

Pharmacovigilance

Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

CRPVs Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côte d'Azur



BONNES FÊTES

>> 02

VOS QUESTIONS AU CRPV

Quel antidépresseur prescrire chez un patient épileptique traité par phénytoïne au long cours ?

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et fertilité masculine

>> 04

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Epilepsie et oreille absolue

Hypoglycémie et quinolones

>> 05

LE POINT SUR

Pourquoi un nouveau calendrier vaccinal obligatoire ?

L'étude nationale ALPHO : « Anaphylaxie aux curares et exposition à la PHOlcodine »

Point d'actualité sur Levothyrox®

>> 09

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?



ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr



ÉDITO



« Nous finissons l'année 2017 sur une note positive.... Vous méritiez une information indépendante et de qualité concernant le bon usage du médicament et ses effets indésirables éventuels. L'ANSM vient d'auditer le CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur et l'ensemble des indicateurs analysés est au beau fixe, voire radieux. Nous vous devons de tels résultats, nous vous les offrons à l'occasion de cette nouvelle année. Nous remercions l'ensemble des équipes impliquées, mais surtout vous, nos correspondants, qui nous notifient très régulièrement les effets indésirables des médicaments. »

Pr. Milou Daniel Drici



Très bonne année à toutes et à tous

Pharmacovigilance

Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

Bulletin d'information

Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an

Contact :

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

pharmacovigilance@ap-hm.fr

Nice : 05, 06 et 83

pharmacovigilance@chu-nice.fr

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice :

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Nadege Parassol-Girard, Fanny Rocher, Anne Spreux

CRPV de Marseille-Provence Corse :

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot, Farid Kheloufi, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby

© Conception graphique :
www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0





Quel antidépresseur prescrire chez un patient épileptique traité par phénytoïne au long cours ?

Le problème est complexe :

D'une part, la phénytoïne, utilisée dans le traitement de l'épilepsie, est un inducteur enzymatique puissant, susceptible de modifier les concentrations plasmatiques des traitements concomitants.

D'autre part, l'utilisation des antidépresseurs disponibles, qu'ils soient tricycliques (AD3C) et/ou inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), ont pour principal effet indésirable neurologique une diminution du seuil épileptogène. En effet, une augmentation de la concentration en neurotransmetteurs inter-synaptiques abaisserait le seuil épileptogène du patient traité.

Pour le traitement des troubles dépressifs chez l'adulte, les recommandations officielles émises par l'ANSM sont de prescrire un ISRS en première intention ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs » (miansérine, mirtazapine ou encore tianeptine) et en seconde intention la venlafaxine ou un inhibiteur de la MonoAminoOxydase (MAO).

Cependant, pour le patient épileptique, la miansérine est déconseillée du fait d'un fort risque de convulsion. Certains ISRS, tels que la sertraline, la fluoxétine et la fluvoxamine peuvent être utilisés avec des précautions d'emploi. L'épilepsie du patient doit être en effet parfaitement stabilisée, une surveillance étroite mise en place et le traitement doit être arrêté en cas de convulsions.

Dans le traitement des troubles dépressifs chez le patient épileptique, on devrait donc utiliser soit un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs » au choix entre la mirtazapine et la tianeptine, soit un ISRS comme le citalopram, l'escitalopram ou la paroxétine. La posologie la plus faible doit être prescrite et, bien évidemment, une surveillance neurologique du patient doit être effectuée.

Enfin, il sera nécessaire de vérifier dans le thésaurus des interactions médicamenteuses l'absence d'interaction des traitements pris avec la phénytoïne, la carbamazépine ou encore le phenobarbital qui sont de puissants inducteurs enzymatiques.

Références bibliographiques :

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et fertilité masculine

Un homme âgé de 36 ans traité par imatinib (Glivec®) 400 mg/j pour une tumeur stromale gastro-intestinale depuis un mois s'interroge sur sa fertilité après avoir lu la notice : « Il est conseillé aux patients qui s'inquièteraient de leur fécondité lors de la prise de Glivec® de consulter leur médecin ». Ce patient doit être traité pour une période de 3 ans et n'a jamais eu de spermogramme ni de consultation de préservation de fertilité avant de débiter le traitement.

