

Actualités en Pharmacovigilance

Numéro 117 Avril 2020 - Octobre 2020
Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

L'essentiel

Page	Page
RAPPEL SUR DES EFFETS INDESIRABLES INDISPENSABLES A CONNAITRE... POUR UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DES PATIENTS !	COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS
Devant toute ulcération, quelle que soit sa localisation, stopper le nicorandil 2	ASMR II :
IEC ou ARA II : vérifier l'absence d'épisode d'angioedème avant de renouveler ! 2	- Nouveaux médicaments : Givlaari®12
Surveiller la NFS pour le risque de neutropénie avec la clozapine 3	- Extension d'indication : Kalydeco® 13
Fièvre après instillation de BCG medac® : pensez au risque d'infection ! 3	ASMR III :
REPONSES D'EXPERTS AUX QUESTIONS COVID-19 ET MEDICAMENTS	- Nouveaux médicaments : Kalydeco®, Symkevi®13
AINS et symptômes précoces suspects de COVID-19 : « Primum non nocere » 4	- Extension d'indication : Erleada®, Kadcyla®, Keytruda®, Tagrisso® 13
Médicaments et COVID-19 4	ASMR IV :
PHARMACOVIGILANCE- PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE	- Nouveaux médicaments : Epidyolex®, Kalydeco®, Symkevi®, Trogarzo®, Xospata® 13
Hépatite auto-immune associée à l'utilisation d'anti-TNFalpha 4	- Extensions d'indication : Darzalex®, Keytruda®, Taxotère®, Tecentriq®, Viread® 13
Colchicine et risque d'interactions 5	ASMR V :
Néphrotoxicité des AINS : aussi en pédiatrie 5	- Nouveaux médicaments : Alburex®, Aspirine Arrow®13
VOS DECLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV	Cegfila®, Efluelda®, Emgality®, Enoxaparine Venipharm®, Flucloxaciline Arrow®,
Réaction cutanée au Plaquenil : une reprise du traitement quelques fois possible 6	Grasustek®, Ilumetri®, Lyumjev®, Ophtesic®, Prolastin®, Remsima®,
Effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones 6	Resinsodium®, Rinvoq®, Ruxience®, Spravato®, Sunosi®, Suxamethonium
ENQUETES DE PHARMACOVIGILANCE	Agueissant®, Terrosa®, Trecondi®, Vitrakvi® 14
Progestatifs et méningiome 7	- Extensions d'indication : Bevencio®, Beclospin®, Benlysta®, Flasp®, Gamunex®,
INFORMATIONS DIVERSES	Lonsurf®, Misoone®, Pabal®, Prévenar 13®, Rapiscan®, Rixathon®, Stelara®,
Effets indésirables médicamenteux dus à une rupture de stock 8	Tareg®, Toujeo® 15
Le mésusage des médicaments 8	SMR insuffisant : Agrastat®, Dectova®, Emgality®, Givlaari®, Ilumetri®,
INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA	Imbruvica®, Lucentis®, Mayzent® 15
Méthotrexate per os : Recommandations pour éviter les erreurs de prise 9	Mepsevii®, Nerlynx®, Polivy®, Relenza®, Remsima®, Spherox®, Stresam®,
Pholcodine et réaction allergique croisée avec les curares 9	Tamiflu®, Trecondi®, Vitrakvi®, Xogel® 16
Trioxyde d'arsenic (Trisenox® et génériques) : Risque d'erreur 9	Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie
Arganova® (argatroban) : Risque d'erreur d'administration 9	thérapeutique : Duaklir Genuair®, Eklira Genuair®, Mavenclad®, Tamiflu®,
Flucytosine (Ancotil®) : Recommandations en cas de déficit en DPD 10	Xalkori® 16
Chlormadinone (Lutéran®), nomégesterol (Lutényl®) : Sur-risque de méningiome 10	
Ropivacaine B Braun® 2 mg/ml : Risque de confusion 10	
BCG-Médac® : Risque d'infection latente pouvant se réactiver à distance 11	
Protamine Choay® : Efficacité diminuée de certains lots 11	
Minirin® spray et Octim® (desmopressine) : Rappel de lots 11	
Lénograstim (Granocyte®) : Risque d'accident thromboembolique 11	
Leuproréline injectable (Eligard®, Enantone LP®, Leptoprol®) : Risque d'erreur 12	
Lutényl®/Lutéran® et méningiome 12	

LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions : s'agit-il d'un effet indésirable ?
à quel médicament est-il du ?
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Pour nous 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

Editorial

Pour un médicament donné, une fois que le risque d'effet indésirable est ajouté au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP en ligne sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>), associé ou non à des mises en gardes afin de le prévenir, tout médecin est censé le connaître ou avoir pris connaissance de son existence. A distance de cet ajout, si l'effet indésirable est particulièrement grave et évitable et que des cas d'évolution fatale sont rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, une lettre aux prescripteurs peut être diffusée par l'ANSM afin de leur rappeler l'existence de cet effet. Mais les autorités de santé ne peuvent rappeler sans cesse aux professionnels de santé les différents risques inhérents aux médicaments et la rubrique « effets indésirables » des RCP est devenue tellement dense, confuse et peu pertinente qu'elle est inadaptée à la pratique quotidienne des prescripteurs. A croire que l'objectif final n'est plus ni de les informer, ni de les aider à évoquer un effet iatrogène devant une pathologie ! Parmi les centaines de déclarations d'effet indésirable que nous recevons annuellement, figurent des cas graves pour lesquels il semble que si la pathologie avait été reconnue plus tôt comme un effet indésirable et si le médicament avait été stoppé plus tôt, l'évolution aurait été plus favorable. Il nous a donc paru important d'évoquer ces effets dans une nouvelle rubrique de nos Actualités dont l'objectif est de rappeler certains effets indésirables indispensables à connaître pour une prise en charge optimale des patients.

Rappels sur des effets indésirables indispensables à connaître
pour une prise en charge optimale des patients !
AP Jonville-Bera

Dans cette nouvelle rubrique nous ferons de courts rappels sur des effets indésirables, certes déjà décrits et connus, mais pour lesquels les notifications récentes reçues au CRPV laissent à penser que la gravité de l'effet rapporté a probablement été favorisée par sa non reconnaissance, conduisant à poursuivre le médicament ou à ne pas prendre en charge l'effet de façon optimale. Dans cette édition, nous allons donc évoquer...

☞ **Devant toute ulcération, quelle que soit sa localisation, pensez à stopper le nicorandil**

L'observation récente d'un patient ayant développé des ulcères digestifs particulièrement graves (oesophagiens et coliques) résistants à tout traitement en raison de la poursuite du nicorandil (Ikorel®, Adancor® et génériques) nous conduit à rappeler les effets de cet anti-angineux qui modifie les processus de régénéscence de l'épithélium.

En effet, des cas d'ulcérations le plus souvent gastro-intestinales graves (car compliquées de perforations, fistules, abcès et hémorragies), mais également d'ulcérations de la peau, des muqueuses (y compris génitales) et de l'oeil (conjonctivales et de la cornée) sont rapportés. Ces ulcérations peuvent apparaître à n'importe quel moment du traitement (y compris des années après le début), dans différentes parties du corps chez un même patient, en même temps ou successivement. Elles ne répondent pas à un traitement classique, y compris la chirurgie. La seule manière de traiter ces ulcères est l'arrêt du nicorandil, la guérison pouvant prendre des semaines voire des mois, selon leur gravité. Ainsi, si des ulcérations apparaissent chez un patient traité, quelle que soit leur localisation, le nicorandil doit être arrêté.

Les situations particulièrement à risque sont : les patients souffrant de maladies diverticulaires, qui sont exposés à un risque plus élevé de fistules et de perforations intestinales ; la prise concomitante d'aspirine, d'AINS ou de corticostéroïdes qui augmentent le risque d'ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d'hémorragies.

Enfin, pour mémoire, en raison du risque d'ulcération, le nicorandil ne doit être utilisé qu'en seconde intention, uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention.

Chez un patient traité par nicorandil, toute ulcération, quelle que soit sa localisation, doit conduire à stopper le nicorandil.

☞ **IEC ou sartan (ARA II) : pensez à vérifier l'absence d'épisode d'angioedème avant de les renouveler !**

Lors d'un traitement par inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) la survenue d'un angio-œdème n'est pas exceptionnelle. Il est indispensable de savoir reconnaître cet effet indésirable afin de stopper le médicament pour éviter la récurrence sous une forme plus grave qui peut se compliquer d'asphyxie aiguë.

