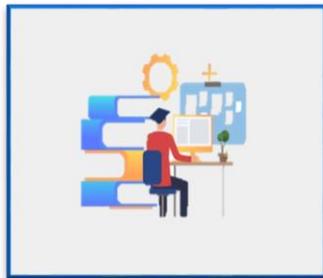


SOMMAIRE



LITTÉRATURE

Inhibiteurs de la pompe à protons et développement de l'insuffisance rénale chronique

Risque psoriasique lié aux inhibiteurs calciques



INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

Isotrétinoïne : renforcement de l'information sur les risques tératogènes et psychiatriques

Vénétoclax : syndrome de lyse tumorale chez les patients atteints de LLC

Prégabaline : conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage

Guide d'aide à la prescription, dispensation et administration des médicaments en pédiatrie

LES MÉDICAMENTS INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE Valentin Plessis - CRPV Caen

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont parmi les médicaments les plus prescrits au monde. Cependant, ils le sont souvent sur des périodes prolongées, ce qui amène à s'interroger à propos des effets à long terme de ces médicaments.

Les effets indésirables rénaux des IPP restent souvent méconnus des cliniciens. Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'incidence et les facteurs de risque de l'insuffisance rénale chronique (IRC) associée à la prise d'IPP au long cours¹. Dans l'exemple de l'étude Arora, les patients initialement insuffisants rénaux (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m²) ont été exclus. Les cas d'IRC apparus tout au long de l'étude ont ensuite été diagnostiqués et les données analysées rétrospectivement.

Parmi les 99 269 patients (âge moyen de 56,6 ans) répondant aux critères d'inclusion, un total de 22 734 étaient traités par IPP au cours de l'étude, dont 18 023 dans le groupe contrôle et 4711 parmi ceux ayant développé une IRC.

L'analyse des résultats a montré un risque statistiquement significatif de développer une IRC chez les patients traités par IPP au long cours : l'odd-ratio calculé estime ce risque augmenté de 10%. Des observations similaires ont pu être réalisées dans d'autres études, montrant une augmentation du risque d'IRC allant jusqu'à 45%.

Le mécanisme responsable de l'association entre la prise d'IPP au long cours et l'IRC n'est pas complètement élucidé. Il est cependant établi que les IPP sont à risque de causer des néphrites interstitielles, qui auraient un délai d'apparition compris entre 1 semaine et 9 mois (délai médian : 9,9 semaines)¹.

Souvent sous-diagnostiquées car fréquemment asymptomatiques ou aux symptômes non-spécifiques, elles pourraient expliquer à terme un risque accru d'IRC chez les patients. Il est estimé qu'entre 60 à 70% des patients ayant eu une néphrite interstitielle induite par IPP ne récupèrent pas complètement leur activité rénale de base, possiblement à cause d'une fibrose rénale irréversible. D'autres hypothèses explicatives sont à l'étude, comme des anomalies au niveau des lysosomes, une diminution de la régénération tubulaire, ou une augmentation du stress oxydatif².

Il est important que les effets indésirables rénaux des IPP au long cours soient mieux connus des cliniciens. Ces médicaments doivent bien sûr être utilisés à la plus faible posologie efficace sur la durée la plus courte possible, en particulier chez les patients avec des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou présentant une IRC.

¹The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review, Megan Jaynes and Avinash B. Kumar, *The Adv Drug Saf.* 2019; Published online 2018 Nov 19.

²Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease, Pradeep Arora, Anu Gupta, Mojgan Golzy, Nilang Patel, Randolph L. Carter Kabir Jalal, and James W. Lohr, *BMC Nephrol.* 2016; 17: 112, Published online 2016 Aug 3.

RISQUE PSORIASIQUE LIÉ AUX INHIBITEURS CALCIQUES Agathe Trenque - CRPV Caen

Les inhibiteurs calciques ou bloqueurs des canaux calciques (BCC) sont répartis en deux grands groupes : ceux à effets sélectifs vasculaires prédominants (dihydropyridines) et ceux ayant des effets vasculaires et cardiaques (non dihydropyridines). Ils sont indiqués dans le traitement de l'angor, de l'hypertension artérielle ou de certaines arythmies. Ils agissent au niveau des canaux calciques voltage-dépendants en freinant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes.