L'imatinib est une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase (ITK). Ces petites molécules bloquent l'activité catalytique de phosphorylation des tyrosines kinases en agissant sur le site de liaison de l'ATP. En raison de la conservation de la structure du site de liaison de l'ATP, les inhibiteurs ont une activité contre un large éventail de protéines kinases, et servent ainsi de régulateurs des voies de signalisation à la fois impliquées dans la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose. On retrouve ces différents processus au cours des événements de la spermatogénèse que ce soit la méiose, la maturation épидидymaire de la spermatide et des spermatocytes ou la capacitation qui conduit à l'acquisition de la motilité et de la réaction acrosomiale.

Notre attention est aussi retenue par les tests de génotoxicité, l'imatinib est clastogène et certains intermédiaires de synthèse sont mutagènes.



Le rat pré-pubère, exposé à une forte dose (150mg/kg/j) d'imatinib pendant 3 jours, présente une altération de la migration des spermatogonies, une diminution de la prolifération des cellules souches et une atteinte de la maturation des cellules de Leydig. A l'âge adulte ces rats ont une LH et une FSH élevées mais une fonction spermatique normale. Le rat traité à l'âge adulte à plus faible dose, 60 mg/kg/j pendant un mois avant l'accouplement, présente une diminution du poids des testicules et un rétrécissement des canaux épидидymaires avec une diminution de la numération des spermatozoïdes. Ces atteintes ne sont pas retrouvées à la plus faible dose (20 mg/kg/j). Quelle que soit la posologie, la fertilité et celle de la descendance n'est pas altérée. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses > 30 mg/kg cette dose est équivalente à la dose reçue par notre patient.

Jusqu'à présent un seul cas d'oligospermie sévère chez un patient atteint de Leucémie Myéloïde Chronique et ayant débuté l'imatinib avant la puberté a été rapporté.

Dans la leucémie chronique, une étude suggère un risque d'altération des caractéristiques du sperme et de diminution de la concentration sérique de testostérone ainsi que de la LH et FSH chez 20 patients traités soit par imatinib, soit par un ITK de seconde génération nilotinib (Tasigna®) et dasatinib (Sprycel®). Il n'y a pas de données humaines avec le ponatinib (Iclusig®) également indiqué dans les leucémies.

Ce résumé des données de la littérature éclaire sur l'utilité d'une consultation spécialisée en préservation de fertilité avant de débiter un traitement par ITK chez l'homme jeune. Cette conduite à tenir évitera également les interrogations du patient qui lit la notice après dispensation du traitement.



Références bibliographiques :

Takashi W Ijri, AKM Mahub hasan and Ken-ichi Sato J. Signal transduction 2012; DOI: 10.1155/2012/181560

Novartis pharmaceutical corporation available from : www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gleevec_tabs.pdf

Nurmio M, Toppari J, Zamman F, Andersson AM, Paranko J, Soder O et al Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-Kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. Int J Androl 2007 ;30 :366-76.

Mariani S, Basciani S, Fabbri A, Agati L, Ulisse S, Lubrano C, Spera G and Gnessi L, Fertil Steril. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty. 2011; 95: 1120

Mohamed A. Yassin, Ashraf T Soliman, Ahmed S Elawa, Hanadi Rafii El-Ayoubi and Vincenzo Desanctis. Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors On Spermatogenesis and Pituitary Gonadal Axis in Males with Chronic Myeloid Leukemia Blood 2012 120:1688



Epilepsie et oreille absolue

Un jeune garçon épileptique âgé de 12 ans reçoit de la carbamazépine (CBZ) à la posologie de 400 mg/j, suite à une nouvelle crise. Il est musicien et possède l'oreille absolue. Une heure après la prise de CBZ, le patient signale une perte de son oreille absolue.

