



Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr • Twitter : @CRPVCentreVdL ou @Reseau_CRPV



L'essentiel

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Une bien curieuse neutropénie.....	2
Vaccin Gardasil 9® : allongez les adolescents pour éviter la chute.....	2
Pemphigoïde bulleuse : pensez à l'étiologie médicamenteuse !.....	2

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Méthotrexate en prise chronique et risque de fibrose hépatique : quelles sont les preuves disponibles en 2023 ?.....	3
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Pendant la grossesse, les IRSNA (venlafaxine, duloxétine, milnacipran) majorent le risque de « troubles hypertensifs »	3
Allergie à la chlorhexidine.....	4
Les déclarations reçues via le portail des signalements sont-elles utilisables pour l'émission de signaux de pharmacovigilance ?	4
TDAH de l'adulte : les médicaments majorent t'ils le risque d'évènements cardiovasculaires ?	5

BREF

Ne plus utiliser les vasoconstricteurs per os (pseudoéphédrine) pour soulager les symptômes du rhume.....	5
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA.....	6
-----------------------------------------	---

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





Une bien curieuse neutropénie

Ce patient de 55 ans, atteint d'un lymphome B diffus à grande cellule en rémission complète depuis 6 mois est hospitalisé pour une décompensation d'insuffisance cardiaque. Une neutropénie isolée à 0.9 G/L est alors découverte, alors que la dernière NFS, 15 jours plus tôt, était normale. Son lymphome avait été pris en charge par 6 cures associant rituximab, cyclophosphamide, étoposide, vincristine et prednisolone, la dernière injection ayant eu lieu 3 mois auparavant. Il est traité depuis environ 12 mois Forxiga (dapagliflozine), valsartan, Aldactone (spironolactone) et bisoprolol. La neutropénie continue de s'aggraver 5 jours plus tard avec nadir à 0.2 G/L, avant de régresser après l'administration de filgrastim, sans récidiver malgré la poursuite de tous les médicaments. Les principales étiologies infectieuses (EBV, CMV, VIH, VHA, VHB, VHC, SARS-CoV-2) et carencielles (folates, vitamine B12) ayant été écartées, la question est posée du rôle des médicaments dans la survenue de cette neutropénie.

L'absence de récurrence de la neutropénie malgré la poursuite de tous les médicaments conduit à évoquer le rôle de la chimiothérapie stoppée 3 mois plus tôt même si, habituellement, les neutropénies/agranulocytoses secondaires aux chimiothérapies surviennent 7 jours à 1 mois (nadir) après l'injection et les PNN se normalisent entre 2 semaines et 1 mois après la dernière administration. Cependant, avec le rituximab, des neutropénies tardives caractérisées par un délai de survenue allant de 38 jours à 6 mois après la dernière injection et persistant entre 5 et 77 jours sont rapportées. L'incidence serait d'au moins 10% des patients exposés. Le mécanisme serait en lien avec un blocage de la maturation des PNN et/ou leur dégradation secondaire à la reconstitution de sous-population lymphocytaire B. L'administration de G-CSF permet habituellement une ascension des PNN en quelques jours. Devant une neutropénie inexpliquée, il convient donc de rechercher un antécédent d'exposition au rituximab, même si la dernière injection peut sembler lointaine.

Grant, et al. 2011. "Neutropenia Associated with Rituximab Therapy." Current Opinion in Hematology 18 (1): 49-54. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283414edf>;

Wolach, et al. 2010. "Late-Onset Neutropenia after Rituximab Treatment: Case Series and Comprehensive Review of the Literature." Medicine 89 (5): 308-18. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181f2caef>.

Vaccin Gardasil 9® : allongez les adolescents pour éviter la chute

Alors qu'il était en pleine conversation assis face à son médecin et ne se plaignait d'aucune douleur ni d'inconfort, un jeune adolescent qui venait d'être vacciné par une 1ère dose de Garsadil-9® (vaccin anti-HPV) a perdu connaissance brutalement provoquant une chute de sa chaise. Le malaise a été de courte durée et il a rapidement repris connaissance. A l'examen clinique, il ne présentait aucune manifestation évocatrice d'anaphylaxie (pas d'éruption cutanée ni de prurit, pas de modification tensionnelle, pas de bronchospasme), ni de malaise vagal. Alors que la campagne de vaccination contre le HPV est en cours dans les collèges, ce cas est l'occasion de rappeler l'existence de malaises à type de syncope vasovagale rapportés avec les vaccins anti-HPV. Ces pertes de connaissance à l'emporte-pièce sont décrites comme brèves, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques, de réversion oculaire et de mydriase, avec une récupération très rapide de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes. Elles peuvent parfois conduire à une chute avec traumatisme,

ce qui conduit à recommander de garder le patient allongé ou assis sous surveillance pendant 15 minutes après l'injection. Cet effet indésirable particulier n'est pas d'origine allergique et se distingue des réactions « psychogènes » à type de malaise vagal souvent accompagnés de prodromes (pâleur, mouches volantes,...) faisant suite à l'injection et quelques fois secondaire à une douleur importante ressentie lors de l'injection. Cet effet rare a été identifié dès les premiers mois de commercialisation de ces vaccins, notamment aux USA et en France. Une étude épidémiologique a confirmé le rôle du vaccin avec un risque de « syncope » le jour de la vaccination multiplié par 9 (OR 8.9 [5.4-14.7]) lors de la 1ère dose et par 4 (OR 3.9[1.6-9.4]) pour la seconde par rapport à une période post-vaccination (2). Il convient de noter que la majorité des adolescents font ce type de malaise après la 1ère injection, et que dans les petites séries rapportées il n'y a pas eu de récurrence lors de la seconde. Ainsi, en l'absence de signe évocateur d'une anaphylaxie, la poursuite de la vaccination est possible. Enfin, comme le rappelle l'ANSM, le meilleur moyen d'éviter les conséquences d'une chute malencontreuse est d'allonger le patient lors de la vaccination et pendant les 15 minutes qui suivent.

*Gardasil – Vaccin contre le papillomavirus humain
Bilan de suivi national de pharmacovigilance n°3 du 18/02/2014.*

*Disponible sur <https://archive.ansm.sante.fr/>
Klein NP, et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females. Arch Pediatr Adolesc Med. 1 déc 2012;166(12):1140.
Crawford NW, et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. Med J Aust. janv 2011;194(1):16-8.*

Pemphigoïde bulleuse : pensez à l'étiologie médicamenteuse !

Cette patiente, âgée de 95 ans, est traitée depuis 3 ans par vildagliptine, zolpidem, amlodipine, nébivolol, pravastatine, furosemide, Kardegic, Levothyrox, insuline lente, sacubitril/valsartan et hydroxyzine lorsqu'elle développe une éruption bulleuse. La biopsie conduit alors au diagnostic de pemphigoïde bulleuse et des corticoïdes locaux sont appliqués sans grande efficacité. Neuf mois plus tard, alors que tous les médicaments sont poursuivis, elle est hospitalisée pour décompensation cardiaque et la vildagliptine est arrêtée. Progressivement, la régression de l'ensemble des lésions cutanées est constatée et les corticoïdes sont stoppés sans récurrence.

