semble relié à ce risque. Malgré ces limites méthodologiques (étude rétrospective, petite taille de l'effectif,...), cette étude en vie réelle permet de confirmer l'existence d'effets indésirables neuropsychiatriques avec le montelukast, qui peuvent conduire à stopper le traitement. Il convient donc d'être prudent lors de la prescription de montelukast en pédiatrie et d'en informer les parents.

Eur Respir J 2017;50:1700148

Quels médicaments peuvent favoriser la survenue d'une carie dentaire ?

L'objectif de cette étude française était d'analyser les cas de caries dentaires rapportés avec les médicaments dans la base internationale de pharmacovigilance. L'analyse de disproportionnalité a été utilisée afin de pointer les médicaments pour lesquels le risque était majoré. Sur 16 133 médicaments individualisés dans la survenue de carie dentaire, l'analyse de disproportionnalité a mis en évidence 88 médicaments pour lesquels il existait un lien probable entre la survenue de caries dentaires et le traitement. Il s'agissait des biphosphonates, de médicaments atropiniques, d'antidépresseurs, de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, de neuroleptiques, d'antiépileptiques, d'opiacés et d'agonistes bêta2 adrénergiques. Plusieurs mécanismes d'action permettent d'expliquer ce type d'effet : une modification du flux salivaire ou de sa composition, du métabolisme osseux, de la glycémie ou un effet

immunosuppresseur. Les auteurs remarquent que pour 9 médicaments, le mécanisme n'est pas connu. On peut noter également que pour un nombre très important de médicaments, ce risque n'est pas listé dans le RCP.

Drug Saf 2017 Jul 25.

Contraception et dépression du postpartum

La dépression du postpartum affecterait 10 à 15 % des femmes. Son étiologie est multifactorielle mais le rôle de la diminution du taux des hormones circulantes est évoqué. Alors que plusieurs études ont évalué le rôle de la contraception sur la dépression, aucune n'a évalué le rôle éventuellement bénéfique, ou délétère, de la contraception sur la dépression du postpartum. Dans une cohorte danoise chez des femmes sans antécédent psychiatrique, le diagnostic de dépression ou la prescription d'antidépresseur étaient plus fréquentes après le début d'une contraception hormonale, le risque variant en fonction du type d'hormone utilisée et de la méthode contraceptive (plus élevée avec une contraception hormonale par patch ou anneau vaginal d'étonogestrel). L'objectif de cette nouvelle étude réalisée dans une base de données américaine était d'analyser la prescription d'antidépresseur et le 1^{er} diagnostic de dépression dans les 12 mois suivant l'accouchement chez des femmes sans antécédent psychiatrique ainsi que le type de contraception utilisé. Parmi les 75 528 femmes inclus d'âge moyen 28,5 ans, 42 % ont débuté une contraception dans les 12 mois suivant l'accouchement dont 63 % ont une contraception orale progestative, 10 % un DIU au lévonorgestrel, 9 % un implant à l'étonogestrel, 14 % une contraception orale combinée et 5 % un anneau vaginal. Sur l'ensemble des femmes, 7,8 % ont eu une 1^{ère} prescription d'antidépresseur dans l'année suivant l'accouchement. Par rapport à des femmes sans contraception, la prescription d'un antidépresseur était plus fréquente chez les femmes ayant un implant contraceptif à base d'étonogestrel (OR 1.54 [1.34-1.77]) ou un anneau vaginal (OR 1.60 [1.29-1.99]). L'OR était non différent pour les autres contraceptions, voire plus faible pour le progestatif (norethindrone, non commercialisé en France) (OR 0.85 [0.52-0.64]). Par ailleurs, par rapport à des femmes sans contraception, le diagnostic de dépression a également été porté plus fréquemment chez les femmes ayant un implant contraceptif à base d'étonogestrel (OR 1.32 [1.10-1.60]). Il était, au contraire, par rapport à l'absence de contraception, moins fréquent chez les femmes porteuses d'un DIU au lévonorgestrel (OR 0.72 [0.57-0.91]) ou ayant une contraception par norethindrone (OR 0.72 [0.57-0.91]). Le risque de dépression du postpartum semble donc influencé par la méthode contraceptive utilisée. Ceci reste à confirmer, mais certaines méthodes pourraient aggraver cette pathologie alors que d'autres auraient plutôt un effet bénéfique.

Contraception 2017 Dec;96(6):446-452

Infections bactériennes graves chez les enfants traités par anti-TNF alpha

Le risque d'infection bactérienne grave en cas de traitement par anti-TNF α est confirmé chez l'adulte. Les données sont cependant moins importantes à ce jour en pédiatrie. Les auteurs de cette étude

américaine ont suivi une cohorte d'enfants de moins de 16 ans porteurs d'une arthrite chronique juvénile ayant débuté un traitement par anti-TNF alpha ou un antirhumatismal classique. Ils ont été suivis prospectivement et toutes les infections bactériennes graves nécessitant une hospitalisation ont été enregistrées. Dans la cohorte de 5 497 enfants traités, 2013 ont reçu un antirhumatismal classique et 482 un anti-TNF α . Les caractéristiques des patients étaient un peu différentes à l'inclusion : les patients traités par anti TNF α étaient un peu plus âgés (10,4 vs 9,4 ans), plus souvent un garçon (70,6 % vs 62,9%), avaient plus souvent une uvéite, un asthme ou une maladie inflammatoire du tube digestif associée (12,7 vs 8,8 %), mais surtout avaient plus souvent eu une hospitalisation pour infection dans les 6 mois précédents (3,1 vs 1,7 %). La durée moyenne de suivi a été de 255 jours pour la cohorte témoin et 307 pour la cohorte anti-TNF α . Chez les enfants traités par antirhumatismal classique, 18 infections graves sont survenues pour 1405 personnes/année versus 11 chez ceux traités par avec les anti-TNF pour 405 personnes/année, soit respectivement, un risque à 1.28 [0.76-2.02] et 2.72 [1.36-4.86] pour 100 personnes/année. Ainsi le risque d'infection grave est 2,12 fois plus élevé avec les anti-TNF α et de 2,74 après ajustement. Le délai médian de survenue de l'infection était de 86 jours pour les antirhumatisme classiques et de 91 pour les anti-TNF α . Le risque était majoré pendant les 3 à 6 premiers mois de traitement et plus élevé chez les filles (x 2.92) que chez les garçons. Il s'agissait le plus souvent d'infection respiratoire, en particulier de pneumonie, d'infection digestive (abcès abdominal, cholécystite, gastroentérite, bactériémie, septicémie, cellulite, fasciite nécrosante, arthrite septique, pyélonéphrite ou infection urinaire). La FDA a ajouté une mise en garde en pointant ce risque augmenté d'infection bactérienne grave en pédiatrie. Ces données permettent sans doute de surveiller le risque d'infection bactérienne plus spécifiquement dans les 3 à 6 premiers mois de traitement et probablement en particulier chez les filles.