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse de cause multifactorielle, d'évolution chronique, qui atteint environ 2 % de la population. Elle peut altérer considérablement la qualité de vie.

Actuellement, les manifestations psoriasiques ne sont pas répertoriées dans le RCP des inhibiteurs calciques. Dans ce contexte, le CRPV de Reims a réalisé une analyse de disproportionnalité dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en incluant les cas rapportés entre 1985 et 2019 pour évaluer l'association entre l'exposition aux BCC et le risque de survenue de psoriasis.¹



Durant cette période, 94 cas « d'états psoriasiques » après introduction de BCC étaient enregistrés dont 34 (36%) étaient considérés comme graves. L'amlopiline était le plus souvent impliquée.

Cette étude² met en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition aux BCC et la survenue de psoriasis (ROR à 2,45 (IC 95 % 1,99-3,02)).

Le délai d'apparition était souvent inférieur à 2 ans (64% des cas) et l'évolution favorable après arrêt du médicament (71% des cas).

L'apparition de novo était principalement rapportée, mais les exacerbations de psoriasis concernaient tout de même 27 % des cas.

Une hypothèse est que les inhibiteurs calciques peuvent diffuser à l'épiderme et perturber le gradient calcique.

En effet il existe un gradient de calcium à travers l'épiderme qui joue un rôle crucial dans les processus de différenciation/prolifération et d'inflammation des kératinocytes. Dans la peau psoriasique, ce gradient est défectueux. Cela entraîne une altération de la différenciation des kératinocytes, leur prolifération importante et une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires.² Les canaux potentiels de récepteurs transitoires sont importants dans la formation du gradient calcique. Une expression réduite de ces canaux est observée dans les kératinocytes psoriasiques.³

Les médecins doivent être d'autant plus vigilants chez les patients prenant concomitamment des BCC et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) car cette association semblait renforcer le risque de développer un psoriasis dans cette étude (ROR à 2,14 ; IC 95% : 1,29-3,55)⁴.

¹AZZOUZ, Brahim, LAUGIER-CASTELLAN, Delphine, SANCHEZ-PENA, Paola, et al. Calcium channel blocker exposure and psoriasis risk: Pharmacovigilance investigation and literature data. *Therapies*, 2021, vol. 76, no 1,

²ELSHOLZ, Floriana, HARTENECK, Christian, MULLER, Walter, et al. Calcium—a central regulator of keratinocyte differentiation in health and disease. *European Journal of Dermatology*, 2014, vol. 24, no 6, p. 650-661.

³Denda M, Fujiwara S, Hibino T. Expression of voltage-gated calcium channel subunit α_{1C} in epidermal keratinocytes and effects of agonist and antagonists of the channel on skin barrier homeostasis. *Exp Dermatol* 2006;15(6):455—60. ⁴AZZOUZ, Brahim, MOREL, Aurore, KANAGARATNAM, Lukshe, et al. Psoriasis after exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors: French Pharmacovigilance data and review of the literature. *Drug safety*, 2019, vol. 42, no 12, p. 1507-1513.

ISOTRÉTINOÏNE : RENFORCEMENT DE L'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ SUR LES RISQUES TÉRATOGENES ET PSYCHIATRIQUES Hazel Richard - CRPV Caen

L'isotrétinoïne (ROACCUTANE® pour la forme topique, CURACNE® ACNETRAIT® CONTRACNE® PROCUTA® CURACNE® pour les formes orales) doit être prescrite uniquement dans les acnés sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Ils ne peuvent être prescrits qu'en dernière intention pour le traitement d'acnés sévères, uniquement en cas d'échec des traitements classiques (antibiothérapie et traitements locaux). Une cure de traitement dure habituellement de 9 à 12 mois. La plupart des patients n'ont besoin que d'une seule cure.



L'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse est une contre-indication absolue en raison du risque très élevé de malformations graves (plus de 30%) chez les embryons exposés telles que des anomalies du cerveau, du visage ou du cœur. Malgré les mesures mises en place, le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne n'a pas diminué depuis 2010 (environ 175 grossesses chaque année).