La pemphigoïde bulleuse est une dermatose bulleuse auto-immune qui affecte principalement les sujets âgés. Les caractéristiques cliniques typiques sont des vésicules étendues, souvent précédées et/ou associées à des lésions urticariennes ou eczémateuses prurigineuses. La pemphigoïde bulleuse est un effet indésirable désormais bien connu des inhibiteurs de DPP4, dont la vildagliptine. Une méta-analyse a montré que l'exposition à un inhibiteur de DPP4 était associée à un risque 3 fois plus élevé de développer une pemphigoïde bulleuse (OR 3.16 [2.57-3.89]). Le délai médian de survenue est de 9 mois (de 0.5-59 mois). Une étude cas/témoin nichée récente ayant pour objectif d'évaluer le risque de pemphigoïde bulleuse en fonction de la durée d'exposition au médicament a montré que ce risque était le plus élevé 1 à 2 ans après le début du traitement par inhibiteur de DPP4 même s'il restait statistiquement significatif jusqu'à 6 ans après le début du traitement. Plusieurs études évoquent un risque plus élevé de pemphigoïde bulleuse avec la vildagliptine comparativement à la sitagliptine et la linagliptine. Après l'arrêt de la gliptine, une rémission complète est observée en 4 mois (0.13-72) chez la majorité des patients. Enfin, même si la pemphigoïde associée aux gliptines partage les caractéristiques cliniques et histopathologiques de la pem-

phigoïde « classique », certains critères comme la présence d'un infiltrat d'éosinophiles moins important dans le derme supérieur des lésions péri-vésiculeuses semblent plus spécifique à l'atteinte médicamenteuse.

Kridin K, et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor associated bullous pemphigoid: a systematic review and metaanalysis. J Am Acad Dermatol 2018 ; 85:501-503
Kridin et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor (DPP4i) confers increased odds of bullous pemphigoid even years after drug initiation. Arch of Dermatol Research 2023 ; 315 : 33-39

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• B. Largeau • MS. Agier • AP. Jonville-Béra



Méthotrexate en prise chronique et risque de fibrose hépatique : quelles sont les preuves disponibles en 2023 ?

Malgré les récentes controverses, les données actuellement disponibles sont en faveur d'un risque de fibrose hépatique en cas d'exposition prolongée (classiquement >2 ans) au méthotrexate y compris à des posologies <25mg/semaine. Au-delà du rationnel physiopathologique sous-tendant l'hépatotoxicité chronique du méthotrexate, plusieurs études observationnelles ont rapporté la survenue de novo de fibrose sévère (avec biopsie hépatique pré-thérapeutique normale) chez des patients sans facteur de risque de développer de telles lésions (i.e., sans hépatite virale chronique, surpoids, diabète ni éthylisme) alors qu'ils étaient traités au long cours par méthotrexate pour un psoriasis. A partir des données historiques, le risque de fibrose hépatique attribuable au méthotrexate a néanmoins été surestimé en raison de l'absence de biopsie hépatique pré-thérapeutique dans la majorité des publications, et surtout du fait de l'absence d'identification possible de pathologies de type NAFLD/NASH, particulièrement prévalentes dans les indications du méthotrexate, car cette entité et son risque d'évolution vers la fibrose n'a été réellement documenté que dans les années 2000. Quoi qu'il en soit, chez les patients avec une fibrose hépatique histologiquement prouvée lors d'un traitement par méthotrexate et ayant eu une nouvelle biopsie en moyenne 14 mois plus tard, la fibrose hépatique est peu sévère et semble présenter un caractère peu agressif. Il existe par ailleurs une certaine discordance entre l'élévation des biomarqueurs hépatiques et la présence de fibrose chez les patients atteints de psoriasis traités par méthotrexate. En considérant l'ensemble des patients traités par méthotrexate pour des indications rhumatologiques ou dermatologiques, deux méta-analyses et une étude prospective récente n'ont pas retrouvé d'association significative entre dose cumulée de méthotrexate et risque de fibrose hépatique, à l'inverse du diabète, du surpoids, de l'éthylisme chronique et des hépatopathies chroniques qui pourraient augmenter le risque inhérent à ces comorbidités chez les patients traités au long cours par méthotrexate. Dans ce sens, un effet durée-dépendant (et donc en lien avec la dose cumulée) a pu être observé uniquement chez les patients avec facteurs de risques de stéatose hépatique, suggérant que, sur un foie sain, les mécanismes de réparation cellulaire sont la plupart du temps suffisants pour ne pas conduire à un effet profibrosant du méthotrexate en cas de traitement prolongé. Ainsi, il a été rapporté un cas de fibrose hépatique attribuée au méthotrexate avec résolution quasi ad integrum des lésions hépatiques 5 ans après son arrêt chez un patient de 56 ans sans consommation éthylique abusive. Les données s'accroissent pour considérer que l'hépatotoxicité chronique du méthotrexate s'exercerait surtout de par son effet aggravant sur la fibrose hépatique générée par les comorbidités des patients (surpoids, obésité, hépatopathies chroniques). Dans un essai randomisé contrôlé chez des patients avec une coronaropathie

associée à un diabète de type 2 ou un syndrome métabolique et traités par méthotrexate ≤20 mg/semaine contre placebo, il a été démontré un sur-risque significatif de cirrhose (0.2% (5/2391) vs 0% (0/2395) après un suivi médian de 23 mois.

L'hépatotoxicité chronique du méthotrexate serait principalement en lien avec sa capacité à provoquer une stéatose macrovésiculaire pouvant être associée à un niveau variable de nécro-inflammation portale, de pléomorphisme nucléaire et de ballonnisation hépatocytaire. Dans tous les cas, ces lésions présentent les caractéristiques des stéatohépatopathies de la NASH ou induites par l'alcool, avec un niveau de fibrose péri-sinusoidale et d'inflammation qui sont généralement plus importants que celui de la stéatose.

Au total, malgré une littérature abondante, les données actuellement disponibles ne permettent pas de quantifier le risque de fibrose hépatique secondaire au méthotrexate à posologie ≤25 mg/semaine. Ainsi un traitement chronique par méthotrexate à faible dose favoriserait le développement d'une fibrose hépatique uniquement en présence d'autres facteurs de risques (surpoids, obésité, alcool, hépatopathies chroniques) et il est classiquement admis qu'en l'absence de ces comorbidités, le risque de fibrose hépatique attribuable au seul traitement par méthotrexate est probablement faible.

Di Martino V et al . 2022. "Busting the Myth of Methotrexate Chronic Hepatotoxicity." Nature Reviews. Rheumatology, December. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00883-4>.

El Hage, et al. 2022. "Complete Recovery of Complicated Methotrexate-Induced Liver Cirrhosis in a Patient with Psoriasis: A Case Report." Transplant Immunology 70 (February): 101492. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101492>.

Rosenberg P. et al 2007. "Psoriasis Patients with Diabetes Type 2 Are at High Risk of Developing Liver Fibrosis during Methotrexate Treatment." Journal of Hepatology 46 (6): 1111-18. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.01.024>.

Solomon D. et al . 2020. "Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial." Annals of Internal Medicine 172 (6): 369-80. <https://doi.org/10.7326/M19-3369>.