Rheumatology (Oxford). 2017 Apr 18.

SIADH secondaires aux médicaments

Les auteurs de cette étude ont inclus tous les adultes hospitalisés entre 2007 et 2013 pour hyponatrémie avec suspicion de SIADH. Le SIADH était défini par l'existence d'une hyponatrémie < 134 mEq/l avec osmolalité urinaire > 100 mOsm/kg et concentration urinaire de sodium > 30 mEq/l. La gravité de l'hyponatrémie était qualifiée de légère, modérée ou sévère en fonction de la natrémie (130<Na<134 mEq/L, 125<Na<129 et Na<125). Ont été exclus, les patients ayant une clairance de la

créatinine < 60 ml/min, traités par diurétiques, porteurs d'une hypo ou d'une hypervolémie, d'une hypothyroïdie ou d'une insuffisance surrénale. Parmi les 555 patients ayant un SIADH répondant aux critères d'inclusion, 198 (36%) étaient traités par un médicament pourvoyeur de SIADH. Le diagnostic de SIADH médicamenteux a été porté chez 146 (74%) alors que pour 52 patients une autre étiologie a été évoquée (tumeur, pathologie pulmonaire,...). Les patients avaient un âge moyen de 68 ans (+/- 17 ans) et 44% étaient des hommes. La natrémie moyenne était de 125.3 (+/- 6.2) mEq/L, l'osmolalité urinaire de 408 (+/-166) mOsm/kg et la concentration urinaire de sodium de 77.8 (+/- 38) mEq/l. Les classes médicamenteuses les plus souvent en cause étaient les antidépresseurs (33 %), les antiépileptiques (21 %), les antinéoplasiques (14 %), les neuroleptiques (11 %) et les antalgiques (10 %). Parmi les antidépresseurs, les médicaments les plus souvent en cause étaient les IRS, en particulier : le citalopram (17 cas), l'escitalopram, la duloxétine et la venlafaxine, parmi les antiépileptiques : la carbamazépine (19 cas), la phénytoïne et l'acide valproïque, parmi les neuroleptiques : la rispéridone, l'halopéridol et la quétiapine, parmi les antinéoplasiques : la vincristine (10 cas) et le cyclophosphamide, parmi les antalgiques : la prégabaline et le tramadol et parmi les autres médicaments la desmopressine (effet attendu s'agissant d'ADH...) et le glibenclamide. L'hyponatrémie était légère chez 27 % des patients, modérée chez 42% et sévère (Na < 125 mEq/l) chez 30 %. Après avoir éliminé les SIADH d'étiologie mixte, les auteurs ont comparé les caractéristiques des 146 cas de SIADH dus à un médicament à celles des 52 cas de SIADH ayant une autre étiologie. Le profil des patients était similaire (âge, sexe et poids), mais l'hyponatrémie était plus sévère (125.9 vs 127.4 mEq/L) en cas d'étiologie médicamenteuse et la profondeur de l'hyponatrémie était corrélée à l'âge. Enfin, comme on pouvait s'y attendre, la durée moyenne de survie après l'épisode était plus longue en cas de SIADH d'origine médicamenteux, les autres étiologies étant fréquemment tumorales. Les caractéristiques du SIADH et des patients différaient peu en fonction du médicament en cause, les hyponatrémies les plus profondes étant observées avec les antidépresseurs et les moins profondes avec les anticancéreux. Cette étude permet de rappeler l'existence de cet effet indésirable, fréquent en gériatrie, dont les 1^{er} signes sont souvent aspécifiques (confusion,...) et qui peut survenir avec de nombreux médicaments prescrits quotidiennement.

Br J Clin Pharmacol (2017);83:1801-1807

Synthèse

Effets indésirables des inhibiteurs des points de contrôle (« check Points ») de l'immunité

Avec l'aimable autorisation du CRPV d'Amiens

Les inhibiteurs dits de « check point » ou points de contrôle de l'immunité correspondent à une nouvelle approche qui s'avère particulièrement prometteuse dans le domaine de la cancérologie (immunothérapie anti-tumorale). Ces anticorps monoclonaux ciblent les moyens de défense des cellules tumorales vis à vis de l'activité des lymphocytes T, leur permettant de proliférer et se disséminer dans l'organisme. Les cibles de ces anticorps ont d'abord été le CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen-4) impliqué dans la signalisation inhibitrice des

lymphocytes T, puis les récepteurs PD-1 (programmed death) dont l'activation permet aux cellules tumorales d'échapper à l'effet des lymphocytes.

Les **anticorps anti-PD1 et anti-PDL1** (ces derniers dirigés contre le ligand principal des récepteurs PD1) permettent aux lymphocytes T d'exercer leur effet antitumoral. Les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité actuellement utilisés en thérapeutique sont un anti-CTLA-4, l'**ipilimumab (Yervoy®)**, deux anti-PD1 (**nivolumab ou Opdivo® et pembrolizumab ou Keytruda®**) ainsi que bientôt des anti-PDL1 (**atézolizumab ou Tencetrig®, avélumab** déjà disponibles en ATU et **durvalumab** en développement). Depuis 2010, ces anticorps ont d'abord été utilisés dans le traitement du mélanome malin avancé, puis dans celui de cancers du poumon et une place qui apparaît se dessiner dans d'autres cancers (digestifs, rénaux, certaines formes de maladie de Hodgkin...) avec des améliorations très significatives en particulier pour la survie des patients.