Rappel

L'utilisation de l'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer doit respecter les conditions suivantes :

- ✿ la mise en place d'une contraception au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
- ✿ la réalisation de tests de grossesse avant l'initiation du traitement, puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis 1 mois après l'arrêt du traitement (délai de 7 jours maximum entre la prescription et la délivrance pour les femmes en âge d'avoir des enfants).
- ✿ la prise de connaissance par la patiente du risque tératogène de l'isotrétinoïne et la signature de l'accord de soin par la patiente (ET représentant légal si mineur)
- ✿ la remise en main propre de la brochure d'information destinée aux patient(e)s, du courrier de liaison et de la carte patiente.
- ✿ une prescription et délivrance limitée à 30 jours et conditionnée par la présentation de la carte patiente, la mise en place d'une contraception et la négativité du test de grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse ou si la patiente pense être enceinte, le traitement doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

ISOTRÉTINOÏNE : RENFORCEMENT DE L'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ SUR LES RISQUES TÉRATOGENES ET PSYCHIATRIQUES Hazel Richard - CRPV Caen

Par ailleurs, des cas d'anxiété ou de changements de l'humeur, de dépression, ou d'aggravation d'une dépression incluant des tentatives de suicide, sont rapportés chez des patients traités par Isotrétinoïne.



En raison des troubles psychiatriques rapportés lors de l'utilisation de ces médicaments, il convient de s'assurer de l'état psychologique du patient à l'initiation du traitement et tout au long de son traitement et après son arrêt si nécessaire. En cas de modification de l'humeur, il est important de réévaluer la balance bénéfique/risque du traitement. L'échelle ADRS peut être utilisée comme outil de discussion avec vos patients.

Nouvelles recommandations concernant l'initiation du traitement et le suivi

Afin de renforcer la réduction des risques liés à la prise d'isotrétinoïne, l'ANSM a organisé en mars 2021 une audition publique permettant de formuler de premières recommandations qui visent à renforcer l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques notamment tératogène et psychiatrique liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

S'appuyant sur l'avis de ce comité, l'ANSM recommande :

- de prévoir deux consultations avant toute initiation de traitement (une consultation d'information, suivie d'une consultation de prescription), afin de laisser un temps de réflexion au patient avant toute initiation de traitement ;
- en cas de contraception orale, (oestro-progestative ou progestative), de prescrire une contraception d'urgence et des préservatifs de façon systématique ;
- d'assurer un suivi médical mensuel de tous les patients, y compris les hommes, afin d'assurer une meilleure surveillance des risques liés au traitement.



En 2021, l'ANSM lance une campagne d'information pour sensibiliser les femmes et leur entourage au bon usage des médicaments pendant la grossesse avec une adresse dédiée : www.medicamentsetgrossesse.fr

VENCLYXTO (VÉNÉTOCLAX) – RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE m. Lecler - CRPV Rouen

Le Venclyxto® est une chimiothérapie orale utilisée dans la prise en charge des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), indiqué en monothérapie ou en association au rituximab pour la LLC précédemment traitée ou bien en association avec l'obinutuzumab pour la LLC non précédemment traitée.

Le Venclyxto® est un antinéoplasique, il inhibe de manière sélective la protéine BCL-2 (B-cell lymphoma 2) restaurant ainsi la mort cellulaire programmée (apoptose) des cellules cancéreuses.

Qu'est-ce que le syndrome de lyse tumorale (SLT) ?

Le SLT est une urgence métabolique en cancérologie. Il correspond à un ensemble d'anomalies métaboliques dues à une réduction rapide de la charge tumorale. En effet, la lyse brutale des cellules cancéreuses entraîne une libération de leurs composants en quantité qui dépasse les capacités d'excrétion rénale.¹

Cela peut se traduire par des effets cliniquement toxiques notamment une insuffisance rénale, des arythmies cardiaques, des convulsions. Des cas d'issue fatale ont été rapportés.

Comment prévenir le SLT ?