Pendant la grossesse, les IRSNA (venlafaxine, duloxétine, milnacipran) majorent le risque de « troubles hypertensifs »

A la différence des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dits « sélectifs » (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), c'est-à-dire la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran, ont, comme leur nom l'indique, un effet noradrénergique. Cet effet explique que leur utilisation soit associée à une élévation dose-/concentration-dépendante de la pression artérielle (PA). Ainsi, pour ces médicaments une surveillance de la PA est préconisée (en début de traitement et après toute augmentation de posologie), et toute HTA préexistante doit être contrôlée avant de débiter le traitement. Enfin, la prudence est de mise chez les patients ayant une pathologie pouvant être aggravée par une élévation de PA. Il était donc légitime d'évaluer si les IRSNA majo-

raient le risque de troubles hypertensifs (HTA, prééclampsie, éclampsie) pendant la grossesse. Les auteurs de cette étude ont comparé le risque de troubles hypertensifs de la grossesse comprenant l'HTA, l'éclampsie et la pré-éclampsie, chez des femmes enceintes traitées par un IRSNA, à celui de femmes traitées par un ISRS et de femmes non traitées. Ils ont utilisé les données de la base EFEMERIS, base de données française régionale qui chaîne les prescriptions médicamenteuses chez les femmes enceintes aux données sur l'issue de leur grossesse. L'exposition a été définie comme l'existence d'au moins une prescription d'ISRS ou d'IRSNA durant le 1^{er} trimestre et la survenue de troubles hypertensifs a été définie à partir de plusieurs codes diagnostic validés. Enfin, l'analyse multivariée a pris en compte de nombreux facteurs dont l'âge, la parité, les grossesses multiples, le diabète gestationnel, le nombre d'hospitalisation pour dépression, la co-prescription d'anxiolytiques, et l'indication.

Sur les 156 133 grossesses incluses dans EFEMERIS, 143 391 respectaient les critères d'éligibilité, dont 210 femmes traitées par un IRSNA (0.1%), 1 316 par un ISRS (0.9%) et 141 865 (98.9%) non traitées. Les ISRS les plus prescrits étaient l'escitalopram (32%), la paroxétine (28%), la fluoxétine (14%), le citalopram (13%), la sertraline (12%) et la fluvoxamine (0.2%). Au cours du suivi de grossesse, 20 des 210 femmes traitées par IRSNA (9.5%) ont développé un trouble hypertensif, contre 72 des 1 316 femmes traitées par ISRS (5.5%), et 6 224 des 141 865 des femmes non traitées (4.4%). Ainsi, le risque de survenue de troubles hypertensifs était significativement augmenté chez les femmes enceintes traitées par IRSNA par rapport à celles traitées par ISRS (OR : 2.3 [1.3-4.2]) et par rapport aux femmes non traitées (OR : 1.9 [1.1-3.2]). Ceci conduit à recommander, chez la femme enceinte ou en en âge de procréer, de privilégier la prescription d'un ISRS par rapport à celle d'un IRSNA. En cas de grossesse chez une femme déjà traitée par IRSNA, une surveillance attentive de la PA est nécessaire et en cas d'élévation de la PA ou de facteur de risque de pré-éclampsie, l'IRSNA devra être substitué par un ISRS. Il convient par ailleurs de rappeler que la composante sérotoninergique de ces antidépresseurs, augmente le risque d'hémorragie du post-partum, cet effet semblant par ailleurs, également plus marqué avec les IRSNA.

Benevent J, et al. Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy in Women Treated With Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Comparative Study Using the EFEMERIS Database. J Clin Psychiatry. 2023 Jul 10;84(4):22

Allergie à la chlorhexidine

La chlorhexidine est un biguanide antiseptique à activité bactéricide qui peut être à l'origine d'une allergie immédiate ou retardée. L'allergie immédiate va de l'urticaire localisée peu sévère à l'anaphylaxie, effets qui surviennent le plus souvent en périopératoire. En fonction de la voie d'administration la réaction peut survenir de manière décalée, n'évoquant pas d'emblée un lien chronologique avec l'utilisation de chlorhexidine. En cas d'anaphylaxie sévère les patients ont souvent un antécédent de réaction à type d'urticaire localisé (IgE médié) après utilisation de chlorhexidine. L'allergie retardée (type IV) est une dermatite de contact, ou un asthme professionnel.

La principale utilisation de la chlorhexidine est la préparation cutanée (avant intervention chirurgicale, geste interventionnel ou invasif), mais en tant que principe actif ou comme excipient, elle entre également dans la composition de nombreuses spécialités (bains de bouche, solution pour pulvérisations buccale, comprimé à sucer, collyre, gel de contact avant exploration en urologie, crème vaginale, solution nasale ou buccale indiquées dans traitement des rhinites et rhinopharyngites, pansements imprégnés pour cathéters centraux ou pour soins dentaires,...). Enfin elle est utilisée comme conservateur de cosmétiques, si-

tuation où elle n'a, semble-t-il, jamais provoqué de réaction allergique mais qui pourrait favoriser une sensibilisation.

Tous les produits contenant la chlorhexidine sont susceptibles d'être en cause dans la survenue d'une allergie mais il semble que les réactions immédiates soient en majorité attribuées au gel urétral à base de chlorhexidine (exposition via les muqueuses) et aux cathéters veineux centraux imprégné de chlorhexidine ; les cas sont plus rares avec les bains de bouche ou les solutions pour pulvérisation buccale. Cependant quelle que soit la voie d'administration, ces réactions immédiates peuvent être graves voire fatales. L'application sur un épiderme lésé ou sur les muqueuses augmente le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Enfin, le risque de sensibilisation augmente en cas d'exposition répétée et probablement aussi en cas d'exposition à des concentrations plus élevées.

*La lettre d'information pharmacovigilance de Bretagne Rennes-Brest numéro 2
avril mai juin 2019.*

Les déclarations reçues via le portail des signalements sont-elles utilisables pour l'émission de signaux de pharmacovigilance ?

La mission principale des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est d'identifier, au sein des déclarations de pharmacovigilance qui leurs sont transmises, les effets indésirables médicamenteux (EIM) qui, par leur nouveauté (car non encore listés dans le RCP) ou leur gravité, peuvent conduire à transmettre un signal à l'ANSM. Ainsi, ce n'est pas tant la quantité, c'est-à-dire le nombre de cas déclarés aux CRPV qui est importante, mais leur qualité. En effet, un signal ne peut être validé par les autorités, que s'il repose sur un ou plusieurs cas très bien documentés. Pour ce faire, les déclarations d'EIM (que le lien avec le médicament soit confirmé ou seulement suspecté par le clinicien) doivent contenir les informations cliniques suffisantes pour que le pharmacologue clinicien puisse attribuer l'effet au médicament : caractéristiques et antécédents du patient, histoire médicale avec délai de survenue des symptômes, données cliniques, diagnostics différentiels éliminés, résultats des examens complémentaires et évolution. Car le raisonnement du pharmacologue clinicien est avant tout un raisonnement médical et scientifique, qui prend en compte le type de pathologie (dont dépend le délai de survenue de l'effet), les caractéristiques du médicament (ex : mécanisme d'action, interaction potentielle, pharmacocinétique) et les diagnostics différentiels écartés. Malheureusement, le portail de signalements du Ministère n'encourage pas les cliniciens à fournir une observation clinique détaillée. L'objectif de cette étude était de comparer rétrospectivement la documentation clinique initiale des cas de myocardites déclarés aux CRPV avec les vaccins à ARNm contre la COVID-19 via le portail, à la documentation clinique finale, telle que saisie dans la Base Nationale de Pharmacovigilance par le CRPV destinataire. Ainsi, 43 cas de myocardite en lien avec un vaccin à ARNm déclarés via le portail de signalement ont été inclus. Ces cas avaient été déclarés par un professionnel de santé (81 %), le plus souvent libéral (63%). Selon des critères prédéfinis, seuls 6 (14%) ont été considérés comme « bien documentés », 31 (72%) « Insuffisamment documentés » et 6 (14%) « non documentés ». Dans 12% des cas, seuls les symptômes étaient décrits et le diagnostic final ne figurait pas dans la déclaration. Ainsi, le CRPV a été contraint de documenter le cas en collectant des informations complémentaires auprès du professionnel déclarant dans 74% des cas, permettant ainsi d'améliorer la qualité du signalement afin qu'il soit utilisable. In fine, après documentation par le CRPV, 21 cas (49%) ont pu être classés en myocardite « confirmée » (selon classification de Brighton) et 16 cas (37%) en myocardite