La levée des freins qui bloquent les lymphocytes T peut cependant aboutir à une suractivation du système immunitaire dans des tissus non tumoraux expliquant des **effets indésirables correspondant à des phénomènes auto-immuns** qui sont très différents des toxicités induites par la chimiothérapie cytotoxique classique ou avec les thérapies ciblées. Dans une comparaison pembrolizumab versus chimiothérapie classique dans le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules où un bénéfice sur la survie sans progression dans le groupe de l'anti-PD1 a été mis en évidence, les effets indésirables sévères (grades 3-5) étaient moins fréquents sous l'anti-PD1 que sous chimiothérapie (26 contre 53%) et presque exclusivement liés à un mécanisme auto-immun. La survenue de ces effets indésirables nécessite souvent une discussion pluridisciplinaire sur la conduite à tenir en fonction du rapport bénéfice-risque chez le patient chez qui ils surviennent et la possibilité ou non de poursuivre un traitement efficace (en tenant compte de la sévérité de l'effet indésirable et de la possibilité de sa prise en charge).

Les effets indésirables cutanés et muqueux sont les plus fréquents (près de la moitié des patients traités par ipilimumab). Il s'agit le plus souvent d'effets peu graves : prurit (15-30%), érythèmes maculo-papuleux, plus fréquents en cas d'association entre inhibiteurs CTLA-4 et anti PD-1. Leur survenue est le plus souvent relativement précoce (3 à 8 semaines), parfois avec hyperéosinophilie. Les autres effets sont à type de vitiligo (jusqu'à 9-11% avec les anti-PD-1), de l'apparition ou de la réactivation de psoriasis, d'érythème polymorphe, de pemphigoïde bulleuse, de dermatomyosite, de lupus cutané. Des études ont établi une corrélation entre la survenue de ces effets indésirables et la qualité de la réponse clinique sous traitement. Des **atteintes muqueuses** sont aussi rapportées, atteintes lichenoïdes associées ou non à des atteintes cutanées de même type, xérostomie (sécheresse buccale) associée à une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires accessoires (type syndrome de Gougerot-Sjögren). Il convient dans tous les cas d'éliminer une mycose buccale. Des atteintes des muqueuses génitales peuvent aussi être observées.

Les effets indésirables endocriniens sont observés chez 5 à 10% des patients traités et peuvent être irréversibles. Peuvent être concernés l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales et le pancréas endocrine (insulinosécrétion). Il peut s'agir d'hypothyroïdies, ou plus rarement d'hyperthyroïdies (pouvant évoluer vers une hypothyroïdie) avec présence d'anticorps antithyroïdiens anti-thyropéroxydase et anti-thyroglobuline. Les cas d'hypophysite ont été rapportés d'abord avec l'ipilimumab (2-10%) puis avec les anti PD-1 (1%). Ils sont responsables de baisse de la TSH, de l'ACTH ainsi que de FSH, LH, hormone de croissance ou prolactine. Ils doivent être évoqués devant l'apparition de céphalées, anomalies du champ visuel qui sont des conséquences de l'hypertrophie hypophysaire, associées aux conséquences des insuffisances endocriniennes périphériques : fatigue, faiblesse musculaire, anorexie, nausées, troubles de la fonction érectile, hypoglycémie, hyponatrémie... En IRM, peut être mis en évidence une hypertrophie hétérogène de la glande. Des cas d'insuffisance surrénalienne sont rapportés non seulement liés à une atteinte hypophysaire, mais aussi périphérique par atteinte directe auto-immune et justifient un traitement de substitution. Des cas de diabète de type I ont enfin été rapportés, dont certains se manifestent de façon brutale avec hyperglycémie sévère, acidocétose... Dans les diabètes apparus sous anti-PD1, ont été mis en évidence des auto-anticorps (type anti-glutamyl acid décarboxylase, anti-GAD). Ces diabètes peuvent être associés à une thyroïdite auto-immune.

Les atteintes rénales sont relativement fréquentes de l'ordre de 3% (8% dans les premières études) surtout dans en cas d'association (ipilimumab avec pembrolizumab ou nivolumab) et peuvent disparaître totalement sous corticothérapie. L'atteinte la plus fréquente est une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (parfois granulomateuse) répondant le plus souvent bien à la corticothérapie et pouvant permettre la reprise du traitement. Un autre type d'atteinte rénale est constitué par l'apparition d'un syndrome néphrotique (parfois sur néphropathie lupique ou à des lésions glomérulaires minimes). Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës sont associées à des infiltrations de l'interstitium rénal par des lymphocytes T CD3+/CD4+.

Des atteintes myocardiques sont possibles. Un certain nombre de cas de myocardites sévères (d'incidence très faible d'après les essais cliniques mais, dans ceux-ci les patients ayant des antécédents cardiovasculaires étaient généralement exclus) ont été rapportés, souvent assez précocement (délai médian 3 semaines) parfois en association à une atteinte musculaire de type myosite. Parmi eux, certains ont eu une évolution fatale, en particulier dans le cas d'associations ipilimumab-nivolumab avec mise en évidence dans le tissu myocardique d'infiltrations par des lymphocytes T et des macrophages. L'atteinte myocardique se traduit par une réduction marquée (parfois importante) de la force contractile du ventricule gauche et des troubles de la conduction ventriculaire. Si elle est évoluée, l'atteinte peut ne pas être influencée par la corticothérapie.

L'incidence des atteintes pulmonaires été estimée à un peu plus de 3% tous grades confondus dont la moitié de grade S3 (symptômes interférant avec la vie quotidienne et pouvant nécessiter une oxygénothérapie) et 4 (mettant en jeu le pronostic vital) ainsi que des cas d'évolution fatale. Elles se traduisent cliniquement par une toux et une dyspnée et peuvent correspondre à une pneumopathie interstitielle aiguë. Ces cas peuvent évoluer favorablement sous corticothérapie à fortes doses. Certains cas correspondent à une pneumopathie organisée ou granulomateuse ou à une sarcoïdose (répondant également bien à la corticothérapie).

Les effets indésirables neurologiques sont relativement rares (moins de 1 % avec des grades 3 ou plus), ne sont pas toujours spécifiques, parfois difficiles à distinguer des manifestations neurologiques imputables à la pathologie traitée et souvent difficiles à rapporter à ces traitements. Ont été rapportés (surtout pour ipilimumab mais aussi avec les anti-PD-1) : des syndromes de Guillain-Barré ; des neuropathies périphériques et/ou optiques ; des méningites aseptiques ; des encéphalopathies et des cas de myasthénie (en particulier avec les anti PD-1). Dans les quelques cas de myasthénie publiés avec en particulier ptosis, ophtalmoplégie, insuffisance ventilatoire, ..., il était fait état de la positivité de recherche des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et anti-kinase spécifique des muscles et parfois la possibilité de poursuivre le traitement sous pyridostigmine et corticothérapie.