Notre commentaire :

La CBZ est indiquée dans les troubles épileptiques, psychiatriques et dans les douleurs neuropathiques. Dans la monographie, le risque de survenue de troubles de l'audition (hypoacousie ou hyperacousie, acouphènes) est rapporté comme très rare : la perte de l'oreille absolue n'est pas spécifiée.

La CBZ agit comme un inhibiteur des canaux sodiques voltage-dépendants. Or, la physiologie de l'oreille absolue impliquerait la surexpression des canaux sodiques voltage-dépendants, ceci pourrait expliquer le phénomène. Plusieurs cas similaires sont retrouvés dans la littérature : des patients dotés de l'oreille absolue pour lesquels un traitement par CBZ a été instauré à des posologies variant de 150 mg à 600 mg/j ont perdu l'oreille absolue. L'effet est réversible pour tous les patients en quelques heures à quelques semaines soit de manière spontanée, soit après arrêt de la CBZ soit encore après diminution de la posologie. Peu connu des prescripteurs, cet effet doit être pris en compte chez les patients concernés afin d'adapter le traitement.

Histoire : Le patient décrit des impressions de distorsions tonales, de fausseté des aigus qui s'améliore dans les graves. La consultation ORL retrouve une audiométrie tonale et vocale normale, une absence d'hypoacousie et d'acouphènes. La CBZ est arrêtée après trois semaines de traitement. Le patient récupère son oreille absolue deux jours après l'arrêt de la CBZ.

Références bibliographiques :

Change of pitch due to carbamazepine and oxcarbazepine independently. Selen Gur Ozman, Niranjanan Nirmalanathan, Tim J. von Oertzen *Seizure* 22 (2013) 162-163

Carbamazepine induced transient auditory pitch-perception deficit. Taneno A et al. *Pediatr Neurol* 2006; 35:131-134

Half pitch lower sound perception caused by carbamazepine. Konno S et al. *Internal Medicine* Vol.42, No 9 (Septembre 2003)

Pitch perception shift: a rare side-effect of carbamazepine. Kobayashi T et al. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2001), 55, 415-417



Hypoglycémie et quinolones

Un patient de 80 ans, aux antécédents d'artériopathie des membres inférieurs compliquée d'un mal perforant plantaire et de trouble du rythme, est hospitalisé pour une surinfection de plaie. Son bilan biologique à l'admission est normal, en dehors d'une clairance de la créatinine à 59.5 ml/min dans un contexte d'insuffisance rénale modérée connue. Un traitement par céfazoline est instauré puis relayé au bout de 15 jours par rifampicine 300 mg 2 fois par jour et lévofloxacine 500 mg 2 fois par jour. Quatre jours après l'instauration de cette antibiothérapie sont notés des malaises et des vertiges, en rapport avec des hypoglycémies (dextros mesurés à 0.5 g/l). Du sérum glucosé à 10% est administré et rifampicine et lévofloxacine sont remplacées par de la céfazoline. La symptomatologie s'amende et les glycémies se normalisent.

Notre commentaire :

Le risque de survenue d'hypoglycémies est noté dans la monographie de toutes les quinolones et nécessite une surveillance renforcée des glycémies lors de leur prescription chez le sujet diabétique. Ainsi, les études chez l'animal ont montré que les quinolones avaient une action directe sur la sécrétion d'insuline par la cellule bêta pancréatique. Dans le cas rapporté, la

prescription de doses élevées chez un sujet âgé avec une fonction rénale altérée peut expliquer la survenue de cet effet qui est rarement décrit en l'absence de diabète préexistant.

Peu connu des prescripteurs, cet effet potentiellement grave, des comas et des anoxies cérébrales ayant été rapportés, doit être pris en compte lors de l'initiation et en cours de traitement par quinolones, non seulement chez le diabétique, mais également chez le sujet à risque (sujet âgé, insuffisance rénale, coprescription de corticoïdes) et/ou lors de l'utilisation de doses élevées.

Références bibliographiques :

Effect of levofloxacin on serum glucose concentration in rats. Ishiwata Y, Itoga Y, Yasuhara M. *Eur J Pharmacol*. 2006 Dec 3;551(1-3):168-74.