À la différence d'un œdème de Quincke, un angio-œdème n'est pas associé à d'autres manifestations allergiques (pas d'urticaire, de conjonctivite ou de bronchospasme) et les corticoïdes et l'adrénaline sont inefficaces. Il est souvent localisé à la face, en particulier aux lèvres ou à la langue, mais peut également atteindre les membres (œdème d'une main), les organes génitaux (scrotum) ou le tube digestif, se manifestant alors par des crises douloureuses abdominales, voire un syndrome pseudo-occlusif. Il s'agit d'un œdème blanc, déformant et circonscrit qui survient à n'importe quel moment du traitement par IEC ou ARA II (même après plusieurs années), s'installe en quelques minutes ou quelques heures et régresse en 24 à 72 heures, et ce, malgré la poursuite du médicament. Cette régression malgré la poursuite de l'antihypertenseur explique que le diagnostic soit rarement posé dès les premières crises, ce qui conduit souvent à la poursuite du traitement et à la récurrence qui peut conduire à un œdème asphyxique aigu. Le mécanisme n'est pas allergique, car il s'agit d'une accumulation de bradykinine, source d'une augmentation de la perméabilité

vasculaire. Les crises peuvent être favorisées par un médicament associé (évérolimus, sirolimus, temsirolimus, gliptine, racécadotril, sacubitril, altéplase,...).

Devant la recrudescence des cas graves qui nous sont déclarés, il nous paraît important de rappeler l'existence de cet effet indésirable. Ainsi, il serait sans nul doute utile que lors du renouvellement d'un traitement par IEC ou ARA II, le médecin interroge systématiquement son patient à la recherche d'un œdème des lèvres, de la langue, d'une extrémité... ou de crises douloureuses abdominales qu'il n'aurait pas pensé à signaler ou qui auraient été mis sur le compte d'une allergie alimentaire alors qu'ils auraient dû conduire à évoquer un angio-œdème bradykinique et à substituer l'IEC ou l'ARA II par un autre antihypertenseur (10% de réaction croisée entre ces 2 familles). Pour mémoire, la prise en charge de ces œdèmes en urgence nécessite habituellement de l'acide tranexamique, et en cas d'échec ou de forme grave d'emblée un antagoniste spécifique des récepteurs à la bradykinine (Firazyr®) ou un concentré de C1 inhibiteur (Berinert®).

Penser à rechercher un épisode d'angio-œdème bradykinique avant de renouveler ou de prescrire un traitement par IEC ou ARA II

☞ **Surveiller la NFS pour le risque de neutropénie avec la clozapine**

La clozapine (Léponex® et génériques) est indiquée dans le traitement des patients atteints de schizophrénie résistante ou présentant une intolérance aux autres traitements antipsychotiques. Le principal facteur limitant son utilisation est le risque d'agranulocytose potentiellement mortelle, conduisant à la mise en place d'une surveillance hématologique rapprochée obligatoire. En effet, l'incidence des neutropénies sous clozapine est estimée à 3,8% des patients traités [2,7-5,2] dont 0,9% de neutropénies sévères [0,7-1,1] et 0,013% de décès [0,01-0,017]. La neutropénie survient généralement au cours de la première année de traitement avec un pic au cours du premier mois (4,2 cas/ 100 patients-année), le risque devenant négligeable après un an (0,4/100 patients-année). Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement et probablement en lien avec une prédisposition génétique.

S'agissant d'un effet grave dont l'incidence est élevée, les mesures de suivi préconisées ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles. Avant d'instaurer le traitement, une numération formule sanguine (NFS) est indispensable ainsi que le recueil des antécédents du patient. L'utilisation de la clozapine doit être limitée 1/aux patients atteints de schizophrénie qui ne répondent pas ou qui sont intolérants au traitement par les antipsychotiques et aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué et 2/qui ont une NFS normale (globules blancs > $3,5 \cdot 10^9/l$ et PNN > $2 \cdot 10^9/l$) avant le traitement et 3/ chez lesquels une NFS pourra être réalisée régulièrement aux intervalles suivants : 1 fois/sem pendant 18 semaines puis au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de la clozapine. La clozapine ne doit pas être prescrite pour une durée supérieure à l'intervalle séparant 2 NFS et le médecin doit noter sur chaque ordonnance que la NFS a été réalisée (avec la date) et que les valeurs observées de GB et de PNN sont dans les limites des valeurs usuelles. Par ailleurs, il tient à jour le carnet de suivi (fourni par le pharmacien). Pour mémoire, ces informations sont obligatoires pour la délivrance, la prescription initiale hospitalière annuelle est réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie et le renouvellement est également limité aux médecins de ces spécialités.

Penser à mentionner la réalisation de la NFS sur l'ordonnance lors du renouvellement hebdomadaire puis mensuel

☞ **En cas de fièvre après une instillation de BCG medac® : pensez au risque d'infection disséminée !**

Le BCG Medac® (qui a remplacé l'Imucyst®) est une immunothérapie composée de bactéries BCG (*Mycobacterium bovis*), indiquée dans le traitement du carcinome urothélial non-invasif de la vessie, en traitement curatif du carcinome in situ ou en traitement prophylactique de la récurrence du carcinome urothélial in situ. En dehors d'une « réaction systémique au BCG transitoire » (qui associe fièvre < 38,5 °C, syndrome pseudo-grippal incluant malaise, fièvre, frissons, inconfort général, myalgies), des complications infectieuses sont possibles car il s'agit d'une bactérie vivante. Il s'agit d'infections locales (infection urinaire, granulome de la vessie, prostatite granulomateuse asymptomatique, orchite, épидидymite, prostatite granulomateuse), mais également systémiques quelques fois sévères (miliaire pulmonaire, hépatite granulomateuse, septicémie à BCG), de syndrome de Reiter (conjonctivite, oligoarthritis asymétrique et cystite) voire plus rarement d'une infection des implants (infection d'un greffon aortique, d'un défibrillateur cardiaque, d'une prothèse de hanche ou de genou) et exceptionnellement d'infections latentes au BCG qui peuvent resurgir des années après l'infection initiale et donner lieu à une pneumopathie granulomateuse, des abcès, des anévrismes infectés, une infection d'implant, d'un greffon ou du tissu environnant....

Seul un diagnostic précoce permet un traitement approprié (décrit dans le RCP : en fonction du type d'atteinte fluoroquinolone, anti-tuberculeux), pour éviter des conséquences fatales en particulier chez les patients âgés ou affaiblis, avec, en cas de suspicion d'infection systémique ou d'infection latente (dont le diagnostic est difficile), l'avis d'un infectiologue. Le patient doit être informé de la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes tels que fièvre etc...et averti de la possibilité de réactivation tardive d'une infection latente par le BCG. Enfin, depuis peu une carte de surveillance doit lui être remise.

Penser à évoquer une infection à BCG en cas de fièvre à distance de l'instillation

Réponses d'experts aux questions COVID-19 et médicaments

Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 :

« **Primum non nocere*** »

(avec l'aimable autorisation du CRPV de
Marseille)

Dans le cadre du plan national de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection à SARS-CoV-2, mis en place le 23 mars 2020, une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de COVID-19 a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et le CRPV de Marseille en mai 2020. Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmenterait l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, qui sert de récepteur au virus et par des données mécanistiques, les AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de l'infection virale. Tous les cas notifiés (analyse portant sur 37 cas sur une période de 2 mois) avaient une infection à SARS-CoV-2 compliquée de pneumonie, dont certaines avec insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge en réanimation. Parmi ces derniers, les patients ayant pris un AINS pour les symptômes précoces de l'infection avaient des

caractéristiques cliniques différentes des cas de réanimation décrits par Santé Publique France (plus jeunes, moins de comorbidités, évolution plus fréquente vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë). En revanche, les patients prenant des AINS en traitement chronique avaient des caractéristiques similaires, le surrisque éventuel lié à l'AINS étant à la marge par rapport à celui inhérent au terrain. Ainsi, en cas de symptôme précoce évoquant une infection à SARS-CoV-2, un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatologique peut être poursuivi en raison du bénéfice attendu. En revanche, en l'absence d'étude clinique en faveur d'un bénéfice des AINS sur les symptômes précoces de l'infection à SARS-CoV-2 et du risque possible d'aggravation, la recommandation est de ne pas utiliser d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 (toux fébrile, myalgies, syndrome pseudo-grippal,...). Les conclusions de cette expertise ont été suivies et reprises par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le COVID-19.

https://www.ansm.sante.fr/content/download/179507/2346415/version/1/file/20200710_COVID_AINS_Expertise-Pharmacovigilance.pdf

Vos patients se posent des questions sur leur traitement dans le cadre de la pandémie COVID-19 ?

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique, le Collège National de Pharmacologie Médicale, l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, et en lien avec l'ANSM et le Ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), met en place ces pages qui recensent des questions-réponses pour le grand public sur le médicament dans le cadre de prévention de l'épidémie COVID-19.