Pour les effets indésirables musculaires et articulaires, on peut observer des atteintes musculaires proprement dites comme des myosites, des myalgies plus ou moins bien définies qui pourraient survenir chez près de 15 % des patients traités par anti-PD1 et, avec une fréquence également non négligeable (5 - 20 %), des arthralgies pouvant gêner la marche et répondant relativement bien aux AINS. Des cas cliniques isolés de pseudo-polyarthrite rhizomélisque et de polyarthrite rhumatoïde séropositive de survenue très évocatrice du rôle de ces médicaments ont également été rapportés.

Les effets indésirables digestifs sont relativement fréquents sous ipilimumab avec chez près d'un tiers des patients, des douleurs abdominales, des diarrhées et colites survenant le plus souvent entre 6 et 9 semaines après le début de traitement et pouvant lorsqu'elles sont sévères justifier son arrêt. Dans de très rares cas, ont été rapportées des perforations coliques. La survenue d'une diarrhée impose d'éliminer une cause infectieuse (en particulier à *Clostridium difficile*) par la réalisation de coprocultures. Sous anti PD-1, les atteintes de type colites sont plus rares (5 -10 % dont 1 – 2 % sévères grade 3 à 4) que sous ipilimumab (5 – 22 % dont 5 % de grade 3 – 4) et généralement moins graves, n'imposant pas nécessairement l'arrêt du traitement si elles peuvent être contrôlées par un traitement symptomatique et des corticoïdes. Dans les formes sévères, il a été recommandé en cas d'échec des corticoïdes i.v. et arrêt du traitement, l'utilisation d'infliximab.

Les effets indésirables hépato-biliaires sont le plus souvent une élévation asymptomatique des transaminases et de la bilirubinémie retrouvée après 8 à 12 semaines de traitement en particulier avec l'ipilimumab mais également avec les anti-PD1. Histologiquement, ont été rapportés des aspects d'hépatite panlobulaire, des infiltrats inflammatoires avec des lymphocytes T en particulier autour des canaux biliaires primitifs. Sont également rapportés des aspects d'œdème périportal avec des adénopathies. Dans certains cas, l'aspect est celui d'une cholangite. Il est proposé pour les atteintes hépatiques sévères le recours à une corticothérapie (1 – 2 mg/kg/j) éventuellement associée à un traitement immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine).

Enfin les effets indésirables oculaires sont à type de blépharite, uvéite ou conjonctivite.

Les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité (même s'ils sont nettement mieux tolérés que la chimiothérapie anticancéreuse classique) peuvent être responsables d'effets indésirables variés, de mécanisme auto-immun qui restent encore, pour certains d'entre eux mal connus, qu'il convient de savoir reconnaître précocement et pour lesquels les notifications en pharmacovigilance sont particulièrement attendues pour affiner leur connaissance. Ces médicaments font de fait l'objet d'une surveillance particulière avec un suivi national de sécurité.

Eur J Cancer 2016; 60 : 190-209 ; Eur J Cancer 2016 ; 60 : 2010-25 ; N Engl J Med 2016 ;375 : 1823-33 ; Curr Opin Oncol 2016 ; 28 : 254-63 ; Cancer Treat Rev 2017 ; 58 : 70-6 ; J Immunother 2017; 40: 249-51. Am J Nephrol 2017, 45: 160-9 ; N Engl J Med 2016 ; 375 : 1749-55 ; Eur Resp J 2017; 50: 1700050 ; Eur J Cancer 2017; 73: 1-8 ; Eur J Cancer 2017;82: 128_36.

Vos déclarations au CRPV AP Jonville-Bera

Dysfonction érectile avec un nouvel antidépresseur

Il s'agit d'un patient de 46 ans qui rapporte une dysfonction érectile avec allongement du temps d'éjaculation s'installant progressivement depuis le début d'un traitement par Brintellix® (vortioxétine) 10 mg/j débuté pour dépression. Quel est le rôle du médicament ?

Dans les essais cliniques, les troubles sexuels (orgasmes anormaux, anorgasmie, éjaculation retardée, trouble de l'éjaculation, baisse de libido, dysfonction érectile, dysfonctionnement sexuel et diminution de la sensation orgasmique) ont été plus fréquemment rapportés chez les patients traités par vortioxétine 20 mg/j que chez ceux recevant le placebo (4% vs 2,5%), alors que l'incidence était similaire pour les doses de 5 à 15 mg/j. Le mécanisme de survenue n'est pas connu, mais c'est l'occasion de faire le point sur les caractéristiques de ce nouvel antidépresseur.

La vortioxétine est un antidépresseur indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs c'est-à-dire caractérisés chez l'adulte. Son indication est donc identique à celle des autres antidépresseurs. Ses effets sérotoninergiques s'expliqueraient par un effet direct sur l'activité des récepteurs sérotoninergiques et par une inhibition du transporteur de la sérotonine. Les données expérimentales suggèrent également des effets sur la noradrénaline, la dopamine, l'histamine, l'acétylcholine, le GABA et le glutamate, comme d'autres antidépresseurs. L'efficacité de la vortioxétine à court terme (6 à 8 semaines) a été comparée au placebo dans 12 études, dont 5 négatives et 7 où elle a été supérieure au placebo (posologies de 5, 10 et 20 mg/j) et à l'agomélatine dans une étude de non infériorité, où la différence d'effet observée était faible et n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude d'efficacité sur la prévention des rechutes, le risque de récurrence à 24 semaines était significativement réduit par rapport au placebo (13 % vs 23 %). Au moment du dépôt à la Commission de la Transparence, il n'y avait pas d'étude de comparaison à d'autre antidépresseur. La

Commission de la Transparence a donc considéré que le service médical rendu par Brintellix® était modéré, avec un taux de remboursement proposé à 30 % et que ce médicament n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antidépresseurs déjà commercialisés.

Mais plusieurs particularités de ce nouveau médicament sont à garder en mémoire. Tout d'abord le risque d'interaction, car étant métabolisé par les cytochromes P450 3A4, 2D6 et 2C9, il est très sensible aux effets des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces cytochromes. Pour la tolérance, il partage les effets indésirables des IRS (risque de convulsions, d'idée suicidaire et de comportement suicidaire, de syndrome sérotoninergique, d'hyponatrémie et d'hémorragie,...), auxquels s'ajoute un risque potentiel de précipitation du métabolite au niveau du rein et des voies biliaires. Les risques en cas de grossesse semblent supérieurs à ceux des IRS, avec une toxicité sur la reproduction (mortalité néonatale, retard d'ossification, retard du développement,...) mise en évidence dans les études animales. La commission de la transparence a donc conclu que les données cliniques disponibles à ce jour ne permettaient pas de démontrer un avantage de cet antidépresseur par rapport aux alternatives disponibles.