Levofloxacin induced hypoglycemia: A rare but life threatening side effect of widely used antibiotic. Kelesidis T, Canseco E. *Am J Med*. 2009 Mar; 122(3):e3-4.

Hypoglycemia-induced anoxic brain injury possibly associated with levofloxacin. Lawrence K.R, Adra M, Keir C. *Journal of Infection* Vol. 52, Issue 6, June 2006, Pages e177-e180





Pourquoi un nouveau calendrier vaccinal obligatoire ?

En France, si les couvertures vaccinales du nourrisson sont élevées pour les vaccins obligatoires, elles sont insuffisantes pour les vaccins recommandés et administrés dans la seconde année de vie. Or une couverture vaccinale adéquate est une couverture vaccinale maximale. En France, grâce au vaccin, l'incidence des oreillons a pratiquement diminué de 90% entre 1986 et 2013 ! La vaccination est bénéfique sur le plan individuel bien sûr, mais constitue aussi un objectif majeur de santé publique en évitant les complications des maladies concernées, et économique en diminuant le recours aux soins, les hospitalisations, les handicaps et les arrêts de travail.

Nos collègues de ville rencontreront parfois une certaine défiance de leurs patients critiquant l'efficacité et la sécurité des vaccins : principalement des personnes à faible revenu, faible niveau d'étude, et surtout mal informées sur l'intérêt de la vaccination : hommes âgés, migrants..., mais aussi une population très informée, souvent aisée et éduquée qui invoque un libre arbitre mais en comptant sur les autres pour être protégés.

Devant l'insuffisance de la couverture vaccinale en France et face à la réapparition d'épidémies, le ministère de la Santé a recommandé, en juillet 2017, d'élargir l'obligation vaccinale à huit vaccins supplémentaires chez les bébés de moins de deux ans (coqueluche, Haemophilus influenzae B, Hépatite B, Méningocoque C, Pneumocoque, Rougeole, Oreillons, Rubéole). Ces 8 vaccins, dont bénéficie déjà la grande majorité

des enfants, deviendraient obligatoires en 2018 chez l'enfant de moins de deux ans, en plus des trois vaccins obligatoires contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

L'assemblée nationale a justement voté le 28 octobre 2017, à une majorité écrasante, le texte sur l'obligation vaccinale selon lequel à dater du 1^{er} juillet 2018, les enfants non à jour des vaccinations relatives à leur âge ne pourront pas intégrer une collectivité (crèche, école, colonies de vacances etc...). Aucune exemption ne sera autorisée sans une contre-indication médicale figurant dans l'AMM desdits vaccins, contre-indications qui sont exceptionnelles et parfaitement identifiées (hypersensibilité sévère, mais rarissime chez le petit enfant à un des composants ; pour la valence coquelucheuse, antécédent d'encéphalopathie d'étiologie inconnue étant survenue dans les 7 jours suivant une précédente vaccination (mention historique) et pour le ROR déficits immunitaires congénitaux ou acquis).

Mais il n'y a pas que le nourrisson et le petit enfant qui sont concernés : la couverture vaccinale antigrippale est insuffisante en France et le CRPV incite ses correspondants à pallier cet état de fait.



Calendrier des recommandations vaccinales pour 2017

Nous vous incitons également à consulter le site vaccination info services qui répondra à vos principales interrogations <http://vaccination-info-service.fr/>



2017 calendrier simplifié des vaccinations

Âge approprié	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B							Rattrapage possible jusqu'à 15 ans						
Pneumocoque													
Méningocoque C								Rattrapage possible jusqu'à 24 ans					
Rougeole-Oreillons-Rubéole													
Papillomavirus humain (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													



Qu'est-ce que ça veut dire «être à jour» ?

«Être à jour» c'est avoir reçu les vaccins recommandés en fonction de son âge et avec le bon nombre d'injections pour être protégé.

Si mes vaccins ne sont pas «à jour» ?

Il n'est pas nécessaire de tout recommencer, il suffit de reprendre la vaccination au stade où elle a été interrompue. On parle de «rattrapage».