« probable » alors que 27% d'entre eux étaient initialement insuffisamment documentés. Ceci démontre que, contrairement aux préconisations du rapport « Grall », l'interconnexion directe du portail de signalements avec la base nationale de pharmacovigilance ne permet pas de gain de temps, ni d'économie de personnel, y compris avec l'aide de l'intelligence artificielle, sauf à générer des cas mal documentés, donc inutilisables pour l'émission de signaux de sécurité. Les autres outils de déclaration (appel du clinicien au CRPV, fiche de déclaration en ligne,...) n'ont pas pu être évalués dans cette étude (en raison de la crise sanitaire), mais en constituant la principale source de déclarations avec un haut niveau de documentation, ils doivent rester le moyen de transmission privilégié des professionnels de santé.

A. Grandvuillemin, et al. Are clinical data from spontaneous pharmacovigilance reports transmitted via the Ministry of Health's web portal sufficient to generate a signal without further documentation? Therapies 2023, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.006>

TDAH de l'adulte : les médicaments majorent-ils le risque d'évènements cardiovasculaires ?

En France, le méthylphénidate est le seul médicament indiqué dans le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). S'agissant d'une amine sympathomimétique, il augmente la pression artérielle (des valeurs de plus de 10 mm Hg étant possibles y compris chez l'enfant et l'adolescent). Une méta-analyse d'études observationnelles n'a pas mis en évidence de majoration du risque d'évènements cardiovasculaires (EvCV) avec l'utilisation prolongée de médicaments pour le TDAH, mais la plupart des études incluses avaient une durée moyenne de suivi ne dépassant pas 2 ans. L'objectif de cette étude suédoise était d'évaluer si l'utilisation prolongée de médicaments pour le TDAH (méthylphénidate, amphétamine, dexamphétamine, lisdexamphétamine, atomoxétine, ou guanfacine) majorait le risque d'EvCV.

L'étude de type cas-témoins a inclus à partir des bases de données nationales (des patients hospitalisés et des médicaments délivrés), des patients de 6 à 64 ans avec un diagnostic incident de TDAH ou une délivrance de médicaments pour le TDAH entre 2007 et 2020. Les EvCV étudiées étaient les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, certaines dysrythmies, les maladies thromboemboliques veineuses et plusieurs patholo-

gies artérielles (athérosclérose, anévrisme, thrombose, maladies vasculaires périphériques). Chaque cas a été apparié à 5 témoins sans EvCV, prenant en compte l'âge, le sexe et la durée de suivi.

Parmi les 278 027 patients avec un TDAH, 10 388 patients ont développé un EvCV (âge médian 34 ans et 59% hommes) et ont été appariés à 51 672 patients sans EvCV. La durée médiane de suivi était de 4 ans [2-7]. L'analyse montre qu'une durée cumulée plus longue d'utilisation de ces médicaments est associée à un risque accru de EvCV par rapport à la non-utilisation (0 à ≤1 an : aOR, 0,99 [0,93-1,06] ; 1 à ≤2 ans : aOR, 1,09 [1,01-1,18] ; 2 à ≤3 ans : aOR, 1,15 [1,05-1,25] ; 3 à ≤5 ans : aOR, 1,27 [1,17-1,39] ; et >5 ans : aOR, 1,23 [1,12-1,36]). En particulier, l'utilisation prolongée majore le risque d'hypertension (3 à ≤5 ans : aOR, 1,72 [1,51-1,97] et >5 ans : aOR, 1,80 [1,55-2,08]) et de maladies artérielles (3 à ≤5 ans : aOR, 1,65 [1,11-2,45] et >5 ans : aOR, 1,49 [0,96-2,32]). Au cours des 14 années de suivi, chaque année d'utilisation était associée à une augmentation de 4% du risque de EvCV (aOR, 1,04 [1,03-1,05]), l'augmentation du risque étant plus importante au cours des 3 premières années d'utilisation (aOR, 1,08 [1,04-1,11]). Les résultats étaient similaires entre les moins et les plus de 25 ans.

Pour mémoire, selon le RCP du méthylphénidate, « les patients doivent être systématiquement interrogés quant à leurs antécédents (y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Par ailleurs, en cas de palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexplicée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque, un examen cardiaque par un spécialiste doit être rapidement réalisé et l'état cardiovasculaire doit être surveillé soigneusement. La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois. Enfin, le méthylphénidate doit être arrêté chez les patients sous traitement présentant des enregistrements répétés de tachycardie, d'arythmie ou de tension artérielle systolique élevée (>95^{ème} percentile) et une consultation cardiologique doit être envisagée ».

Le Zhang, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases. JAMA Psychiatry 2023. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4294

EN BREF

• AP. Jonville-Béra



Ne plus utiliser les vasoconstricteurs per os (pseudoéphédrine) pour soulager les symptômes du rhume

L'utilisation de médicaments vasoconstricteurs (pseudoéphédrine) destinés à soulager les symptômes du rhume (Actifed Rhume®, Dolirhume®, Humex Rhume®, Rhinadvil Rhume®,...) est associée à la survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, et plus récemment de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS). Ces complications sont possibles, quelles que soient la dose et la durée du traitement. Ces médicaments étant disponibles dans de nombreux autres pays européens, l'ANSM a demandé leur réévaluation au niveau européen.

Début décembre, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne

des médicaments (EMA) a publié ses conclusions, pour le moins étonnantes ! Il conclut qu'« avec un diagnostic et un traitement rapides, les symptômes du PRES et du RCVS disparaissent généralement » et recommande que « les médicaments contenant de la pseudoéphédrine ne soient pas utilisés chez les patients souffrant d'hypertension artérielle sévère ou non contrôlée ou d'insuffisance rénale ». Le PRAC recommande également « un arrêt immédiat de ces médicaments et une prise en charge du patient en cas de survenue de symptômes de PRES ou de RCVS, tels que des maux de tête sévères d'apparition soudaine, des nausées, des vomissements, une confusion, des convulsions et des troubles visuels » et précise que les monographies des produits concernés seront mises à jour

afin d'inclure ces recommandations et qu'une communication à destination des professionnels de santé sera mise en place ! Ainsi, face à un risque cardio- et cérébro-vasculaire attendu, car en lien avec les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine par voie systémique, nos autorités européennes n'ont manifestement pas pris en compte la gravité des effets indésirables auxquels les patients sont inutilement exposés pour soulager un symptôme bénin et se contentent de recommander l'ajout de nouvelles contre-indications et mises en garde dans les notices et RCP de ces médicaments.