Comme pour tout nouveau médicament, il convient d'être particulièrement vigilant et il est utile de déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance tous les effets indésirables survenant chez les patients traités.

Enquête de Pharmacovigilance AP Jonville-Bera

Effets indésirables graves rapportés avec le nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques)

Le nifuroxazide est un anti-infectieux « intestinal » initialement commercialisé en France en 1964 sous le nom d'Ercéfuryl®. Il s'agit d'un nitrofurane, de structure proche de la nitrofurantoïne. Il est indiqué dans « les diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomène invasif ». Actuellement, 18 spécialités contenant du nifuroxazide sont commercialisées en France : 6 sont sur liste II et 12 ne sont pas soumises à prescription médicale. Les spécialités non soumises à prescription médicale représentent actuellement plus de la moitié des ventes.

En 2000 la Commission de la transparence avait jugé que le niveau de service médical rendu de nifuroxazide était insuffisant. Avis qui a été confirmé en 2006. En 2010, un cas marquant d'agranulocytose a conduit à demander un point sur les effets indésirables du nifuroxazide, puis à ouvrir une enquête officielle de pharmacovigilance afin de faire le point sur la sécurité d'emploi du nifuroxazide en France.

Tous les cas d'effets indésirables pour lesquels le rôle du nifuroxazide était retenu ont été analysés. Ainsi, depuis la commercialisation 645 cas d'effets indésirables dont 288 (45%) graves et 357 (55%) non graves ont été enregistrés en France. Les 288 cas graves étaient 97 effets immuno-allergiques (34%), 61 effets cutanés (21%), 42 effets hématologiques (15%), 24 effets hépatiques (8%), 17 effets neurologiques (6%), 14 effets digestifs (5%) et 9 effets rénaux (3%). Parmi les 97 effets immuno-allergiques, on peut retenir au moins 16 chocs anaphylactiques bien documentés et 41 œdèmes de Quincke, qui sont survenus chez un enfant dans 20% des cas. Parmi les 27 cas de toxidermie sévère documentés où le nifuroxazide est seul suspect, figurent 2 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (dont 1 a été publié), 1 cas de syndrome de Lyell, 1 cas de vascularite et 1 cas d'eczéma. Parmi les effets hématologiques, on peut retenir 5 cas de thrombopénie, 2 cas d'agranulocytose et 2 cas d'anémie hémolytique. Parmi les 10 dossiers d'atteinte hépatique analysables (sur 24), le rôle du nifuroxazide peut être retenu dans 3 cas où il est seul suspect. Enfin, le rôle du nifuroxazide peut être retenu dans 2 cas de pancréatite et 1 cas de pneumopathie interstitielle diffuse (utilisation chronique préventive dans la diverticulose). On peut noter que bien qu'il s'agisse d'un médicament ancien, la moitié des effets indésirables graves rapportés ne sont pas listés dans le RCP. Parmi les EI non graves d'intérêt non listés figurent 6 cas d'eczéma, 5 de chromaturie et 4 de photosensibilité. Ainsi, les nombreux cas de manifestations allergiques aiguës avec un court délai de survenue confirment qu'il existe un passage systémique du nifuroxazide et qu'il ne s'agit donc pas d'un antibiotique à effet local exclusif, même si en l'absence de donnée cinétique, on ne sait si ce passage est constant ou s'il n'existe que dans certaines circonstances.

Le risque de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke, en particulier en pédiatrie, les autres effets indésirables graves, certes d'incidence faible eu égard aux ventes de ces spécialités et l'indication limitée aux diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne posent problème pour ce principe actif disponible sans ordonnance, pour lequel la HAS a conclu à un service médical rendu insuffisant. Ceci a conduit à réévaluer son rapport bénéfice/risque.

CTPV du 11 octobre 2016

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

F. Beau-Salinas, C. Lengellé

Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Lors de la réunion du 3 octobre 2017, ont été abordées : la réévaluation nationale du rapport

bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide (Ercéfuryl® et génériques) ; des spécialités à base de chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisyl® gel 0,75%, gel pour application locale et Sédermyl® 0,75%, crème) ; des spécialités à base

de méphénésine (Décontractyl® 500 mg, comprimé enrobé et Décontractyl baume®, pommade) et de la spécialité Ysomega®, 1g (triglycérides d'acides oméga-3). Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Commissions>.

ANSM - juillet 2017

Keppra® solution buvable et génériques (levetiracétam) : Surdosages secondaires à des erreurs d'utilisation des seringues doseuses

Le levetiracétam est indiqué pour le traitement de différentes formes d'épilepsie, en association chez l'enfant à partir d'un mois et l'adulte, et en monothérapie chez l'adolescent à partir de 16 ans et l'adulte. Des cas de surdosage (trouble de la conscience, dépression respiratoire, coma) jusqu'à 10 fois la posologie recommandée, sont rapportés notamment chez les enfants de 6 mois à 11 ans. Ils font suite, soit : - à la dispensation ou à l'utilisation de seringue doseuse non adaptée à la tranche d'âge de l'enfant ; - à l'incompréhension de la personne administrant le traitement, à mesurer la bonne dose de levetiracétam.

Il est donc nécessaire : - que les médecins prescrivent toujours la dose en mg avec l'équivalence en mL (pipette fournie en mL), en fonction de l'âge ; - que les pharmaciens délivrent la présentation la plus appropriée en fonction de l'âge du patient et de la dose prescrite ; - pour les posologies inférieures à 100 mg par prise, d'utiliser une seringue doseuse de 1 mL ; - pour les posologies supérieures à 100 mg par prise, d'utiliser la seringue doseuse de 10 mL.

Uptravi® (séléxipag) : Contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants du CYP2C8 (gemfibrozil,...)