Pour en savoir plus



Le site de référence qui répond à vos questions

BCG (Tuberculose)

La vaccination contre la tuberculose est recommandée à partir de 1 mois et jusqu'à l'âge de 15 ans chez certains enfants exposés à un risque élevé de tuberculose.

Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite

Les rappels de l'adulte sont recommandés à âges fixes soit 25, 45, 65 ans et ensuite tous les dix ans.

Coqueluche

Le rappel coqueluche se fait à 25 ans. Les futurs parents sont particulièrement concernés, car la vaccination protège les nourrissons de moins de 6 mois dont la vaccination n'est pas complète; la vaccination est à nouveau recommandée à l'entourage des nourrissons à l'occasion d'une nouvelle grossesse, si le dernier rappel coqueluche date de plus de dix ans.

Hépatite B

La vaccination des nourrissons débute à l'âge de 2 mois. Si la vaccination n'a pas été effectuée au cours de la première année de vie, elle peut être réalisée jusqu'à 15 ans inclus. À partir de 16 ans, elle est recommandée uniquement chez les personnes exposées au risque d'hépatite B.

Pneumocoque

La vaccination des nourrissons débute à l'âge de 2 mois. Au-delà de 24 mois, cette vaccination est recommandée dans des situations particulières, avec un seul rappel désormais recommandé.

Méningocoque C

La vaccination est recommandée aux enfants âgés de 5 mois avec une deuxième dose à l'âge de 12 mois. À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans inclus, une dose unique est recommandée pour ceux qui ne sont pas déjà vaccinés.

Rougeole-Oreillons-Rubéole

La vaccination est recommandée pour tous les enfants à l'âge de 12 mois avec une deuxième dose entre 16 et 18 mois. Pour les personnes nées à partir de 1980, être à jour signifie avoir eu deux doses de vaccin.

Papillomavirus humain (HPV)

La vaccination est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans inclus. La vaccination est proposée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans.

Grippe

La vaccination est recommandée chaque année pour les personnes à risque y compris les enfants à partir de 6 mois, les femmes enceintes et pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus.

Zona

La vaccination est recommandée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans inclus.

Références bibliographiques : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1175.pdf>



L'étude nationale ALPHO : « Anaphylaxie aux curares et exposition à la Pholcodine »

Le risque d'hypersensibilité immédiate au cours d'une anesthésie générale (AG) est principalement dû à l'utilisation des curares, par un mécanisme IgE médié et avec sensibilisation préalable. Cependant, dans 15 à 75% des cas, aucune exposition antérieure à un curare n'est retrouvée.

L'étude est toujours en cours ! Pour la déclaration des cas, les médecins peuvent contacter l'Unité de Recherche Clinique 04 92 03 82 81 ou 80 75 et bien sûr le CRPV dont vous dépendez régionalement (Nice ou Marseille).

L'expérience de nos collègues suédois évoque la responsabilité éventuelle de la pholcodine. En effet, une diminution considérable du nombre de cas de réactions anaphylactiques aux curares est observée après retrait de commercialisation de la pholcodine en Suède. Récemment, une équipe norvégienne a mis en évidence un recul de la sensibilisation aux curares 6 ans après le retrait de la pholcodine. De ce fait l'étude nationale ALPHO, initiée en 2014 et pilotée par le CHU de Nancy, est plus que jamais d'actualité. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si les sujets préexposés à la pholcodine ont un risque plus élevé de présenter une réaction anaphylactique peranesthésique liée aux curares.

En pratique, un patient ayant présenté une anaphylaxie au cours de l'induction d'une AG avec curarisation peut être inclus dans l'étude et est alors apparié à 2 sujets témoins ayant bénéficié d'une AG avec curarisation sans réaction anaphylactique (étude dite cas-témoins).

Une consultation et des tests allergologiques seront effectués 6 semaines après l'inclusion afin de confirmer, ou infirmer, l'hypersensibilité IgE médiée aux curares. Il sera également effectué une recherche d'exposition du patient à la pholcodine dans les 12 mois précédant la réaction anaphylactique, par consultation du dossier pharmaceutique, interrogatoire du patient et des pharmacies d'officine dans lesquelles le patient est habitué à venir chercher ses traitements.