Donc n'hésitez pas à conseiller à vos patients qui se questionnent sur leur traitement de visiter ce site : <https://sfpt-fr.org/covid19>

Réponses d'experts à vos questions

sur les médicaments et le COVID-19

Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

Hépatite auto-immune associée à l'utilisation d'anti-TNFalpha

Les biothérapies ciblant le TNFalpha sont disponibles depuis 1990, le premier sur le marché étant l'Infliximab, suivi de l'étanercept, de l'adalimumab, du certolizumab et enfin du golimumab en 2009. Leur développement initial s'est fait pour la maladie Crohn et la polyarthrite rhumatoïde mais ils sont maintenant également utilisés dans la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, la rectocolite hémorragique ou le rhumatisme psoriasique. Leur surveillance en post AMM a permis de mettre en évidence la survenue

d'auto-anticorps (ANA, anti-dsDNA, SMA) et de pathologies auto-immunes. Parmi elles figure l'hépatite auto-immune, caractérisée par une atteinte hépatique associée à la présence d'auto-anticorps (ANA ou autres). L'histologie montre en général une nécrose hépatocellulaire focale et un infiltrat lympho-plasmocytaire chronique ce qui la différencie de l'hépatite virale. Ce type d'atteinte hépatique est rarement induite par les médicaments, en dehors de la minocycline et de la nitrofurantoïne. Les auteurs français de cette étude avaient pour objectif de caractériser les hépatites auto-immunes secondaires aux

médicaments ciblant le TNFalpha. Ils ont utilisé la base mondiale de pharmacovigilance et ont collecté 389 cas d'hépatite auto-immune secondaires à un anti-TNFalpha, survenues le plus souvent chez des femmes (sex-ratio 3,72) à un âge médian de 44 ans. L'infliximab était le plus souvent en cause (50% des cas), suivi de l'étanercept (23%) et de l'adalimumab (23%). Seuls l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept étaient associés à un score de disproportionnalité élevé, en faveur de leur rôle dans la survenue de cette pathologie, les cas étant extrêmement rares avec le certolizumab et le golimumab. Les indications les plus fréquentes étaient la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le rhumatisme psoriasique ou la rectocolite hémorragique. Le délai médian était de 3,5 mois pour l'infliximab, 8 mois pour l'adalimumab et 12 mois pour l'étanercept. L'atteinte hépatique a été considérée comme grave chez 91% des patients et 10 sont décédés de cet effet indésirable. Il convient donc d'ajouter les biothérapies ciblant le TNFalpha en particulier l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept dans la liste des médicaments inducteurs d'hépatite aiguë auto-immune.

Autoimmunity Reviews 2020 ;19,3:102460.

Colchicine et risque d'interactions

Malgré les différentes alertes émises par l'ANSM sur les risques de surexposition en cas de traitement par colchicine, des cas de surdosage évitables et potentiellement fatals continuent d'être rapportés en France. Les équipes des CRPV de Rennes et de Brest ont utilisé le système interrégime de l'assurance maladie pour essayer de quantifier la part des prescriptions de colchicine présentant une contre-indication et son éventuel impact en termes d'hospitalisation. Entre 2013 et 2016, 77000 patients ont eu au moins un remboursement d'une spécialité de colchicine, soit près de 205000 ordonnances. Parmi elles, 1021 soit 0,5% présentaient au moins une contre-indication. La majorité (51%) concernait une interaction avec la pristinamycine, suivie de l'azithromycine (15%), la clarithromycine (15%) et la roxithromycine (12%). Dans les 15 jours suivant la prescription simultanée de colchicine et d'un médicament contre-indiqué, 53 hospitalisations ont été recensées. En effet, de nombreux professionnels de santé ne connaissent pas le risque d'interaction pharmacocinétique de la colchicine qui implique le cytochrome P450 3A4 et la P-gP. Une inhibition de ce cytochrome ou de cette glycoprotéine conduit à un surdosage massif en colchicine, surdosage dont l'évolution peut être fatale. La P-gP, un transporteur membranaire d'efflux, est présente notamment au niveau des entérocytes, des cellules tubulaires rénales et des hépatocytes. Son inhibition augmente la biodisponibilité de la colchicine et diminue sa clairance, essentiellement biliaire, mais également rénale. Pour mémoire, la colchicine est contre-indiquée avec la pristinamycine et avec tous les autres macrolides (en dehors de la spiramycine), car ils sont tous inhibiteurs enzymatiques. A noter que l'association de la colchicine à d'autres

inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 et de la P-gP, comme la ciclosporine, le fluconazole ou le vérapamil sont déconseillés en raison également du risque de surdosage ou de majoration des effets indésirables dose-dépendants. Compte-tenu de l'usage souvent banalisé de la colchicine et de son regain d'intérêt, en particulier en gériatrie et en cardiologie, les médecins et pharmaciens doivent garder à l'esprit qu'il s'agit d'un poison du fuseau, dont elle a tous les effets toxiques : la diarrhée constitue le premier signe clinique de surexposition, suivie de la toxicité hématologique (thrombopénie puis pancytopenie), puis l'insuffisance rénale et hépatique, enfin la toxicité cardiaque majeure.

La marge thérapeutique (rapport entre la dose efficace et la dose toxique) très étroite de la colchicine et sa grande sensibilité aux modifications du métabolisme hépatique doivent conduire à la plus grande prudence lors de sa prescription (respecter les posologies préconisées en fonction de l'âge et anticiper tout risque d'interaction pharmacocinétique).

Thérapies 2020

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.003>

Néphrotoxicité des AINS : aussi en pédiatrie

Parmi les effets indésirables bien connus des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) figure l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Cette dernière répond à 2 mécanismes bien distincts : le premier de type « fonctionnel » est le plus fréquent et le second « immuno-allergique » est bien plus rare. L'IRA fonctionnelle s'explique par un effet direct, en lien avec leur mécanisme d'action, puisqu'ils inhibent l'effet vasodilatateur des prostaglandines, ce qui rend le rein particulièrement sensible à l'ischémie lorsque le patient a une déplétion volémique comme la déshydratation, un saignement aigu,.... En cas d'hypoperfusion rénale, les prostaglandines maintiennent de façon artificielle la perfusion pré-glomérulaire et les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, entraînent une vasoconstriction pré-rénale, à l'origine d'une ischémie aiguë rénale. Le deuxième mécanisme, est une néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique aiguë, qui correspond à un tableau d'hypersensibilité allergique associant à l'altération de la fonction rénale, une fièvre +/- éruption et éosinophilie sanguine et/ou urinaire. Dans la mesure où le 1^{er} type, le plus fréquent, est essentiellement observé chez les sujets âgés, il est habituel de cibler cette population comme particulièrement à risque et de dire que les enfants, généralement sans facteur de risque de néphrotoxicité, n'ont pas de risque particulier d'atteinte rénale. L'auteur de cet éditorial, signale avoir colligé sur une durée de 20 mois, pas moins de 7 enfants hospitalisés dans son service pour insuffisance rénale aiguë (créatininémie entre 180-650 micromol/L) après avoir reçu de l'ibuprofène pendant 1 à 3 jours à dose thérapeutique, pour une diarrhée ou des vomissements fébriles. L'un d'eux a nécessité une

dialyse en urgence pour hyperkaliémie et chez les autres enfants l'insuffisance rénale a régressé en 3 à 9 jours. Il confirme les données de Misurac (2013) qui a rapporté une série de 21 enfants hospitalisés pour IRA en lien avec l'utilisation d'un AINS pour fièvre. Pour mémoire, dans une étude prospective (Balestracci 2015) chez 105 enfants hospitalisés pour gastro-entérite aiguë, les complications rénales étaient plus fréquentes chez les enfants ayant reçu de l'ibuprofène. Après ajustement sur le degré de déshydratation, l'ibuprofène était un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aiguë. Par ailleurs, même si les atteintes rénales d'origine immuno-allergique sont bien plus rares, la série de Misurac en dénombre 6 (ce qui représente ¼ des IRA secondaires à un AINS). L'auteur de cet éditorial, un néphrologue pédiatre, s'inquiète du statut de prescription médicale facultative (i.e achat sans

ordonnance) des AINS en pédiatrie, en raison de leur toxicité rénale, pas si exceptionnelle que l'on pourrait l'imaginer dans cette classe d'âge.

Il conclut qu'il faut garder en tête que, comme chez l'adulte, la prescription d'ibuprofène chez l'enfant pour une fièvre en situation de possible déshydratation (par ex en cas de gastro-entérite, de vomissements,...) peut conduire à une insuffisance rénale aiguë, cet effet indésirable n'étant pas l'apanage du sujet âgé. Une information importante à rappeler aux parents, qui imaginent que, s'agissant d'un médicament disponible sans ordonnance, il est dénué de risque !