Considérant que les recommandations du PRAC étaient insuffisantes et ne permettaient pas de réduire le risque d'effets indésirables possiblement graves pour les patients, l'ANSM a exprimé un avis divergent lors du vote des conclusions du comité en raison de l'absence de bénéfice médical de ces spécialités. L'ANSM a indiqué que, malgré les mesures de réduction de risque déjà existantes en France, des complications cardio- et cérébro-vasculaires persistaient y compris chez des

patients sans antécédent ni facteur de risque.

De plus, la gravité de ces accidents et la persistance des cas, associées au caractère non indispensable de ces vasoconstricteurs (Actifed Rhume®, Dolirhume®, Humex Rhume®, Rhinadvil Rhume®,...) ont conduit l'ANSM, mais également le Collège de la médecine générale, le Conseil national professionnel d'ORL, ainsi que l'Ordre national des pharmaciens et les syndicats de pharmaciens d'officine à renouveler leur recommandation, déjà exprimée en octobre 2023, de ne pas utiliser les formes orales des médicaments vasoconstricteurs pour soulager les symptômes du rhume, une rhinopharyngite bénigne d'origine virale qui guérit spontanément en 7 à 10 jours.

Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) va examiner dans les prochains mois la recommandation formulée par le PRAC afin de statuer sur le nouveau rapport bénéfice/risque de ces médicaments. Il transmettra son avis à la Commission européenne pour décision.

<https://ansm.sante.fr/actualites/en-cas-de-rhume-evitez-les-medicaments-vasoconstricteurs-par-voie-orale>

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

• F. Beau-Salinas • AP. Jonville-Béra



ANSM - Août 2023

Valproate et dérivés : risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les trois mois précédant la conception

Le valproate et ses dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépakimide®, Micropakine® et génériques) exposent à un risque élevé de malformations congénitales et de troubles du neurodéveloppement chez les enfants lorsque leur mère est traitée pendant la grossesse.

Une étude récente suggère également une augmentation du risque de troubles du neurodéveloppement, comme des troubles du spectre autistique, chez les enfants de père traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception (risque de 5,6 à 6,3 %, versus 2,5 et 3,6 % pour les enfants nés de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam). Pour rappel, le risque de troubles neurodéveloppementaux est de l'ordre de 30 à 40 % après une exposition maternelle au valproate.

L'ANSM précise que cette étude a des limites qui ne permettent pas de tirer des conclusions définitives à ce stade et que des analyses complémentaires sont demandées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Elle recommande, dans l'attente des conclusions de l'EMA, pour les hommes ou adolescents traités par valproate ou dérivés :

- De les informer de ce risque potentiel et de discuter avec eux des alternatives thérapeutiques en cas de désir de conception, de leurs interrogations pour leurs enfants exposés déjà conçus ou nés, de la possibilité de les orienter vers les plateformes de coordination et d'orientation (PCO) en cas d'interrogations sur d'éventuels troubles du développement de leur enfant
- De leur signaler de ne pas arrêter d'eux-mêmes le traitement et des risques encourus en cas d'arrêt
- De discuter des mesures contraceptives adaptées
- De l'importance de signaler qu'ils sont traités par valproate

ou dérivés en cas de don de sperme

- De leur remettre le feuillet d'information sur ce sujet

<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/03/20230803-information-patients-valproate-et-derivees.pdf>

Célocurine 50 mg/ml (suxaméthonium) : risque d'erreur médicamenteuse grave

En accord avec l'ANSM, NEURAXPHARM France informe que pour 5 lots de CELOCURINE 50 mg/ml, solution injectable, la mention « 100 mg – 2 ml » ne figure pas sur les étiquettes des ampoules (conditionnement primaire), ce qui entraîne un risque d'erreur médicamenteuse grave, pouvant être à l'origine d'un surdosage prolongeant ainsi la curarisation. Cette mention figure bien sur la boîte du médicament. Les lots concernés sont : H091, H092, H093, H094 et H095. Pour ces 5 lots :

- toutes les ampoules sont des ampoules de 2 ml et contiennent 100 mg de chlorure de suxaméthonium ;
- la quantité totale de chlorure de suxaméthonium présente dans chaque ampoule n'a pas été modifiée.

Dans l'attente de la mise à disposition de nouveaux lots comportant un étiquetage correct, avec la mention « 100 mg - 2 mL », NEURAXPHARM France met à la disposition des PUI, via son site dépositaire, une contre-étiquette comportant la mention adéquate, afin que cette étiquette soit apposée sur chaque ampoule concernée par la pharmacie avant utilisation du médicament. Pour ces 5 lots, des contre-étiquettes seront transmises en nombre équivalent au nombre d'ampoules de CELOCURINE livrées.

Kétamine : atteintes hépatiques et uro-néphrologiques graves (y compris en cas d'utilisation non médicale)

Les spécialités à base de kétamine sont indiquées comme agent anesthésique, seules ou en association avec d'autres anesthésiques. Pour le hors-AMM, la recommandation de la HAS est limitée au traitement de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte.

Des données récentes montrent :

- une augmentation du nombre d'atteintes hépatobiliaires (à type de cholestase ou cholangite) et d'atteintes rénales et urologiques (cystite non infectieuse, cystite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hydronéphrose), le plus souvent graves, après utilisation prolongée ou répétée de kétamine,
- une augmentation globale du recours à la kétamine hors-AMM, fréquemment dans le cadre d'utilisations prolongées, principalement dans les douleurs chroniques dont la fibromyalgie.
- la remontée croissante de cas de dépendance liés à l'utilisation prolongée ou répétée, de cas d'abus ou de mésusage de la kétamine

Suite à ces signalements, l'ANSM rappelle :

- de respecter les posologies préconisées et de limiter l'exposition dans le temps;
- en cas de prise répétée ou prolongée :
 - de surveiller la fonction hépatique de façon rapprochée (bilan hépatique complet transaminases, GGT, PAL et bilirubine)
 - de surveiller la fonction rénale et la cytologie urinaire de façon rapprochée, la survenue d'une hématurie devant conduire à rechercher une atteinte du tractus urinaire
- en cas d'atteinte hépatobiliaire, rénale ou urologique non expliquée par une autre étiologie, penser à évoquer un usage répété de kétamine y compris dans un cadre non médical (festif, chemsex).

Ketamine-induced cholangiopathy in ARDS patients. Intensive Care Med 47, 1173-1174 (2021) ; Repeated or Continuous Medically Supervised Ketamine Administration Associated with Hepatobiliary Adverse Events: A Retrospective Case Series. Drug Saf 44, 1365-1374 (2021) ; Toxicity patterns associated with chronic ketamine exposure. Toxicol Anal Clin; 35:113-23 (2023) ANSM - Avril 2023

ANSM - Septembre 2023

Lamotrigine (Lamictal® et génériques) : Rappel du bon usage pour limiter le risque d'éruption grave

La lamotrigine (Lamictal® et génériques) est indiquée dans certaines formes d'épilepsie (enfants, adultes et adolescents) et de troubles bipolaires (adultes).

Il existe un risque d'éruption cutanée au cours du traitement, rarement grave mais pouvant être fatal à type de syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell ou de DRESS syndrome, survenant généralement dans les 2 premiers mois de traitement. Le risque d'éruption est majoré par des posologies initiales de lamotrigine élevées (dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée) et par l'association au valproate (qui entraîne un doublement de la demi-vie d'élimination de la lamotrigine).