En 2014, il était prévu d'inclure 260 patients et 520 témoins, sur une durée de 3 ans. En mars 2017, l'étude comptait 496 sujets inclus (133 cas et 363 témoins) (Fig. 1) dont 12 niçois (3 patients et 9 témoins) (Fig.2).

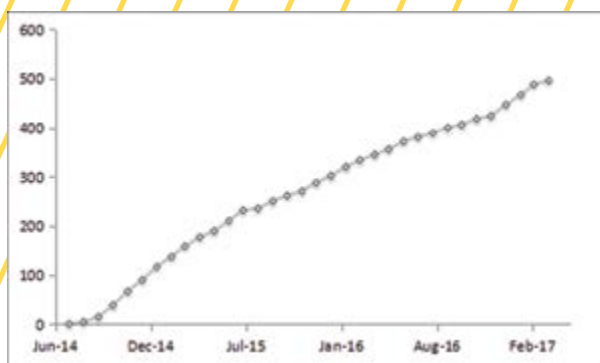


Figure 1 : Courbe des inclusions entre juillet 2014 et mars 2017

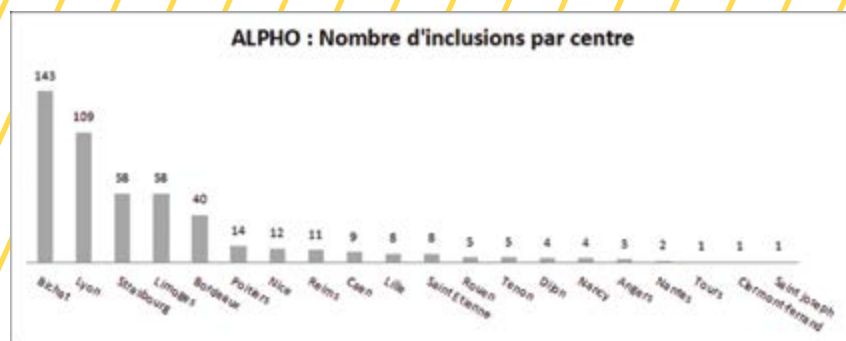


Figure 2 : Courbe des inclusions par centre

Références bibliographiques :

De Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2017 May;72(5):813-819. doi: 10.1111/all.13081.





Point d'actualité sur Levothyrox®

L'ANSM a mis à disposition d'autres médicaments à base d'hormones thyroïdiennes dont les caractéristiques sont décrites dans le tableau ci-dessous. Ces spécialités ne devront pas être prescrites aux patients n'ayant présenté aucun effet indésirable avec la nouvelle formule de Levothyrox®, dont l'équilibre thyroïdien est atteint ou en voie de stabilisation. Il est à rappeler que l'ANSM a réalisé des contrôles de Levothyrox® nouvelle formule courant septembre 2017 dont les résultats confirment la bonne qualité. Par ailleurs, une enquête de pharmacovigilance sur le Levothyrox® dès la mise sur le marché de la nouvelle formule a été initiée par l'ANSM. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés le 10 octobre 2017 à l'ANSM. L'analyse intermédiaire de cette enquête recense 14 633 signalements (de mars au septembre 2017), soit environ 0,6 % des 2,6 millions de patients traités par la nouvelle formule Levothyrox®. Les effets les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule du Levothyrox®. L'ANSM a également lancé une étude de pharmaco-épidémiologie pour étudier les effets du changement de formule sur l'ensemble des patients traités.