Le séléxipag est indiqué chez l'adulte pour le traitement au long cours de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle OMS II et III. Le séléxipag et son métabolite actif le ACT-333679, tous deux agonistes des récepteurs de la prostacycline, ont des effets vasodilatateurs, anti-prolifératifs et anti-fibrotiques. Une étude récente de pharmacocinétique a mis en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques d'un facteur 2 pour le séléxipag et d'un facteur 11 pour son métabolite actif, en cas d'association avec le gemfibrozil, inhibiteur puissant du CYP2C8. Par ailleurs, le taux d'effets indésirables secondaires à l'effet agoniste de la prostacycline était plus important dans le groupe séléxipag/gemfibrozil (100%) que dans le groupe séléxipag seul (75 %). Le séléxipag est donc dorénavant contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants du CYP2C8, tel que le gemfibrozil, en raison du risque de survenue d'effets indésirables dose-dépendants. En cas d'association avec un inhibiteur modéré du CYP2C8 (tel que le clopidogrel, le deferasirox ou le teriflunomide), un ajustement de la posologie du séléxipag peut être nécessaire en cours de traitement et à l'arrêt du médicament inhibiteur.

Imbruvica® (ibrutinib) :

Cas de réactivation de l'hépatite B

L'ibrutinib, est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, d'une LLC (1ère et 2e ligne), de la macroglobulinémie de Waldenström, ou en association au rituximab et la bendamustine pour le traitement de seconde ligne des patients adultes atteints de LLC. Une revue cumulative des données des essais cliniques et des données post-commercialisation des patients traités par ibrutinib, rapporte des cas de réactivation du virus de l'hépatite B, dont un cas d'issue fatale (patient avec mélanome métastatique foie, poumon et rate). Ces cas ont conduit à l'interruption ou l'arrêt de l'ibrutinib et à la mise en place d'un traitement antiviral de l'hépatite B.

Par conséquent : - tous les patients doivent avoir un dépistage du VHB, avant l'initiation d'un traitement par ibrutinib ; - en cas de sérologie positive du VHB, une consultation spécialisée chez un hépatologue est recommandée ; - les patients avec une sérologie VHB positive et actuellement traités par ibrutinib doivent être surveillés et traités selon la prise en charge habituelle.

Baclofène (Lioréal®, Baclofène Zentiva®) dans le sevrage alcoolique : Révision de la RTU et réduction de la posologie maximale à 80 mg/j

Depuis 2014, le baclofène est disponible dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) avec une posologie maximale de 300 mg/j, afin d'encadrer son utilisation dans le sevrage des patients alcoolodépendants. Les résultats d'une étude épidémiologique récente sur les usages et la sécurité du baclofène entre 2009 et 2015 mettent en évidence un risque plus élevé et croissant avec la dose, d'hospitalisation et de décès lorsque la posologie est supérieure à 80 mg/j en comparaison aux médicaments autorisés dans l'alcoolodépendance.

L'ANSM informe donc que : - le protocole de la RTU a été revu afin de limiter la posologie maximale autorisée à 80 mg/j ; - pour les patients en cours de traitement avec une posologie > 80 mg/j : - le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en raison du risque de syndrome de sevrage ; - ils doivent être revus par leur médecin afin d'initier une réduction progressive de la posologie (ex : 10 ou 15 mg tous les 2 jours) ; - ils doivent être suivis de façon rapprochée (au moins une fois/mois) jusqu'à stabilisation de la posologie.

Ginkor Fort® (troxérutine, heptaminol et Gingko biloba) : Nouvelles contre-indications

L'association troxérutine/heptaminol/Gingko biloba, est indiquée chez l'adulte pour le traitement des signes fonctionnels de l'insuffisance veino-lymphatique et de la crise hémorroïdaire.

Suite à la réévaluation des données d'efficacité et de sécurité (absence de données chez la femme enceinte et allaitante), et compte-tenu des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du Gingko biloba, le Ginkor Fort® : - ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement ; - doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque hémorragique, traités par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. En cas d'intervention

chirurgicale, le traitement par Ginkor fort® devra être arrêté 3 à 4 jours avant. Enfin, les hypertensionns et les réactions anaphylactiques, dont les angioedèmes, sont ajoutées dans la rubrique effets indésirables du RCP.

ANSM - Août 2017

Lytos® (clodronate de sodium) et Lithos® (citrate de potassium et magnésium) : Risque de confusion

Le médicament Lytos® est un biphosphonate indiqué dans les hypercalcémies malignes (en relais de la forme injectable) et en traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie. Le complément alimentaire Lithos®, composé de citrate de potassium et de magnésium, est utilisé en cas de forte perte liquidienne (transpiration excessive, forte diurèse ou diarrhée). Un risque de confusion entre Lytos® et Lithos® a été signalé lors de la délivrance de ces produits.

Pour limiter ce risque, l'ANSM recommande :

- aux prescripteurs : de prescrire systématiquement le médicament Lytos® en dénomination commune internationale (DCI) en plus de son nom commercial ; pour le complément alimentaire Lithos® et de façon générale pour tous compléments alimentaires, d'ajouter le statut du produit (complément alimentaire), de le séparer des médicaments et d'ajouter si possible la mention « à titre de conseil » sur les prescriptions.

-aux pharmaciens : de vérifier auprès du prescripteur le produit prescrit en se faisant préciser son statut, la substance active et le cas échéant l'indication, en cas d'écriture peu lisible ou de doute sur les informations de l'ordonnance ; de vérifier qu'il s'agit du produit souhaité notamment en vérifiant la substance active lors de la commande auprès du grossiste, de la réception et de la délivrance.

ANSM - Septembre 2017

Méthylprednisolone injectable (Solumédrol® et Méthylprednisolone Mylan®) : Contre-indiquée chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache

Des cas graves de réaction allergique (bronchospasme, choc anaphylactique) sont rapportés avec la méthylprednisolone contenant du lactose d'origine bovine lors du traitement d'urgence

d'allergies aiguës, notamment chez des enfants de moins de 12 ans. En effet, le lactose présent en tant qu'excipient dans certaines spécialités, est extrait du lait de vache et peut donc contenir des traces de protéines de lait susceptibles de déclencher des réactions chez les patients allergiques. Par ailleurs, dans certains cas, l'absence d'amélioration des symptômes allergiques a conduit au renouvellement de l'injection aggravant l'état clinique des patients.

En attendant leur reformulation afin d'éliminer toute trace de protéines de lait de vache : - les spécialités suivantes : Solumédrol® 20 mg/2 mL et 40 mg/2mL, Méthylprednisolone Mylan® (IM-IV) 20 mg, 40 mg et 120 mg, sont contre-indiquées chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache ; - leur administration doit être interrompue en cas d'aggravation des signes cliniques ou de survenue de nouveaux signes cliniques allergiques.