Frontiers in padiatrics 2020 ;7 :517-8

The Journal of pediatrics 2013 ;162(6) :1153-9

Pediatric nephrology 2015 ; 30(10):1873-8

Vos déclarations et vos questions au CRPV

A Maurier - AP Jonville-Bera

Réaction cutanée au Plaquenil® : une reprise du traitement est quelques fois possible

Une patiente suivie pour un lupus, avait présenté une éruption cutanée qualifiée d'exanthème maculopapuleux associé à une brûlure des muqueuses, moins d'un mois après un début de traitement par 400mg/j de Plaquenil® (hydroxychloroquine). Il n'y avait pas de signe de gravité associé, tel qu'une hyperéosinophilie, une fièvre ou une atteinte systémique. L'évolution était favorable plusieurs semaines après l'arrêt du Plaquenil®, son traitement habituel ayant été poursuivi. A distance de l'éruption, s'est posée la question de la reprise de l'hydroxychloroquine. En effet, des cas isolés de désensibilisation/acclimatation à l'hydroxychloroquine sont publiés. Donado et al (1), décrit un protocole réalisé sur 1 mois, jusqu'à la dose finale de 100mg/jour, chez une patiente ayant présenté une réaction anaphylactique à la reprise du médicament qui avait été suspendu

2 semaines en raison d'une pathologie intercurrente. A 9 mois de suivi, le traitement était poursuivi sans manifestation particulière. Mates et al (2) rapportent un protocole avec augmentation progressive de 0.1mg jusqu'à 400mg par jour, en 36 jours, chez 4 patientes qui avaient présenté une éruption maculopapuleuse 1 à 2 semaines après l'introduction d'hydroxychloroquine. Ce protocole a été mené à terme pour les 4 patients, permettant une poursuite du traitement (durée de suivi non connu).

Chez cette patiente, un protocole d'accoutumance en milieu hospitalier a été décidé, afin de permettre une surveillance étroite. Une semaine avant le début du protocole, une prémédication par cétirizine quadruple dose a été débutée. Le Plaquenil® a été repris le premier jour en 11 paliers successifs pour une dose cumulée de 300mg. Il n'y a pas eu de réaction au cours de l'escalade de dose, ni dans l'heure qui a suivi le dernier pallier. Le médicament a été poursuivi pendant 3 jours à une posologie quotidienne de 300mg (200mg le matin et 100mg le soir), puis 400mg par jour divisé en 2 prises. L'antihistaminique a été poursuivi (cétirizine 20 mg matin et soir). Sept jours après le début du protocole, la patiente n'avait pas présenté de réaction cutanée, de fièvre, ni d'hyperéosinophilie, permettant une sortie à domicile avec poursuite du Plaquenil® 200mg matin et soir, sous cétirizine 10 mg matin et soir pendant au moins 1 mois.

(1) *J Rheumatol. 2010 ;37 :1975-1976.*; (2) *J Rheumatol. 2006 ;33 :814-816.*

Effets indésirables invalidants et persistants des fluoroquinolones

(avec l'aimable autorisation des CRPV de Rennes et Brest)

Ces CRPV ont reçu récemment deux questions concernant deux patientes, âgées de 22 et 42 ans qui ont développé des EI persistants et invalidants à la suite d'un traitement de courte durée par lévofloxacine. La plus jeune des patientes, sportive professionnelle, présentait des douleurs musculaires invalidantes persistantes malgré l'arrêt de la lévofloxacine plus de 3 mois auparavant ; l'autre patiente présentait, alors que le traitement par lévofloxacine était terminé depuis plus de 2 ans, des EI persistants neurologiques (aphasie, douleurs neuropathiques, hypoesthésie) et musculosquelettiques (douleurs intenses des tendons d'Achille et de l'arrière des genoux) ; chez cette patiente, les premiers symptômes étaient apparus dès la première prise de lévofloxacine. Ces deux patientes étaient en très bon état général avant le traitement par fluoroquinolone (FQ).

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE : Les EI persistants des FQ sont encore peu décrits dans la littérature. La plus grande série de cas décrite est celle publiée dans un rapport de l'agence américaine du médicament (FDA) en 2015, concernant 178 patients, jusque-là en bon état général, et qui ont présenté des EI persistants plus de 30 jours après l'arrêt des FQ [1-2]. Ces patients étaient âgés de 48 ans en moyenne avec une prédominance féminine (78%). Toutes les FQ étaient impliquées (principalement la lévofloxacine,

la ciprofloxacine et la moxifloxacine) ; les FQ avaient été prescrites pour des infections urinaires, des sinusites et/ou des bronchites. Le délai d'apparition des symptômes était court (délai médian de 3 jours) mais dans environ 10% des cas, les symptômes sont apparus plus de 10 jours après l'arrêt de la FQ. La durée moyenne des symptômes au moment du signalement ou du dernier suivi disponibles était de 14 mois, et la durée maximale rapportée était de 9 ans. Le rapport de la FDA souligne que la durée réelle des symptômes reste mal estimée en l'absence de suivi régulier. La majorité des patients présentaient plusieurs symptômes, essentiellement : musculosquelettiques (97%) (douleurs articulaires, tendineuses et/ou musculaires, tendinopathies, faiblesse musculaire) ; neuropsychiatriques (68%) (fatigue, insomnie, anxiété, céphalées sévères, vertiges), neurologiques périphériques (63%) (principalement des neuropathies périphériques), sensoriels (troubles visuels, acouphènes),

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont rapporté des cas ou séries de cas d'EI persistants. Cohen et al. ont décrit une série de 45 patients ayant développé une neuropathie périphérique de survenue rapide après la prise d'une FQ (24 heures à 14 jours), dont, 21 (47%) avaient des anomalies sensitives et motrices du système nerveux périphérique (44% uniquement des anomalies sensitives et 9% uniquement motrices) ; 93% avaient d'autres atteintes associées touchant le SNC (78%), le système musculosquelettique (73%), ou les organes des sens (42%) ... La durée des manifestations était supérieure à 1 mois pour 41 cas (91 %), à 3 mois pour 32 cas (71 %), à 1 an pour 26 cas (58 %) et à 2 ans pour 12 cas (27 %). Les manifestations ont persisté chez certains jusqu'à 6 ans après l'exposition (certains cas étaient toujours en cours d'évolution au moment de la publication). Golomb et al. ont décrit plus récemment 4 cas d'EI persistants après la prise de FQ ; Il s'agissait de tableaux graves, persistants et retardés, regroupant plusieurs symptômes à type de d'EI tendineux et musculaires, mais également cognitifs, psychiatriques, nerveux périphériques, digestifs et endocriniens qui ont conduit à un handicap important, ce d'autant qu'il s'agissait de patients auparavant en bon état général.

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces EI persistants ne sont pas élucidés. De nombreuses hypothèses sont évoquées dans le rapport de l'EMA : stress oxydatif et toxicité mitochondriale, inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire, induction d'apoptose, ischémie ou propriétés chélatrices des FQ sur les ions métalliques. En 2017, à la demande des autorités de santé allemandes, le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a analysé les données disponibles sur les cas d'EI durables et invalidants des quinolones et FQ recensés en Europe, ce qui a conduit à des restrictions d'utilisation des FQ au niveau européen. Elles ont été relayées par l'ANSM en avril 2019 [6]. Les monographies des FQ ont été mises à jour pour faire figurer ce risque : la rubrique « Mise en garde et Précautions d'emploi » mentionne ainsi que : « de très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. L'EMA a organisé une consultation publique en juin 2018 afin notamment d'entendre les patients présentant des EI persistants des FQ. Ces patients rapportaient, outre le caractère invalidant de ces EI, les difficultés liées à l'errance diagnostique, certains médecins n'étant pas informés de la possible survenue de ces EI. Ces EI peuvent survenir même chez les patients traités sur de courtes durées, et il n'existe actuellement pas de prise en charge codifiée.

1-FDA Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (2015).

2-Bennett AC et al. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18(11):1055-63 ;

3-Cohen JS. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1540-7 ;

4-Golomb BA et al. *BMJ Case Rep* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-209821 ;

5-Michalak K et al. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:8023935

Enquêtes de Pharmacovigilance

AP Jonville-Bera

Progestatifs et méningiome

Les méningiomes représentent environ un tiers des tumeurs du SNC. L'incidence annuelle globale varie de 1.28 à 7.8 /100 000 et augmente avec l'âge (22/100 000 après 75 ans). Il existe une nette prédominance féminine (60-75%). Le risque de méningiome, dose et durée-dépendant associé à la prise d'acétate de cyprotérone (ACP) à fortes doses a été mis en évidence en 2008. Par ailleurs, des cas de méningiomes ont également été rapportés de façon croissante depuis 2015 avec d'autres progestatifs, notamment avec le Lutenyl® (acétate de nomégestrol=NMG) et le Luteran® (acétate de chlormadinone=ACM). Une enquête portant sur le risque de méningiome avec l'ensemble des progestatifs a été décidée en octobre 2018. Tous les cas de méningiome rapportés aux CRPV ou aux firmes depuis 1985 avec un progestatif (acétate de chlormadinone (ACM) ou de nomégestrol (NMG), Progesterone, Promégestone, Etonorgestrel, Lévonorgestrel, Désogestrel, Danazol ou Norgestrel) ont été recueillis. Ainsi, 221 cas ont été analysés, concernant majoritairement le NMG (108 cas, 50%) ou l'ACM (82 cas, 38%), puis le LNG (21 cas, dont 12 cas avec le dispositif intra-utérin (Mirena®).