Références bibliographiques :

Mme Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé annonce la diversification de l'offre de médicaments pour les patients atteints de troubles thyroïdiens (15/09/2017)

L-Thyroxine Serb en solution buvable : délivrance réservée aux patients pour lesquels il n'y a pas d'alternative à la solution buvable (31/08/2017) - Point d'Information

Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes (02/03/2017) - Point d'Information

Documents d'information à destination des professionnels de santé et des patients sur les médicaments à base de lévothyroxine (02/10/17)

Nom de la spécialité	Provenance	Laboratoire	Excipients	Dosages disponibles	A disposition
Levothyrox comprimé seccable (nouvelle formule) Princeps	France	Merck	Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre Principe actif et excipients d'origine européenne	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg	Mars 2017
L-Thyroxine Serb 150 µg/ml, solution buvable en gouttes (*) Princeps	France	Serb	Alcool éthylique, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, propylène glycol Principe actif et excipients d'origine européenne	150 µg/ml (soit 5 µg/goutte)	Sur le marché depuis 2008
L-Thyroxin Henning comprimé seccable Princeps	Allemagne	Sanofi	Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, thiosulphate disodique dioxyde de silicium hautement dispersé silca, huile de ricin hydrogénée Principe actif et excipients d'origine européenne	25, 50, 100, 150 µg	Depuis octobre 2017
Euthyrox comprimé seccable Princeps (**)	Allemagne	Merck	Croscarmellose sodique, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs Principe actif et excipients d'origine européenne	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg	Mise à disposition temporaire depuis le 2 octobre 2017

(*) Restriction de prescription aux enfants de moins de 8 ans et adultes avec des problèmes de déglutition

(**) Restriction de prescription en dernier recours si échec avec les autres médicaments

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Produits injectables à base de méthyprednisolone contenant du lactose : nouvelle contre-indication chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache

Les spécialités injectables à base de méthyprednisolone contenant du lactose (Solumédrol® et génériques) sont désormais contre-indiquées chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache. Le lactose utilisé comme excipient dans ces spécialités est extrait du lait de vache. Ces spécialités peuvent donc contenir des traces de protéines de lait susceptibles de déclencher des réactions sévères chez les sujets allergiques de type bronchospasme et/ou un choc anaphylactique. La majorité des patients étaient âgés de moins de 12 ans. En cas d'aggravation des symptômes ou d'apparition de nouveaux symptômes allergiques après administration de ces spécialités, leur administration doit être interrompue et un traitement approprié entrepris.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Produits-injectables-a-base-de-methylprednisolone-contenant-du-lactose-nouvelle-contre-indication-chez-les-patients-allergiques-aux-protéines-de-lait-de-vache-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Cytotec® (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1^{er} mars 2018

Le Cytotec® (misoprostol), commercialisé en France depuis 1987, est une spécialité initialement indiquée dans « le traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ». Malgré les différentes mises en garde de l'ANSM, le Cytotec® reste majoritairement utilisé hors AMM dans des indications en obstétrique, (déclenchement de l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée ou dans l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse). Cette utilisation hors AMM peut entraîner des effets indésirables graves pour la mère (déchirure du muscle utérin, hémorragie) et l'enfant (anomalies du rythme cardiaque foetal). Dans ce contexte, un arrêt de commercialisation de Cytotec® a été décidé à compter du 1^{er} mars 2018.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cytotec-misoprostol-reunion-de-concertation-avec-les-acteurs-concernes-dans-le-contexte-de-l-arret-de-commercialisation-au-1er-mars-2018-Point-d-information>

Mirena® et Jaydess® : information sur la réévaluation des données de sécurité de ces dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel (DIU-LNG)

Entre le 15 mai et le 4 août 2017, plus de 2700 signalements d'effets indésirables potentiellement liés au dispositif intra-utérin au lévonorgestrel ont été déclarés. Ces signalements décrivent essentiellement des signes d'anxiété.

Dans ce cadre, une enquête de pharmacovigilance sur les deux dispositifs intra-utérins hormonaux contenant du lévonorgestrel (Mirena® et Jaydess®) a été initiée, en complément d'une étude de pharmaco épidémiologie. Les patientes doivent être informées des bénéfices et des potentiels effets indésirables de Mirena® et Jaydess® par leur médecin lors du choix de leur contraception.