ANSM - Octobre 2017

Finastéride :

Risque de dépression et d'idées suicidaires

Le finastéride est indiqué chez l'homme à la posologie d'1 mg/jour dans le traitement de l'alopecie androgénétique (Propécia® et génériques) et de 5 mg/jour dans le traitement et le contrôle de l'hypertrophie bénigne de la prostate (Chibroproscar® et génériques).

Le risque de dépression était déjà connu et mentionné dans les documents d'information (RCP et notices) du finastéride 5 mg. Des cas de dépression et plus rarement d'idées suicidaires ont été également observés chez des hommes traités par finastéride 1 mg.

L'ANSM : - Informe les patients et professionnels de santé du risque de changement d'humeur, d'idées suicidaires et de dépression avec le finastéride 1 mg et 5 mg. Le finastéride devra être interrompu devant tout symptôme psychiatrique ; - Rappelle que : - Des troubles sexuels (diminution de la libido, troubles de l'érection et troubles de l'éjaculation) peuvent être observés au cours du traitement et persister après son arrêt ; - Des cas de cancer du sein ont été rapportés.

Les RCP et notices des spécialités à base de finastéride ont été mis à jour pour intégrer ces informations.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment 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 de la CT doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 05/07/2017 et le 19/10/2017 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR III : amélioration modéréeNouveaux médicaments :

- **Kanuma®** (sébélipase alfa) : indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL) dans les formes rapidement progressives, débutant chez le nourrisson.

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Cinqaero®** (reslizumab) : anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 5 indiqué chez l'adulte en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond. Son SMR est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes avec un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïde à l'instauration du traitement et au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) / ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.
- **Zinplava®** (bezlotoxumab) : anticorps monoclonal humain anti-toxine qui se lie à la toxine B de la bactérie *Clostridium difficile* avec une haute affinité et neutralise son activité, est indiqué dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD.

Extensions d'indication :

- **Trisenox®** (trioxyde d'arsenic) : indiqué en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptoralpha).

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Afstyla®** (lonococog alfa) : facteur VIII de la coagulation recombinant indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) pour tous les groupes d'âges.

- **Fiasp®** (insuline asparte) : traitement du diabète de l'adulte. Par rapport à Novorapid®, Fiasp® diffère par son indication limitée à l'adulte et par l'ajout de 2 excipients, le nicotinamide, lui conférant un délai

d'action plus rapide et l'arginine pour stabiliser la formulation.

- **Gardasil 9®** (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) : indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV : lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin et verrues génitales.

- **Isopedia®** (solution pour perfusion d'électrolytes (ions sodium, potassium, calcium, magnésium, chlorure, acétate) + glucose) : indiqué en pédiatrie chez les nouveau-nés (de 0 à ≤ 28 jours), les nourrissons (de 28 jours à ≤ 2 ans), les enfants (de 2 à ≤ 12 ans) et les adolescents (de 12 à ≤ 14 ans) en remplacement des électrolytes et des liquides isotoniques au plasma avec couverture partielle des besoins glucidiques en périopératoire ; remplacement volumique intravasculaire à court terme ; traitement des déshydratations isotoniques ; utilisation comme véhicule pour les concentrés électrolytiques et les médicaments compatibles.

- **Junimin®** (Oligo-éléments : gluconate de zinc, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) : utilisé dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons et les enfants.

- **Kanuma®** (sébélipase alfa) : est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL) pour les formes, débutant chez l'enfant plus âgé (à partir de 2 ans).

- **Ninlaro®** (ixazomib) : inhibiteur du protéasome oral, hautement sélectif et réversible, indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur (1^{er} inhibiteur réversible du protéasome per os à être indiqué dans le traitement du myélome multiple).

- **Olumiant®** (baricitinib) : inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et 2) indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

- **Radiogardase®** (bleu de Prusse) : Traitement des contaminations internes connues ou suspectées au césium radioactif (^{134}Cs , ^{137}Cs) ou non radioactif, ainsi qu'au thallium radioactif (^{201}Tl , ^{204}Tl) ou non radioactif.

- **Somakit Toc 40®** (gallium (^{68}Ga) édotréotide) : radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la TEP afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de

tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques bien différenciées confirmées ou suspectées.

• **Tektrotyd®** ($^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$) : radiopharmaceutique à usage diagnostique se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine chez les patients adultes porteurs de tumeurs neuroendocrines gastroentéro-pancréatiques pour localiser les tumeurs primitives et leurs métastases.

• **Venclyxto®** (vénétoclax) : inhibiteur de BCL-2 protéine anti-apoptotique, indiqué en monothérapie pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) : - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, - en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Son SMR est uniquement dans le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ;

- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

• **Xeljanz®** (tofacitinib) : inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 3) indiqué en association avec du méthotrexate (MTX) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). Xeljanz® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Extension d'indication :

• **Afinitor®** (évérolimus) : indiqué dans les tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.

• **Trovolol®** (D-pénicillamine) : indiqué dans le traitement de la cystinurie.

SMR faible

Extension d'indication :

• **Xalkori®** (crizotinib) : indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.

SMR insuffisant (non remboursement)

• **Cinquaero®** (reslizumab) : Le service médical rendu par Cinquaero® est insuffisant dans les autres situations.

• **Estrotep®** (fluoroestradiol (^{18}F)) : radiopharmaceutique à usage diagnostique par TEP, pour la caractérisation des lésions métastatiques connues ou suspectées exprimant le récepteur des œstrogènes dans le cancer du sein.

• **Kolbam®** (acide cholique) : indiqué pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase en 2- (ou α -) méthylacyl-CoA racémase ou en cholestérol 7 α -hydroxylase, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes.

• **Nocurna®** (desmopressine) : Insuffisant dans le traitement de la nycturie chez l'adulte, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne idiopathique.

• **Trovolol®** (D-pénicillamine) : Insuffisant dans le traitement de l'intoxication au plomb.

• **Venclyxto®** (vénétoclax) : Insuffisant dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

• **Vidaza®** (azacitidine) : Insuffisant dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires.

• **Yervoy®** (ipilimumab) : SMR insuffisant chez les patients adultes atteints de mélanome avancé naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF) et en 2ème ligne en présence de la mutation B-RAF.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

• **Tagrisso®** (osimertinib) : indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. Il a dorénavant une ASMR IV (mineure) chez les patients ayant acquis la mutation EGFR T790M au cours de leur traitement de 1ère ligne par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR (ASMR V auparavant).