Pour l'ACM et le NMG, les patientes étaient âgées en moyenne de 49 ans et 48 ans et la durée moyenne de traitement de 12,4 ans et 11,5 ans, prescrits hors AMM dans 60% pour le NMG et 43% pour l'ACM. Le

méningiome était asymptomatique et très rarement opéré dans respectivement 22% et 12% des cas. Mais chez respectivement 64% (52 cas) des femmes traitées par ACM et 78% (84 cas) de celles traitées par NMG, le méningiome était symptomatique et dans environ 50% de ces cas, une intervention chirurgicale a eu lieu. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées, migraines, troubles visuels. Dans 70% des cas, la tumeur était unique mais dans 30% multiple. La dose cumulée moyenne était plus élevée pour les cas de tumeurs multiples. Lorsqu'elle est précisée, la localisation des méningiomes est prépondérante au niveau de la base du crâne (40%) et de la convexité cérébrale (40%). On peut noter que dans environ 27% des cas le progestatif a été arrêté plusieurs mois ou années après le diagnostic, le rôle du médicament n'ayant pas été évoqué. Un traitement chirurgical a été réalisé dans 50% des cas. Pour les cas non opérés, le taux de stabilisation des tumeurs est d'environ 20 à 25% après l'arrêt du progestatif.

Par ailleurs, en juin 2020 une vaste étude épidémiologique a permis de quantifier ce risque : une femme qui prend l'un de ces traitements pendant plus de 6 mois a environ 3,3 fois plus de risque de développer un méningiome par rapport au risque de base. Le risque augmente avec la durée du traitement, avec la dose utilisée et l'âge de la patiente : avec le NMG (Lutényl®), le risque est multiplié par 12,5 à partir de cinq ans de traitement et avec l'ACM (Lutéran®), il est multiplié par 7 pour 3,5 ans de traitement. Compte tenu de ces nouvelles données, des recommandations préliminaires ont été élaborées par un comité d'experts (voir alertes ci-dessous). Afin d'établir les mesures appropriées d'utilisation de ces médicaments progestatifs au regard du risque de méningiome et des besoins des femmes pour lesquelles ces traitements sont justifiés, une consultation publique est organisée par l'ANSM en novembre 2020.

CSP surveillance et pharmacovigilance/Formation restreinte EXPERTISE du 19/11/19/site ANSM

Informations diverses

AP Jonville-Bera

Effets indésirables médicamenteux dus à une rupture de stock

Des ruptures de stocks de médicaments sont régulièrement constatées. Les professionnels de santé en sont informés par l'ANSM, mais les alternatives, lorsqu'elles existent, ne sont pas toujours satisfaisantes. Une rupture de stock peut conduire, selon le cas, à un changement de substance médicamenteuse, de forme galénique, de voie d'administration, de dosage, de présentation, etc... Malgré les précautions prises, ces modifications peuvent parfois induire des erreurs de pratique par les professionnels de santé ou des erreurs de prise par les patients. Par ailleurs, ces changements peuvent s'accompagner d'effets indésirables, d'interactions, voire d'une inefficacité du médicament. C'est pourquoi, le réseau des CRPV vous invite à bien mentionner dans vos déclarations de pharmacovigilance si l'effet indésirable ou l'erreur médicamenteuse s'est produit dans un contexte de rupture de stock. Tous ces cas seront, en plus d'être transmis à l'ANSM, également pris en compte dans l'étude Française CIRUPT mise en place par le Réseau des CRPV.

Les ruptures de stock de médicament ont-elles des conséquences pour les patients ?

CIRUPT

Conséquence Iatrogène d'une RUPTure de stock

Quel est le but ?

- Recueillir les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les erreurs médicamenteuses induites par une rupture de stock.

Qui est concerné ?

- Tous les professionnels de santé et les patients qui les observent peuvent déclarer.

Pendant combien de temps ?

- 1 an, du 01/01/2020 au 31/12/2020.

Qui réalise cette étude ?

- Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

ALORS PENSEZ À DECLARER À VOTRE CRPV !

@Reseau_CRPV www.rfcrpv.fr

Le Mésusage des médicaments

Depuis la récente Directive Européenne sur la pharmacovigilance (Directive 2010/84/UE publiée au JO de l'UE du 31 décembre 2010), les CRPV assurent, outre le recueil des effets indésirables des médicaments, le recueil et la transmission à l'ANSM des informations concernant les **erreurs** (ou risque d'erreur) **médicamenteuses** et le **mésusage**. Le mésusage est défini par une **utilisation intentionnelle et inappropriée**, non conforme aux termes de l'AMM (pour l'indication, la voie d'administration, la posologie ou la durée de traitement) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. Afin d'identifier les situations de mésusage, le Réseau des CRPV met en ligne un site internet qui permet aux professionnels de santé ambulatoires, en particulier les pharmaciens, de signaler de façon anonyme des situations de mésusage. Seules les déclarations de mésusage non compliquées d'effet indésirable sont concernées (celles compliquées d'EI sont à transmettre au CRPV). Ce site, développé initialement par nos collègues de Bourgogne Franche-Comté est maintenant accessible à tous. L'objectif est une centralisation nationale puis une transmission des données à l'ANSM. Si des cas spécifiques demandent une réponse ou une analyse, ils sont transmis au CRPV de la région concernée. **Rendez-vous donc sur le site : <https://www.projet-mesange.fr/>**

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

F. Beau-Salinas - C. Lengellé

ANSM - Avril 2020

Méthotrexate par voie orale : Recommandations pour éviter les erreurs potentiellement fatales

Depuis plusieurs années, des erreurs de prise de méthotrexate par voie orale sont rapportées (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire). Malgré les mesures de prévention déjà en place, des cas d'erreur, dont certains d'évolution fatale, continuent d'être signalés.

Afin de limiter encore ce risque, il est rappelé aux professionnels de santé impliqués dans la prescription la délivrance ou l'administration du méthotrexate par voie orale qu'ils doivent : - Fournir au patient et/ou à la personne aidante des instructions claires et complètes sur la prise hebdomadaire ; - Vérifier soigneusement lors de chaque nouvelle prescription et dispensation que le patient et/ou la personne aidante ait bien compris que le médicament doit être pris une fois par semaine uniquement ; - Décider en concertation avec le patient et/ou la personne aidante du jour de la semaine où le patient doit prendre le méthotrexate ; - Informer le patient et/ou la personne aidante des signes faisant suspecter un surdosage (troubles digestifs, fièvre) afin qu'il consulte immédiatement.

Des mesures additionnelles de réduction du risque d'erreur seront par ailleurs mises en place, telles que des avertissements bien visibles à l'extérieur et l'intérieur des boîtes de médicaments, une carte patient fournie avec chaque boîte délivrée et, à terme, des comprimés présentés uniquement sous plaquettes blistériées.

Antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique croisée avec les curares

La pholcodine est un antitussif. De rares cas de réactions allergiques graves (choc anaphylactique) aux curares ont été rapportés chez des patients sensibilisés à la pholcodine. Un risque d'allergie croisée entre la pholcodine et les curares est évoqué. Afin de limiter ce risque, la pholcodine n'est disponible en France que sur prescription depuis 2011. Dans le contexte actuel de pandémie de COVID 19, l'ANSM : - rappelle ce risque potentiel de réaction allergique croisée entre pholcodine et curares ; - recommande, par mesure de précaution, de ne pas prescrire de spécialités à base de pholcodine dans le traitement des symptômes de la toux, ceci afin de réduire le risque de réaction allergique croisée en cas d'évolution vers une forme grave de COVID 19 nécessitant l'admission du patient en service de réanimation.

ANSM - Mai 2020

Trioxyle d'arsenic (Trisenox® et génériques) : Risque d'erreur médicamenteuse

Le trioxyle d'arsenic est indiqué chez l'adulte pour l'induction de la rémission et la consolidation de certaines formes de leucémie promyélocytaire aiguë. L'ANSM attire l'attention sur la coexistence de plusieurs présentations et concentrations de trioxyle d'arsenic :

- Trisenox® : ampoules de 10 ml (concentration 1 mg/ml, soit 10 mg par ampoule) remplacées progressivement par des flacons de 6 ml (concentration de 2 mg/ml, soit 12 mg par flacon)
- génériques du Trisenox® à la concentration de 1 mg/ml

La coexistence temporaire de 2 formulations de concentration différente de Trisenox® (nouvelle formulation plus concentrée) et de génériques, expose à un risque d'erreur médicamenteuse avec surdosage ou sous-dosage en trioxyle d'arsenic.