L'ANSM rappelle les principales recommandations permettant de réduire ce risque, plusieurs cas d'éruption cutanée grave ayant été récemment rapportés.

1) Respecter l'augmentation progressive de posologie :

-> En monothérapie: respecter la titration nécessaire pendant les premières semaines de traitement (cf. RCP de la spécialité de lamotrigine),

-> En association à l'acide valproïque ou ses dérivés (valproïde, divalproate) : titration très prudente, avec une posologie initiale réduite de moitié, soit:

- Adultes et les adolescents à partir de 13 ans : posologie initiale d'1 cp de 25 mg 1 jour/2 pendant 2 semaines puis 25 mg/jour pendant 2 semaines, puis augmentation par paliers de 25 à 50 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à la posologie d'entretien.
- Enfants et adolescents de 2 à 12 ans : 0,15 mg/kg/jour pendant 2 semaines puis 0,3 mg/kg/jour pendant 2 semaines, puis posologie augmentée par paliers de 0,3 mg/kg/ jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à la posologie d'entretien.

2) Conseiller au patient de consulter immédiatement en cas

d'éruption cutanée, d'érythème avec cloques et desquamation, de fièvre, de symptômes pseudogrippaux, d'œdème du visage, d'adénopathies, d'irritation de la bouche ou des yeux, de gorge douloureuse, d'ulcère de la bouche, de la gorge, du nez ou des organes génitaux, d'hématomes ou de saignements inattendus.

3) En cas d'éruption au cours du traitement, le patient (adulte ou enfant), doit être rapidement évalué et la lamotrigine doit être arrêtée immédiatement si son imputabilité est suspectée.

Chez les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une éruption cutanée, une évaluation spécialisée dermatologique et allergologique est recommandée et si le lien avec le médicament est confirmé la lamotrigine ne sera pas reprise.

Miansérine : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves chez les patients âgés

En 2018, une méta-analyse Cochrane a conclu que les 23 essais cliniques disponibles ne permettaient pas de justifier l'utilisation des antidépresseurs dans l'insomnie (très faible niveau de preuve d'efficacité et profil de risque non établi). En 2021, une enquête, visant à mesurer le bon usage des spécialités à base de miansérine, a été réalisée en France auprès d'établissements hospitaliers. Sur les 102 établissements ayant répondu, 11 % ont rapporté une utilisation de la miansérine dans les troubles du sommeil sans dépression associée. En accord avec l'ANSM, la firme rappelle que la miansérine :

- est indiquée chez les patients présentant des épisodes dépressifs majeurs et son utilisation dans les troubles du sommeil n'a pas été évaluée dans le cadre de son AMM
- expose à des risques d'effets indésirables potentiellement graves, **en particulier dans la population âgée de plus de 65 ans** dont notamment
 - l'agranulocytose : faire une NFS en cas de fièvre, d'angine ou d'autre signe d'infection,
 - somnolence, très fréquente et susceptible d'avoir des conséquences importantes
 - hépatite
 - convulsion
 - comportement de type suicidaire chez les patients dépressifs ou ayant des antécédents de comportement de type suicide.

Il est donc important de respecter l'indication de l'AMM, la posologie, les mises en garde et les contre-indications (dont l'atteinte hépatique sévère), en particulier chez les patients âgés.

5-Fluorouracile, capécitabine (Xeloda® et génériques) : dosage obligatoire de l'uracilémie avant traitement

Les fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) peuvent entraîner des toxicités sévères, dont certaines sont liées à un déficit d'activité, partiel (3 à 5 % des patients) ou total (0,01 à 0,5% des patients) en dihydropyridine déshydrogénase (DPD), principale enzyme impliquée dans le métabolisme du 5 FU.

Depuis avril 2019, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est obligatoire avant toute initiation d'un traitement par fluoropyrimidine. Ce résultat permet d'individualiser les patients ayant un déficit en DPD et donc, de diminuer la dose de 5FU voire de changer de traitement. Cependant, selon 3 études françaises récentes, le dosage de l'uracilémie ne serait pas systématiquement réalisé avant le début du traitement, et lorsque le prélèvement est réalisé, certains patients recevraient une première dose avant le résultat de l'uracilémie.

La Direction Générale de la Santé rappelle les recommandations en vigueur avant un traitement par 5-FU ou par capécitabine :

- Intégrer dans les protocoles de chimiothérapie avec une fluoropyrimidine la nécessité de doser l'uracilémie, impéra-

tivement avant la première cure, chez tous les patients dont le statut DPD n'est pas connu.

- Informer les patients que la prise de sang en vue de doser l'uracilémie, si elle est faite en ville, doit être réalisée rapidement afin que les résultats parviennent au clinicien au plus tard dans les 7 à 10 jours.
- Prendre en compte le résultat de l'uracilémie lors de la prescription, (avec une **adaptation de la posologie le cas échéant**) et inscrire systématiquement la mention « résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription. Cette mention est obligatoire pour le contrôle effectué par le pharmacien hospitalier ou d'officine, en vue de la dispensation.
- En cas d'uracilémie ≥ 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit complet en DPD) les fluoropyrimidines sont contre-indiquées. En cas d'absence d'alternative thérapeutique, elles ne peuvent être envisagées qu'à dose extrêmement réduite sous surveillance étroite.
- En cas d'uracilémie entre 16 et 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), adapter la posologie initiale en tenant compte du niveau d'uracilémie et des autres facteurs de risque de toxicité (protocole de traitement, âge, état général du patient,...). Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le 2^e cycle en fonction des effets indésirables du traitement et/ou du **suivi thérapeutique pharmacologique** (recommandé dès la 1^{ère} administration, en l'absence de données sur l'adaptation posologique chez les patients avec déficit en DPD).
- Informer l'équipe soignante de l'importance de vérifier la réalisation d'un dosage de l'uracilémie et la prise en compte du résultat par le prescripteur (mention sur l'ordonnance) avant la première administration de 5-FU ou de capécitabine, que ce soit en milieu hospitalier ou à domicile.

Ferrostrane* (férodétate de sodium) : risque d'erreur médicamenteuse chez les nourrissons de faible poids

Chez le nourrisson, Ferrostrane® est indiqué dans le traitement préventif de la carence martiale du prématuré, jumeau ou né de mère carencée, quand un apport alimentaire en fer suffisant ne peut être assuré et dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale.

L'ANSM attire l'attention sur les **risques de surdosage** et d'erreur médicamenteuse associés à ce produit, en particulier chez les nouveau-nés et nourrissons de faible poids. En effet, la pipette-doseuse fournie dans la boîte ne permet pas d'administrer la posologie adéquate aux plus petits : elle dispose de graduations de 0,5 en 0,5 mL, alors que dans certaines situations la posologie prescrite n'est pas un multiple de 0,5 mL (par exemple 0,3 mL, 0,7 mL ou 1,3 mL par jour). Par conséquent, la pipette-doseuse fournie dans la boîte doit être utilisée avec prudence dans ces situations. Une nouvelle présentation adaptée aux nourrissons est actuellement en cours de développement, avec notamment une pipette-doseuse aux graduations adaptées aux très petits volumes à administrer. Sa mise à disposition est prévue pour 2024.

Dans l'attente, la plus grande vigilance est requise :

- le volume (V) à administrer doit être clairement indiqué sur l'ordonnance (xx mL/jour)
- si le volume ne peut pas être prélevé avec la pipette fournie dans la boîte, il convient que le pharmacien d'officine et/ou le prescripteur sensibilisent les parents sur les risques de sur/sous dosage et la meilleure façon de prélever le bon volume de médicament.