• **Translarna®** (ataluren) : indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus. Il a dorénavant un SMR faible (SMR modéré auparavant).

• **Yervoy®** (ipilimumab) : indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Il a dorénavant un SMR important : - en 2ème ligne et en l'absence de mutation B-RAF, - en 3ème ligne en présence de la mutation B-RAF (SMR modéré auparavant).

Comment exprimer les résultats des études cliniques ? Plaidoyer pour le NNT et le NNH Avec l'aimable autorisation du Pr Jean-Louis Montastruc

Les manières de présenter les résultats des études cliniques, quel que soit le type d'intervention sont multiples. On peut tout d'abord donner les valeurs vraies, brutes dans les deux groupes étudiés et présenter la probabilité de différences calculée par un test statistique approprié et exprimée à travers la valeur p. On peut agir de même en exprimant les résultats en pourcentages. Actuellement, cependant, le moyen le plus fréquemment utilisé correspond au Rapport de Cotes (RC, en anglais Odds Ratio OR). Une cote se définit comme la probabilité pour qu'un événement survienne divisé par la probabilité que cet événement ne survienne pas. Dans une étude cas-témoins, on calcule le RC d'exposition aux facteurs étudiés chez les cas et chez les témoins. En pharmacoépidémiologie, le RC quantifie la force de l'association entre l'exposition médicamenteuse et la survenue d'un événement donné (événement souhaité dans un essai clinique ou indésirable dans une étude de pharmacovigilance). Le RC est une estimation de la valeur réelle de l'association événement-exposition et se présente donc avec son intervalle de confiance à 95 %. Si le RC est égal à 1, on doit conclure qu'on n'a pas pu mettre en évidence, dans le travail, d'association entre l'événement étudié et l'exposition. Si le RC est supérieur à 1, l'association est positive. S'il est inférieur à 1, l'association est négative. Lorsque l'événement est rare, c'est-à-dire lorsque l'incidence est inférieure à 1/10 ou 1/100, le RC est une bonne estimation du Risque Relatif (RR). Le RR correspond au risque mesuré dans la population exposée (appelé Risque Absolu, RA) divisé par le risque mesuré dans la population non exposée ou population de référence (appelé risque de référence ou risque de base). Le RR mesure donc la force de l'association entre l'exposition à un facteur de risque (un médicament par exemple en pharmacologie) et la survenue d'un événement (un effet favorable ou indésirable pour les médicaments). Une valeur égale à 1 indique une absence d'association. Lorsque celle-ci est supérieure à 1, on conclut à une augmentation du risque lié à l'exposition (par exemple médicaments) alors qu'une valeur inférieure à 1 montre un effet protecteur de l'exposition. Il s'avère cependant difficile, il faut le reconnaître, de se représenter la vraie valeur du risque, pour la pratique quotidienne, à partir des seuls RC ou RR. C'est pourquoi, existe un autre mode de présentation des résultats, le nombre de patients à traiter (en anglais Number Needed to Treat, NNT). Le NNT calcule donc le nombre de patients à traiter pour obtenir l'effet favorable lié à un médicament. S'il s'agit d'effet indésirable, on parle de NNH (Number Needed to Harm), c'est-à-dire du nombre de sujets à traiter pour déterminer un cas d'effet indésirable. Le NNT (ou le NNH) se calcule à partir du RA, ou plus précisément de la Réduction du Risque Absolu (RRA) : le NNT est l'inverse du RA. Par exemple, si la mortalité sous placebo est de 4 % et celle sous le médicament à l'étude de 2 %, la RRA est de 0,02 et le NNT (son inverse) de 50 : il faut donc traiter 50 malades avec ce nouveau médicament pour en sauver 1. Ce mode d'expression est, à notre avis, insuffisamment développé dans les publications. Il est possible de trouver une présentation des NNT et des NNH des grandes interventions médicamenteuses ou non sur le site thennt.com, qui en conséquence, classe (en fonction des données de la littérature) les interventions thérapeutiques (dont les médicaments) en quatre groupes : i/ feu vert lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques, ii/ feu orange lorsque les bénéfices ne sont pas clairement démontrés, iii/ feu rouge en l'absence de bénéfice et iiiv/ triangle noir lorsque les risques dépassent les bénéfices. Par exemple, le feu est vert pour les statines en prévention secondaire cardio-vasculaire : il faut traiter, pendant 5 ans, 83 patients pour sauver 1 vie (NNT = 83), 39 sujets pour prévenir 1 infarctus non mortel (NNT = 39) ou encore 125 malades pour prévenir un accident vasculaire cérébral (NNT = 125). Pour les NNH, les valeurs sont de 100 pour l'apparition d'un diabète et de 10 pour les effets indésirables musculaires. En prévention primaire par contre, le feu passe au rouge puisque que les valeurs de NNT deviennent respectivement infinies, avec des valeurs inchangées de 104 et 154 pour le NNH. Il faut insister sur le fait que ces chiffres concernent des patients traités continuellement pendant 5 ans ce qui n'est absolument pas le cas dans la vie réelle puisque schématiquement, dans notre pays, la durée moyenne d'un traitement par statine est de quelques mois seulement ! On pourrait multiplier les exemples issus de ce site : par exemple, feu orange pour les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) en cas de saignement ou d'ulcère avec un NNT infini pour le risque de décès, la réduction des transfusions sanguines, la diminution de la durée d'hospitalisation, la prévention d'une intervention chirurgicale ou encore une endoscopie supplémentaire. Par contre, le NNT est de 15 pour le risque de nouveaux saignements alors que le NNH est infini pour le risque de décès ou d'effets indésirables médicamenteux. Nous pensons que, pour la pratique quotidienne, pour la décision thérapeutique ou diagnostique, pour un choix raisonné et équilibré du prescripteur et finalement pour une " juste prescription", la présentation des résultats des essais cliniques comme des études de pharmacoépidémiologie doit désormais se faire en NNT et NNH.

BIP.fr 2016, 23 (2), -15-

ISSN : 1777-7267

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

Rédacteurs : C. Lengellé, F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra, (CRPV Tours)

Relecteurs : MS. Agier, F. Beau-Salinas, C. Lengellé, C. Simon, L. Vrignaud (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Novembre 2017

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.