Spécialité	Trisenox®		Génériques	
	Présentation actuelle Trisenox® 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion	Nouvelle présentation Trisenox® 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion	Arsenic Trioxyle Arrow® 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion	Arsenic Trioxyle Accord® 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion.
Concentration	1 mg/ml	2 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml
Unité	Ampoule 10 ml	Flacon 6 ml	Ampoule 10 ml	Flacon 10 ml
Quantité de trioxyle d'arsenic par unité	10 mg	12 mg	10 mg	10 mg
Commercialisation	Cessation progressive	En cours	Depuis le 06/01/2020	Depuis le 18/02/2020

ANSM - Juin 2020

Arganova® (argatroban) : Risque d'erreur d'administration

L'argatroban est un anti thrombotique indiqué chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. Une nouvelle présentation est distribuée en France à partir du 1 juin 2020 :

- Arganova® 1 mg/mL, solution prête à l'emploi
- Cette solution déjà diluée donc prête à l'emploi, cohabitera avec 2 autres produits :
- Arganova® 100 mg/mL, solution à diluer
- Arganova Accord® 1 mg/mL, solution prête à l'emploi.

L'ANSM et le laboratoire AGUETTANT mettent en garde sur le risque d'erreur médicamenteuse en lien avec ces 3 produits.

Points de différenciation majeurs entre ARGANOVA® 1 mg/mL, solution pour perfusion et ARGANOVA® 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion en multidosage

Dénomination	ARGANOVA® 1 mg/mL, solution pour perfusion	ARGANOVA® 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion en multidosage
Concentration en principe actif	1 mg/mL	100 mg/mL
Volume du flacon	50 mL	5 mL
Quantité de principe actif par flacon	50 mg	250 mg
Dilution préalable à l'utilisation ?	NE PAS DILUER	DILUTION OBLIGATOIRE AU 1/100 ^{ème}
Présentation		

Flucytosine (Ancotil®) : Rappel des recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

La flucytosine est indiquée dans les mycoses systémiques sévères, dont des candidoses, cryptococcoses, chromomycoses et certaines formes d'aspergillose.

Pour mémoire, un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé pour adapter la posologie et limiter le risque d'effets indésirables dose-dépendants (risque accru de toxicité, notamment hématologique) surtout en cas d'insuffisance rénale (élimination essentiellement rénale sous forme inchangée)*.

De plus, la flucytosine est également partiellement métabolisée en 5-fluorouracile (5 FU), dont le catabolisme dépend de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Un déficit de l'activité enzymatique de la DPD entraîne un risque accru de toxicité (en particulier hématologique et digestive : stomatite, diarrhée, ...) sévère, voire mettant en jeu le pronostic vital, l'intensité de la toxicité étant corrélée à l'ampleur du déficit en DPD (déficit complet chez 0,01 à 0,5% et partiel chez 3 à 8% de la population caucasienne).

Afin de ne pas retarder la thérapie antimycosique, le dépistage d'un déficit en DPD n'est pas indispensable avant l'initiation d'un traitement par flucytosine, cependant : - en cas de déficit total en DPD connu, la flucytosine est contre-indiquée ; - en cas de déficit partiel en DPD, il existe un risque accru de toxicité grave ; - en cas de signe de toxicité, l'arrêt de la flucytosine doit être envisagé. ; - en cas de toxicité suspectée ou confirmée, la mesure de l'activité de la DPD peut être réalisée afin de confirmer cette hypothèse **, (*) Cf RCP d'Ancotil®, sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(**) Pour toute question sur les modalités de dosage, vous pouvez contacter :

-pour le dosage de flucytosine : le Dr F. Darrouzain (72856) ou l'astreinte médicale (70889) du Laboratoire de pharmacologie-toxicologie

-pour le dépistage d'un déficit en DPP après la fin du traitement, le Dr C. Barin (78060), Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire

Chlormadinone (Lutéran® et génériques) et noméggestrol (Lutényl® et génériques) : Confirmation du sur-risque de méningiome

L'ANSM avait informé en février 2019 que, comme pour l'acétate de cyprotérone, des cas de méningiome étaient rapportés avec 2 autres progestatifs, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de noméggestrol.

Une étude épidémiologique a récemment confirmé le sur-risque important de méningiome, dépendant de la dose utilisée, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente, chez les femmes exposées à ces macroprogestatifs.

Le risque est multiplié par 3,3 pour le noméggestrol et 3,4 pour la chlormadinone après plus de 6 mois de traitement, par rapport aux femmes non exposées. Il est multiplié par 12,5 après 5 années

de traitement par noméggestrol (5 mg/j, 20 j/mois) et par 7 après 3,5 années de traitement par chlormadinone (10 mg/j, 20 j/mois). De plus, il est 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.

Dans l'attente de recommandations, l'ANSM recommande aux professionnels de santé : - D'informer leurs patientes du risque de méningiome ; - De réévaluer la pertinence d'un traitement par noméggestrol ou chlormadinone, en tenant compte du bénéfice-risque individuel ; - De limiter leur durée d'utilisation ainsi que leur posologie (posologie minimale efficace) ; - De ne pas substituer ces progestatifs entre eux en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome ; - De faire réaliser une IRM cérébrale en cas de symptômes évocateurs de méningiome ; - De proposer une IRM cérébrale aux femmes de plus de 35 ans en cas de traitement prolongé (à partir de 5 ans).

Pour mémoire, le noméggestrol, la chlormadinone et la cyprotérone sont contre-indiqués en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome et toute identification d'un méningiome en cours d'utilisation de l'un de ces médicaments doit conduire à interrompre le traitement.

ANSM - Juillet 2020

Ropivacaïne B Braun® 2 mg/ml : Risque de confusion avec d'autres spécialités et manque de lisibilité

Suite à un changement de marché récent, il existe un risque de confusion et d'erreur d'administration entre la Ropivacaïne B Braun® 2 mg/ml et d'autres spécialités B Braun également présentées en Ecoflac, comme le paracétamol 10 mg/mL et le métronidazole 0.5 %.

Ce risque, en lien avec une présentation similaire, est présent dans notre établissement. Nous en avons informé l'ANSM qui a été destinataire de plusieurs autres signalements similaires émanant d'autres régions. En dehors du risque de confusion, il existe également un risque d'erreur de voie d'administration avec cette nouvelle présentation la mention « Ne pas administrer en intravasculaire » étant moins lisible qu'auparavant.

Le laboratoire a été alerté de ces risques et va mettre à disposition des présentations avec un nouvel étiquetage.



BCG-Médac® : Risque d'infection latente pouvant se réactiver à distance de l'instillation

BCG-Médac® est indiqué dans le traitement du carcinome urothélial non-invasif de la vessie. Une infection disséminée au BCG peut survenir au décours de l'instillation, qui peut être d'issue fatale en raison de la difficulté à établir le diagnostic et d'un retard du traitement. Des infections latentes au BCG sont également rapportées, pouvant se manifester des années après l'infection initiale et donner lieu à une pneumopathie granulomateuse, des abcès, des anévrysmes infectés, l'infection d'un implant, d'un greffon ou du tissu environnant. La réactivation de ces infections même des années après l'arrêt du BCG-Médac® présente un risque pour le patient, avec des conséquences potentiellement fatales.

La consultation d'un spécialiste des maladies infectieuses est recommandée une fois que le BCG s'est disséminé, car l'évolution de la maladie est similaire aux infections à *Mycobacterium tuberculosis*.

Une carte d'alerte destinée aux patients sera prochainement incluse dans les boîtes de BCG-Médac® afin de s'assurer que patients et professionnels de santé soient bien informés du risque persistant d'infection au BCG, et ceci même des années après l'arrêt du traitement. Dans l'attente de la mise en place effective de cette mesure. Des exemplaires peuvent être commandés en contactant le laboratoire Médac.

Protamine Choay® : Efficacité diminuée de certains lots

La firme est actuellement confrontée à une problématique qualité de Protamine Choay® 1000 U.A.H./mL, solution injectable (protamine sulfate) (boîte de 1 flacon de 10 mL) indiquée dans la neutralisation instantanée de l'action anticoagulante de l'héparine.

Les lots disponibles actuellement (voir liste jointe) présentent une activité de neutralisation anticoagulante de l'héparine réduite d'environ 25% par rapport à l'activité attendue (environ 755 UAH/mL au lieu de 1000 UAH/mL). Il est donc indispensable en cas d'utilisation de flacons issus des lots mentionnés, d'augmenter la posologie de protamine de l'ordre d'1/3 (cf courrier joint).