Pour mémoire, l'intoxication aiguë au fer est potentiellement grave. La symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent san-

glantes qui peuvent s'accompagner d'un état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique, coma souvent convulsif. A distance des sténoses digestives sont possibles.

		5-8 kg (2-6 mois)	8-12 kg (6-30 mois)
PREVENTIF 2 mois ou plus	Né à terme 1-2 mg/kg/jour	0,7 - 2,5 mL/jour	1,0 - 3,5 mL/jour
	Né avant terme et faible poids à la naissance (< 2,5 kg) 2-4 mg/kg/jour	0,3 - 1,5 mL/jour	
CURATIF 1 mois ou plus 3 mg/kg/jour		2 - 3,5 mL/jour	3,5 - 5 mL/jour

ANSM - Octobre 2023

Colchicine (Colchicine Opocalcium®, Colchimax®) en traitement de la goutte : diminution de la posologie initiale pour réduire le risque de surexposition

La colchicine, médicament à marge thérapeutique étroite, expose à des effets graves en cas de surexposition, les premiers signes étant digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), suivis d'une défaillance multiviscérale pouvant être fatale (atteinte hématologique, respiratoire, cardiaque et neurologique).

En raison d'un nombre toujours important de surexpositions à la colchicine et en accord avec les sociétés savantes (EULAR et SFR)¹ la posologie utilisée en traitement de la goutte est diminuée, et un message d'alerte est désormais apposé sur les boîtes contenant ce médicament, conseillant de consulter rapidement un médecin en cas de diarrhée, nausées, vomissements.

Ainsi désormais, le nouveau schéma posologique dans la goutte est :

ACCES AIGU DE GOUTTE	
Jour 1 : Initier la colchicine le plus rapidement possible Dose de charge 1 mg Suivie d'une heure plus tard de 0,5 mg	A partir du jour 2 : 0,5 mg 2 à 3 fois par jour*

* en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

PROPHYLAXIE DES ACCES AIGUS DE GOUTTE CHEZ LE GOUTTEUX CHRONIQUE NOTAMMENT LORS DE L'INSTAURATION DU TRAITEMENT HYPO-URICEMIANTE :		
Patients sans insuffisance rénale et/ou hépatique	Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée.	En cas d'effet indésirable et d'insuffisance rénale modérée :
0,5 mg à 1 mg par jour*	Commencer à 0,5 mg par jour	Réduire la posologie à 0,5 mg 1 jour sur 2

* en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

En cas de diarrhées, nausées ou vomissements, signes de potentielle surexposition, la posologie doit être réduite ou le traitement être arrêté.

Pour rappel :

- Chez les patients âgés, en prophylaxie, une diminution de posologie doit être envisagée (cf supra insuffisance hépatique et/ou rénale légère à modérée).
- Respecter les contre-indications, en particulier :
 - Insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min)
 - Insuffisance hépatique sévère
- Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse en particulier l'association à un macrolide (sauf spiramycine) ou à la pristinamycine est contre-indiquée

(1) European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) et Société Française de Rhumatologie (SFR)

Arrêt de commercialisation de Soludactone* (canrenoate de K)

En raison de contraintes au niveau de la chaîne d'approvisionnement, Pfizer ne commercialisera plus Soludactone (100 mg et 200 mg), lyophilisat et solution pour usage parentéral.

Pour assurer la continuité de la prise en charge des patients avec une spécialité injectable, l'ANSM a autorisé l'importation de la spécialité Aldactone canrenoate 200mg / 10ml (ampoule de 10 ml) initialement destinée au marché allemand. Cette spécialité peut être commandée par les hôpitaux à compter du 1^{er} novembre 2023.

Cependant, le volume et les concentrations sont différents: Soludactone 200 mg* (200 mg par flacon à 100 mg/ml) ; Soludactone 100 mg* (100 mg par flacon à 50 mg/ml) ; Aldactone canrenoate* (200 mg par flacon à 20 mg/ml).

Carbamazépine et grossesse : projet de modification des conditions de prescription et de délivrance

Pour rappel, la carbamazépine est indiquée dans le traitement de l'épilepsie, des troubles de l'humeur et dans certains types de douleurs. Selon les recommandations européennes et nationales, ce médicament ne figure plus dans les traitements recommandés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

La carbamazépine est associée à un risque élevé de malformations majeures (multiplié par 3 par rapport à des enfants non exposés à un antiépileptique). Les malformations peuvent être notamment une anomalie du tube neural, de la face (fente labiale ou labio-palatine), du crâne, du cœur, hypospadias et des doigts. De plus, une nouvelle analyse des données publiée suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux.

Néanmoins, les données issues du système national de santé montrent la persistance d'un nombre important de grossesses exposées (274 femmes enceintes exposées sur l'année 2022). L'ANSM souhaite donc modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) pour les filles, adolescentes, femmes en âge d'avoir des enfants et femmes enceintes en proposant de mettre en place une attestation annuelle d'information partagée. Ce projet vise à limiter l'exposition à ce médicament pendant la grossesse, en raison des risques malformatifs pour l'enfant à naître. L'attestation d'information partagée serait cosignée annuellement par le prescripteur et la patiente, et la présentation au pharmacien conditionnerait la dispensation du médicament.

Dans ce contexte, l'ANSM rappelle aux professionnels de santé l'importance de prendre en compte ces risques lors de toute prescription et dispensation chez une femme en âge de procréer ainsi qu'en cas de grossesse.

Prodilantin® (fosphénytoïne) : ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 5 ans

Prodilantin® 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique) est une prodrogue de la phénytoïne sodique indiquée chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus, dans l'état de mal épileptique de type tonico-clonique, la prévention et le traitement des crises convulsives post intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien et comme substitution à la phénytoïne orale.

L'utilisation de Prodilantin® chez des enfants de moins de 5 ans peut les exposer à des risques d'erreur de posologie qui peuvent conduire à un surdosage dont les risques associés, notamment les risques cardiaques graves, peuvent impacter le pronostic vital.

L'ANSM rappelle que :

- seul Dilantin® 250 mg/5 ml (phénytoïne sodique) peut être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans
- les posologies de Prodilantin® 75 mg/ml et Dilantin® 250 mg/5 ml ne sont pas équivalentes

Afin de réduire le risque d'erreur médicamenteuse et d'améliorer la lisibilité, l'étiquetage des conditionnements des spécialités Prodilantin® et Dilantin® sera modifié prochainement.

Esters éthyliques d'acides Oméga-3 (Omacor® et génériques) : risque dose-dépendant de fibrillation auriculaire

Les esters éthyliques d'acides Oméga-3 (Omacor® et génériques) sont indiqués pour réduire les taux de triglycérides, lorsque la réponse à un régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques s'est avérée insuffisante.

Le comité de pharmacovigilance de l'EMA a évalué les données de plusieurs revues systématiques et méta-analyses* et a conclu à un risque accru dose-dépendant de survenue de fibrillation auriculaire chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, par rapport au placebo. Le risque observé s'est avéré plus élevé avec une dose de 4g/jour.