Les résultats de l'enquête nationale, relatifs aux effets de type « anxiété » ont été transmis à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans le cadre de l'évaluation des effets indésirables psychiatriques débutée en janvier 2017 qui considère qu'il n'y a pas, à ce jour, suffisamment de données pour imputer l'anxiété à l'utilisation d'un DIU contenant du lévonorgestrel.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mirena-et-Jaydess-information-sur-la-reevaluation-des-donnees-de-securite-de-ces-dispositifs-intra-uterins-au-levonorgestrel-DIU-LNG-Point-d-information>



Risque accru de lymphome chez les patients traités par anti-TNF α

Depuis 20 ans, la prise en charge thérapeutique des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) a évolué avec une augmentation de l'utilisation des anti-TNF α , parfois combinés avec les thiopurines qui sont elles-mêmes déjà associées à un risque accru de lymphome. Une récente étude a mis en évidence que les anti-TNF α sont également associés à un risque de survenue de lymphome multiplié par 2 à 3. La combinaison de ces deux traitements entraîne un risque de lymphome multiplié par 6. Cette étude a suivi 189 289 patients atteints de MICI. Ces résultats doivent pondérer la stratégie de prise en charge thérapeutique de ces patients.

Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071 .
Publication du JAMA - Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease

Epoétines recombinantes humaines : nouvelles mises en garde sur des réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères ont été rapportées chez des patients traités par des époétines recombinantes humaines. Parmi ces réactions, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell (SL) / nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés dont certains fatals.

Les réactions cutanées sévères sont considérées comme un effet de classe de toutes les époétines recombinantes humaines. Les patients doivent au préalable être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin et d'arrêter le traitement par époétine recombinante humaine s'ils présentent ces signes et symptômes. Un traitement par époétine recombinante humaine ne doit jamais être réinstauré chez un patient ayant présenté des réactions cutanées sévères telles qu'un SSJ ou un SL imputables à l'utilisation d'une époétine recombinante humaine.

Produits concernés :

- ARANESP® (darbepoétin alfa)
- EPREX® (époétine alfa)
- BINOCRIT® (époétine alfa)
- NEORECORMON® (époétine bêta)
- EPORATIO® (époétine thêta)
- RETACRIT® (époétine zêta)
- MIRCERA® (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Epoetines-recombinantes-humaines-Nouvelles-mises-en-garde-sur-des-reactions-cutanees-severes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Les vaccins contenant de l'aluminium sont sûrs

Aucun signal de sécurité lié à l'aluminium contenu dans les vaccins pour renforcer leur efficacité immunogène n'a conduit à ce jour à remettre en cause le rapport bénéfice / risque des vaccins contenant de l'aluminium, ni en France ni à travers le monde. L'ANSM tient à rassurer les patients. Les résultats des études de l'équipe du Pr Gherardi, ainsi que l'ensemble des rapports et publications disponibles à ce jour, ne modifient pas ce rapport bénéfice risque positif.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-surs-Communiqué>

Fingolimod (Gilenya®) : contre-indications chez les patients présentant des pathologies cardiaques

Depuis la mise sur le marché de Gilenya en 2011, des problèmes de sécurité d'emploi sur le plan cardiaque ont été identifiés. Le risque de troubles graves du rythme cardiaque avec le fingolimod, comme les arythmies ventriculaires polymorphes (AVP), est déjà décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit depuis avril 2012. Selon l'analyse du dernier rapport périodique de sécurité, des nouveaux cas d'AVP avec une issue fatale, ont été rapportés. En conséquence, des contre-indications ont été introduites afin de réduire le risque d'événements indésirables graves chez les patients présentant des maladies cardiaques.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fingolimod-Gilenya-R-Contre-indications-chez-les-patients-presentant-des-maladies-cardiaques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables

Pour Marseille et sa région, pharmacovigilance@ap-hm.fr

Pour Nice et sa région, <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

prochaine parution le 21 mars 2018...

Centre Régional de Pharmacovigilance

et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL STE MARGUERITE - 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09
Tél. : 04.91.74.75.60 - Fax : 04.91.74.07.80
pharmacovigilance@ap-hm.fr

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1
Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09
pharmacovigilance@chu-nice.fr - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