Lot	Date expiration
147000A	oct-20
147010A	oct-20
154160A	déc-20
156040A	janv-21
157870A	févr-21
157880A	févr-21
160570A	mars-21
164580A	avr-21
169011A	mai-21

Lot	Date expiration
169012A	mai-21
169020A	mai-21
173380A	juin-21
177210A	août-21
182410A	sept-21
182600A	sept-21
182610A	sept-21
190630A	janv-22
192670A	févr-22

Minirin® spray 10 µg et Octim® 150 µg/dose (desmopressine) : Rappel de lots en raison d'un risque de surdosage

Minirin® spray 10 µg (desmopressine) est indiqué en traitement du diabète insipide. Octim® 150 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale

(desmopressine) est indiqué en prévention et traitement des accidents hémorragiques associés à certaines formes d'hémophilie A et de maladie de Willebrand. Une concentration anormalement élevée de la substance active a été mise en évidence dans plusieurs flacons de Minirin® spray 10 µg et d'Octim® 150 µg/dose exposant à un risque de surdosage (diminution de la diurèse, céphalées, nausées, vomissements).

L'ANSM :

- Informe du rappel de tous les lots de Minirin® spray 10 µg et d'Octim® 150 µg/dose en raison du risque de surdosage. Ces deux médicaments seront indisponibles au moins jusqu'en 2021.

- Recommande :

➤ Aux médecins :

- De ne plus prescrire de traitement par Minirin® spray 10 µg ni Octim® 150 µg/dose.

- De contacter leurs patients actuellement traités pour organiser le changement de traitement :

→ Remplacement de Minirin® spray

* par Minirilmet®, en fonction de la posologie antérieure de Minirin® spray : nombre de pulvérisations par jour = nombre de lyophilisats par jour (à noter qu'il n'existe pas de correspondance stricte de doses entre la forme en spray et la forme en lyophilisat).

* Le recours à la forme endonasale de Minirin® pourra être envisagé si nécessaire chez certains patients.

→ Remplacement d'Octim® par une autre spécialité à base de desmopressine, notamment Minirin® 4µg/ml solution injectable.

➤ Aux pharmaciens :

- De contacter le médecin du patient porteur d'une prescription de Minirin® spray ou d'Octim®

- Si le médecin n'est pas joignable :

→ de remplacer Minirin® spray par Minirilmet® 60 µg (dosage le plus faible pour commencer) en indiquant ce changement sur l'ordonnance et en informant le médecin (nombre de pulvérisations par jour = nombre de lyophilisats par jour), ainsi qu'en invitant le patient à prendre contact avec son médecin dès que possible pour adapter éventuellement le dosage et la posologie en fonction de ses symptômes

- pour le remplacement d'Octim® : de demander au patient de prendre contact avec un centre de ressources et compétences/centre de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles : <https://mhemo.fr/parcours-patients/trouver-un-centre/>

ANSM - Août 2020

Lénograstim (Granocyte®) : Risque d'accident thromboembolique artériel et veineux

Le lénograstim (RHU G - Cs F ; Granocyte®), facteur de croissance hématopoïétique, est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies chez certains patients en cas de thérapie myélosuppressive, de chimiothérapie ainsi que chez les patients et les donneurs sains

pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

L'ANSM informe que des cas de thromboembolies veineuses (notamment thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et de thromboembolie artérielle (notamment infarctus du myocarde et accident cérébro-vasculaire) sont rapportés au cours d'un traitement par lénograstim. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients et les donneurs sains ayant des facteurs de risque connus de thrombose.

Leuproréline injectable (Eligard®, Enantone LP®, Leptoprol®) : Risque d'erreur de manipulation et d'inefficacité du traitement

La leuproréline injectable (Eligard®, Enantone LP®, Leptoprol®) est indiquée chez l'homme dans le cancer de la prostate, chez la femme dans le cancer du sein, l'endométriose, les fibromes utérins avant intervention chirurgicale (Enantone LP®) et chez l'enfant dans le traitement de la puberté précoce (Enantone LP®).

En accord avec l'EMA et l'ANSM, les laboratoires commercialisant ces spécialités informent que : - Des erreurs de manipulation sont rapportées avec la leuproréline à action prolongée, à l'origine d'un manque d'efficacité. Le risque d'erreur de manipulation est augmenté lorsque la reconstitution et l'administration du produit comportent de multiples étapes ; - Les formules injectables de leuproréline doivent être préparées, reconstituées et administrées exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance de ces étapes. Il est important de respecter strictement les instructions de reconstitution et d'administration ; - En cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée (ex. : dosage de testostérone).

Pour rappel, les conditions de prescription et de délivrance d'Eligard® sont restreintes, la poursuite du traitement est subordonnée au dosage de la testostérone tous les 3 mois. Le prescripteur doit : - S'assurer tous les 3 mois que la testostéronémie

atteint des taux de castration ou se maintient à ces taux (inférieur ou égal à 50 ng/dl) ; - Si ce n'est pas le cas, envisager une modification de la prise en charge (cf recommandations de 2016 de la Société Européenne d'Urologie) ; - Mentionner sur l'ordonnance de renouvellement que ce dosage a été réalisé.

ANSM - Octobre 2020

Lutényl®/Lutéran® et risque de méningiome

En juin 2020, une étude épidémiologique a confirmé le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques). En cas de traitement supérieur à 6 mois, le risque de développer un méningiome est 3,3 fois supérieur au risque de base. Il augmente avec la dose et la durée du traitement : - Lutényl® : risque multiplié par 12,5 à partir de 5 ans de traitement ; - Lutéran® : risque multiplié par 7 à partir de 3,5 ans de traitement.

Compte tenu de ces nouvelles données, il est recommandé : - d'informer les patientes du risque de méningiome ; - de réévaluer la pertinence d'un traitement par noméggestrol ou chlormadinone en tenant compte du bénéfice-risque individuel ; - de limiter la durée d'utilisation et la posologie à la dose minimale efficace ; - en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome : ne pas substituer entre eux le noméggestrol, la chlormadinone et l'acétate de cyprotérone ; - en cas de symptômes évocateurs d'un méningiome : demander une IRM cérébrale ; - en cas de traitement prolongé (à partir de 5 ans), proposez aux patientes de plus de 35 ans une imagerie cérébrale par IRM.

Pour mémoire, l'identification d'un méningiome en cours d'utilisation doit conduire à interrompre le traitement ; l'acétate de noméggestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS 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 01/04/2020 et le 31/07/2020 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 II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- **Givlaari** (givosiran) : pour le traitement des patients adultes, atteints de porphyries hépatiques aiguës et ayant une maladie active (au moins 2 crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou un

traitement par hémine IV à domicile, au cours des 6 mois précédents)

Extension d'indication :

- **Kalydeco®** (ivacaftor) : est maintenant indiqué pour les formes à 50 et 75 mg pour le traitement des nourrissons âgés d'au moins 6 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 à 25 kg atteints de la mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR mentionnées dans l'AMM.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Kalydeco®** (ivacaftor) : est indiqué en association avec tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM.
- **Symkevi®** (tezacaftor/ivacaftor) : est indiqué en association à l'ivacaftor (Kalydeco®) pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations mentionnées dans l'AMM.

Extension d'indication :

- **Erleada®** (apalutamide) : est maintenant indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec un traitement par suppression androgénique.
- **Kadcyla®** (trastuzumab emtansine) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui ont une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.
- **Keytruda®** (pembrolizumab) : est maintenant indiqué en association à l'axitinib pour le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
- **Keytruda®** (pembrolizumab) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .
- **Tagrisso®** (osimertinib) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Epidyolex®** (cannabidiol) : en association au clobazam pour le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.

- **Kalydeco®** (ivacaftor) : est indiqué en association avec tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del
- **Symkevi®** (tezacaftor/ivacaftor) : est indiqué en association à l'ivacaftor (Kalydeco®) pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation F508del
- **Trogarzo®** (ibalizumab) : en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif. L'ibalizumab est une option de dernier recours.
- **Xospata®** (giltéritinib) : en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3.

Extension d'indication :

- **Darzalex®** (daratumumab) : est maintenant indiqué en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.
- **Keytruda®** (pembrolizumab) : en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête du cou métastatique ou récidivant non résecable et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .
- **Taxotère®** (docétaxel) : en association avec un traitement par suppression androgénique avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.
- **Tecentriq®** (atezolizumab) : est maintenant indiqué en association au carboplatine et à l'étoposide, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules.
- **Viread®** (fumarate de ténofovir disoproxil) : est maintenant indiqué chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans ayant une hépatite B chronique, avec maladie hépatique compensée.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Alburex®** (albumine humaine) : indiqué pour la restauration et le maintien du volume sanguin circulant lorsque la perte de volume a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée.
- **Aspirine Arrow®** 100 mg, comprimé gastro-résistant (acide acétylsalicylique) : pour la prévention secondaire dans le cadre d'un traitement chronique. - l'infarctus du myocarde. -

la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable. - Antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë. - l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC). - Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë. - accidents ischémiques transitoires (AIT) et accidents vasculaires cérébraux (AVC), à condition que les hémorragies intracérébrales aient été exclues.