En accord avec l'EMA et l'ANSM les laboratoires informent que :

- en cas de fibrillation auriculaire, le traitement doit être définitivement arrêté.
- les patients doivent être systématiquement informés de consulter un médecin en cas de symptômes pouvant évoquer une fibrillation auriculaire (sensations de vertige, asthénie, palpitations, dyspnée...)
- le risque de fibrillation auriculaire va être ajouté au RCP, comme effet indésirable fréquent.

* Lombardi M, Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 : risque accru de FA [IRR 1,37 (1,22-1,54), p<0,001]

- Gencer B, Circulation 2021 : risque accru de FA (HR 1,25 (1,07-1,46), p = 0,013) ;

- Yan J, Eur J of Prev Cardiology 2022 : risque accru de FA (RR 1,32, (1,11-1,58) ; p = 0,002).



ISSN : 2610-4512

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

Rédacteurs AP. Jonville-Béra, EM. Thillard, F. Beau-Salinas, C. Simon, A. Maurier, MS Agier, B. Largeau, C. Hleihel-Pou (CRPV Tours)

Relecteurs : AP. Jonville-Béra, B. Largeau (CRPV Tours)

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

Dépôt légal : décembre 2023

Bulletin en ligne : www.pharmacovigilance-tours.fr

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de l'Indre.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

• AP. Jonville-Béra

La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis mis en ligne entre le 01/03/2023 et le 30/06/2023 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	
II (importante)	SPIKEVAX (élasoméran / davesoméran / andusoméran)	Immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS.	
III (modérée)	ADTRALZA (tralokinumab)	Dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique chez les adolescents à partir de 12 ans	Le plan de gestion des risques identifie comme risque important potentiel le risque de cancer (et de conjonctivite)
	CAMZYOS (mavacamten)	Traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive chez les patients adultes avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA) persistants sous traitement de fond. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.	Effet potentiel délétère sur la fonction cardiaque (réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche) qui ne peut être exclu chez les sujets à risque (patients avec affection intercurrente grave telle qu'une infection ou une arythmie ou faisant l'objet d'une chirurgie cardiaque majeure) et absence de donnée sur la sécurité à long terme (>30 semaines).
	TIBSOVO (ivosidenib)	En association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard ».	Risque de syndrome de différenciation et nécessité d'une surveillance ECG en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT
	BEYFORTUS (nirsévimab)	Dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab , au cours de leur première saison de circulation du VRS.	Profil de sécurité acceptable marqué par des EI majoritairement légers ou modérés (éruption cutanée)
IV (mineure)	BEYFORTUS (nirsévimab)	Traitement des adultes et enfants âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.	Profil de sécurité acceptable marqué par des EI majoritairement légers ou modérés (éruption cutanée)
	EBVALLO (tabecléucel)	Dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (SAG) à partir de l'âge de 2 mois.	
	HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec)	Alternative au traitement conventionnel substitutif par concentrés de facteur IX dans la prise en charge des patients atteints d'une forme sévère à modérément sévère d'hémophilie B sans antécédents d'inhibiteurs de FIX.	Incertitudes sur la sécurité (risque potentiel de carcinome hépatocellulaire), en particulier à long terme ; surveillance régulière du bilan hépatique ; les patients en âge de procréer et leurs partenaires doivent utiliser une contraception pendant les 12 mois qui suivent l'administration.
	IMFINZI / TREMELI-MUMAB ASTRAZE-NECA (durvalumab / trémélimumab)	En association à une chimiothérapie à base de platine, dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.	Profil de sécurité marqué par un surcroît d'événements indésirables graves (44%), d'événements indésirables de grade 3 (66%), d'arrêt définitif du traitement pour EI (22%) et d'EI immuno-médiés (34 %)
	IMJUDO / IMFINZI (trémélimumab / durvalumab)	Traitement de première ligne des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résecable uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.	Profil de sécurité marqué principalement par un surcroît d'événements indésirables graves (40% vs 30 % dans le groupe sorafénib), notamment des effets graves immuno-médiés,
	OPDIVO (nivolumab)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue	Profil de sécurité semblant équivalent à celui observé avec la bi-chimiothérapie à base de sels de platine, malgré un surcroît d'EI d'origine immunologique

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
IV (mineure)	OPZELURA (ruxolitinib)	Traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.	Profil de sécurité marqué par des réactions au site d'application (acné, prurit) et incertitudes sur le risque carcinogène cutané compte tenu des données de sécurité limitées à 104 semaines.
	ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor)	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés d'un an à moins de 2 ans, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR	
V (absence)	BRUKINSA (zanubrutinib)	En monothérapie pour le traitement de adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20	Profil de sécurité marqué notamment par des neutropénies
	ULTOMIRIS (ravulizumab)	Traitement de la maladie du spectre de la neuromyérite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).	Majoration du risque d'infection à méningocoque donc vaccination associée contre Neisseria meningitidis de sérotype A, C, W, Y et B et antibioprofylaxie pour tous les patients
	ROCLANDA (latanoprost/ nétersudil)	Indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les adultes atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire et chez lesquels une monothérapie par prostaglandines ou nétersudil ne permet pas de réduire suffisamment la PIO.	
	LORAZEPAM XILMAC (lorazépam)	Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, comme prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic.	
	ENJAYMO (sutimlimab)	Traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl.	Risque d'infection (74% et grave 15%), hypersensibilité (41%), hypertension (23%), syndrome de Raynaud (18%); les thromboses font l'objet d'une surveillance particulière. Le PGR cite le risque d'infection méningococcique et de lupus érythémateux systémique
	KERENDIA (finérénone)	Traitement de la maladie rénale chronique stades 1 et 2 (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.	Risque d'hyperkaliémie accru si médicament hyperkaliémiant associé
	MAPAKNA LP (nifédipine)	Pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes présentant des contractions utérines douloureuses régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes; ayant un raccourcissement significatif du col clinique ou échographique; entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée; présentant un rythme cardiaque fœtal normal.	
	APEXXNAR (Vaccin pneumococcique polyosidique conju- gué (20-valent, adsorbé))	Dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par Streptococcus pneumoniae chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	
	VAXNEUVANCE (Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué 15-valent, adsorbé))	Dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par Streptococcus pneumoniae chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juillet 2023.	Profil de sécurité globalement similaire à Prevenar 13, en dehors d'une réactogénicité plus fréquente, avec une fréquence significativement plus élevée de certains effets indésirables locaux (notamment douleur et l'irritabilité).
	ROCTAVIAN (valoctogène roxaparovec)	Alternative au traitement conventionnel substitutif par concentrés de facteur VIII et à l'émicizumab pour la prophylaxie à long terme des saignements chez les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie A sans antécédents d'inhibiteurs de FVIII.	Incertitudes sur la sécurité, notamment sur le risque de cancer et thromboembolique, en particulier à long terme; surveillance régulière du bilan hépatique et dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire
	POMBILITI (cipaglucosidase alfa) / OPFOLDA (miglustat)	Ttraitement enzymatique substitutif à long terme en association avec miglustat dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif.	

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale	LUNSUMIO (mosunétuzumab)	En monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. ».	Proportion élevée d'événements indésirables de grade ≥ 3 (70%) et d'événements indésirables graves (47%).



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

Répond à toutes vos questions sur les médicaments

Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables

Est facile à joindre : 02 47 47 37 37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.

Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier (simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>



RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

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 aussi sur @Reseau_CRPV

#PharmacoQuiz sur Twitter : le rendez-vous hebdomadaire du réseau des CRPV pour réviser la pharmacologie de façon ludique !