- **Cegfila®** (pegfilgrastim) : est un biosimilaire de Neulasta®, indiqué pour la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

- **Efluelda®** (vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté) : pour la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

- **Emgality®** (galcanézumab) : pour le traitement des patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

- **Enoxaparine Venipharm®** (énoxaparine sodique) : est un biosimilaire de Lovenox®

- **Flucloxacilline Arrow®** (flucloxacilline) : est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à la flucloxacilline, notamment à *Staphylococcus aureus* : infections de la peau et des tissus mous (abcès, cellulite), infections des voies respiratoires (abcès pulmonaire, pneumonie, bronchopneumonie), infections ostéoarticulaires (arthrite, ostéomyélite) et endocardite ; et pour la prophylaxie en chirurgie cardiovasculaire et chirurgie orthopédique.

- **Grasustek®** 6 mg (pegfilgrastim) : est un biosimilaire de Neulasta®, indiqué pour la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

- **Ilumetri®** (tildrakizumab) : nouvel anti-interleukine IL-23 est indiqué pour le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

- **Lyumjev®** (insuline lispro) : composé du même principe actif que HUMALOG (insuline lispro2), mais diffère par l'ajout de deux excipients (le tréprostiniil3 et le citrate), est indiqué pour le traitement du diabète chez les adultes.

- **Ophthesic®** gel ophtalmique (lidocaïne) : est indiqué pour l'anesthésie topique au cours des procédures ophtalmiques.

- **Prolastin®** (alpha-1 antitrypsine humaine) : indiqué pour le traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique.

- **Remsima®** (infiximab) : deux nouvelles présentations par voie sous-cutanée de l'infiximab, en association avec le méthotrexate pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde uniquement chez les adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux dont le MTX, a été inappropriée.

- **Resinsodium®** (polystyrène sulfonate de sodium) : est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie.

- **Rinvoq®** (upadacitinib) : indiqué, en monothérapie ou en association au méthotrexate, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

- **Ruxience®** (rituximab) : est un biosimilaire de Mabthera®

- **Spravato®** (eskétamine) : indiqué en association à un ISRS ou un ISRN, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

- **Sunosi®** (solriamfetol) : indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) uniquement en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

- **Suxamethonium Aguetant®** 10 mg/mL (chlorure de suxaméthonium) : indiqué comme myorelaxant pour faciliter l'intubation endotrachéale lors d'une anesthésie générale ou dans les situations d'urgence, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans (nouvelle présentation sous forme de seringue préremplie non indiquée comme adjuvant de l'anesthésie générale pour faciliter l'intubation endotrachéale lors des traitements par électroconvulsivothérapie et pour l'induction en séquence rapide chez les enfants âgés de moins de 12 ans).

- **Terrosa®** (teriparatide) : est la second biosimilaire de la spécialité Forstéo®.

- **Trecondi®** (tréosulfan) : est indiqué en association avec la fludarabine, pour le traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients adultes et chez les enfants âgés de plus d'1 mois et les adolescents atteints de pathologies malignes.

- **Vittrakvi®** (larotrectinib) : pour le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome

infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute.

Extension d'indication :

- **Bavencio®** (avélumab) : est maintenant indiqué en association à l'axitinib pour le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
- **Beclospin®** (béclométasone) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'asthme continu chez l'adulte et de l'asthme léger à modéré chez l'enfant, lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés, et chez les enfants de moins de 5 ans ayant des épisodes récurrents de sibilances.
- **Benlysta®** (bélimumab) : est maintenant indiqué en association au traitement habituel pour la prise en charge des patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et une activité de la maladie élevée malgré un traitement standard.
- **Fiasp®** (insuline asparte) : est maintenant indiqué pour le traitement du diabète chez les adolescents et les enfants à partir de 1 an.
- **Gamunex®** (immunoglobuline humaine normale) : est maintenant indiqué pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale (suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V).
- **Lonsurf®** (trifluridine / tipiracil) : est maintenant indiqué en monothérapie en 3^e ligne pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (dont l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne) avec un score de performance PS-ECOG de 0 ou 1.
- **Misoone®** (misoprostol) : est maintenant indiqué pour la préparation du col de l'utérus avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.
- **Pabal®** (carbétocine) : est maintenant indiqué en prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine après un accouchement par voie vaginale.
- **Prévenar 13®** (Vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent) : est maintenant indiqué dans la population pédiatrique de 6 à 17 ans non immunodéprimée porteuse d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque (cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème, asthme sévère sous traitement continu, insuffisance rénale, hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non, diabète non équilibré par le simple régime).
- **Rapiscan®** (régadénoson) : médicament à usage diagnostique uniquement, est un vasodilatateur coronarien sélectif est maintenant destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pendant :

mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.

- **Rixathon®** (rituximab) : 2^e médicament biosimilaire de Mabthéra®, est maintenant indiqué pour le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris et de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique.
- **Stelara®** (ustekinumab) : est maintenant indiqué en 3^e ligne pour le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte, en 3^e ligne de traitement, en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le vedolizumab.
- **Tareg®** (valsartan) : en solution buvable pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.
- **Toujeo®** (insuline glargine) : est maintenant indiqué pour le traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Agrastat®** (chlorhydrate de tirofiban) : pour la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.
- **Dectova®** (zanamivir) : pour le traitement de la grippe compliquée chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 mois et plus.
- **Emgality®** (galcanézumab) : chez les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naifs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère.
- **Givlaari®** (givosiran) : chez les patients atteints de porphyries hépatiques aiguës notamment chez ceux avec des crises aiguës intermittentes (1 à 3 crises par an), ainsi que chez les patients de 12 à 18 ans.
- **Ilumetri®** (tildrakizumab) : pour le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte ne répondant pas aux critères suivants : échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et forme étendue et/ou retentissement psychosocial important.
- **Imbruvica®** (ibrutinib) : pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström en association au rituximab.
- **Lucentis®** (ranibizumab) : pour le traitement de la rétinopathie du prématuré.
- **Mayzent®** (siponimod) : pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

- **Mepsevii®** (vestronidase alfa) : pour le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII.
- **Nerlynx®** (nélatinib) : pour le traitement adjuvant prolongé des patients adultes ayant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.
- **Polivy®** (polatuzumab vedotin) : en association à la bendamustine et au rituximab, pour le traitement des patients adultes ayant un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **Relenza®** (zanamivir) : pour le traitement préventif et curatif de la grippe chez l'adulte et l'enfant (≥ 5 ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.
- **Remsima®** (infiximab) : en présentation sous-cutanée chez les patients naïfs de méthotrexate et des autres DMARD.
- **Spherox®** 10-70 sphéroïdes/cm² (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice) : pour la réparation des lésions symptomatiques cartilagineuses du genou (stade III et IV de la classification de l'International Cartilage Repair Society) de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte.
- **Stresam®** (étifoxine) : pour le traitement des manifestations psycho-somatiques de l'anxiété.
- **Tamiflu®** (oseltamivir) : pour le traitement de la grippe et en traitement préventif en dehors d'une situation de pandémie grippale avérée ou potentielle.
- **Trecondi®** (tréosulfan) : en association avec la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes.
- **Vitrakvi®** (larotrectinib) : dans les situations pédiatriques autres que le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement

avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute et chez l'adulte, dans l'ensemble des tumeurs solides avancées de l'adulte ayant une fusion du gène NTRK (y compris les tumeurs primitives du SNC) et dans les situations pour lesquelles une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère.

- **Xogel®** adulte et enfant (lidocaïne/cétrimide) : pour l'anesthésie locale de la muqueuse buccale.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Duaklir Genuair®** (bromure d'acéclidinium/fumarate de formotérol dihydraté) : a désormais un SMR modéré (SMR insuffisant auparavant) pour le traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- **Eklira Genuair®** (bromure d'acéclidinium) : a désormais un SMR important (SMR insuffisant auparavant) pour le traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- **Mavenclad®** (cladribine) : a dorénavant un SMR faible (SMR auparavant insuffisant) chez les adultes pour le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).
- **Tamiflu®** (oseltamivir) : a désormais un SMR faible pour le traitement préventif uniquement en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle.
- **Xalkori®** (crizotinib) : a dorénavant un SMR faible (SMR modéré auparavant) pour le traitement en 2^{ème} ligne et plus des patients adultes atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules avancé avec un réarrangement ROS1.



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



Suivez-nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais également sur Twitter @reseau_crpv

ISSN : 2610-4512

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

Rédacteurs AP. Jonville-Béra, C. Lengellé, F. Beau-Salinas, A. Maurier, MS Agier (CRPV Tours)

Relecteurs : MS Agier, F. Beau-Salinas, A. Maurier, AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Octobre 2020

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

Impression : Gibert Clary 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, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.