Pour minimiser le risque de SLT chez les patients atteints de LLC^{3/4}, les prescripteurs doivent :

- Evaluer les facteurs spécifiques au patient : comorbidités, fonction rénale altérée, volume tumoral, splénomégalie avant la 1ère dose de Venclyxto®
- Hydrater et administrer les agents hypo-uricémiants en prophylaxie à tous les patients
- Remettre à chaque patient la carte Patient²
- Surveiller les paramètres biochimiques sanguins et catégoriser la charge tumorale
- Suivre les adaptations posologiques et les actions recommandées en cas de modifications des paramètres biochimiques sanguins ou de symptômes évocateurs d'un SLT lié au vénétoclax

Le site internet de l'Omedit Normandie élabore des fiches de bon usage des anticancéreux oraux, la fiche du Venclyxto destinée aux professionnels de santé est disponible en cliquant sur ce lien : [fiches de bon usage des chimiothérapies orales Omédit Normandie](#)

¹ Omedit-centre Syndrome de lyse tumorale : urgence métabolique en cancérologie

² Une carte patient est en cours d'élaboration par l'ANSM et sera distribuée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang. Cette carte informera sur l'importance de l'hydratation sur les symptômes du SLT qui doivent inciter le patient à consulter immédiatement un médecin.

³ Recommandations actualisées concernant le SLT chez les patients atteints de LLC

⁴ Vidal-Venclyxto et risque de lyse tumorale : des mesures de protection renforcées pour tous les patients



PRÉGABALINE : CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE POUR LIMITER LE MÉSUSAGE m. Heraudeau, P. Denis - CRPV Caen

Commercialisée en 2004, la Prégabaline est un anti-épileptique qui a vu s'étendre son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006, notamment pour le traitement des douleurs neuropathiques et des troubles anxieux généralisés. Cet élargissement des indications de la Prégabaline a entraîné une augmentation de sa prescription au cours des dernières années. Ainsi, l'Assurance Maladie, qui remboursait 3,2 millions de boîtes de Prégabaline en 2010 en rembourse désormais 5,9 millions en 2019 en France.

Mésusage Parallèlement à l'augmentation des indications de la Prégabaline, a également été observée une augmentation importante de son mésusage par les centres d'addictovigilance (CEIP-A). En effet, les dernières enquêtes montrent une augmentation des cas d'addiction et d'abus de la Prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés, notamment pour usage détourné – défonce/euphorie dans un contexte de polyconsommation de substances psychoactives, anxiolytiques, antalgiques, hypnotiques. Dans la moitié des cas, la Prégabaline est obtenue de façon illégale pour ce mésusage – ordonnance falsifiée, nomadisme ou deal/achat de rue. Celle-ci apparaît même impliquée dans des décès liés à l'usage de drogues, toujours en association avec d'autres substances.

 En 2019, elle devient alors la première substance faisant l'objet d'ordonnance falsifiée et comme le premier produit ayant entraîné une dépendance chez des usagers de drogues.

Les principales complications liées au mésusage de la Prégabaline sont un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion. Par ailleurs, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont également été rapportés chez des patients traités par Prégabaline et Opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central. Elle pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entrainerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes.

Dans le but de limiter ce mésusage et les risques associés, la durée de prescription des médicaments à base de Prégabaline (Lyrica® et génériques) est limitée à 6 mois et nécessite une ordonnance sécurisée. Cette mesure est entrée en vigueur le 24 mai 2021. L'ordonnance ne peut être renouvelée en pharmacie que 5 fois sur mention du prescripteur, permettant une délivrance de 6 mois de traitement maximum. Si nécessaire, une nouvelle visite médicale est à prévoir tous les 6 mois.

Rappel aux professionnels de santé

- La posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement pour éviter un syndrome de sevrage,
- La prégabaline doit être délivrée dans les plus petits conditionnements possibles, "adaptés à la prescription",
- Toute prescription concomitante de Prégabaline avec des opioïdes doit être effectuée avec précaution,
- Chez les patients présentant un risque de mésusage, un report vers la gabapentine (Neurontin® et génériques), un autre gabapentinoïde, doit être surveillé et signalé le cas échéant à votre CEIP-A (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance). Les effets indésirables liés à une utilisation classique de gabapentinoïdes doivent toujours être déclarés au CRPV – Centre Régional de PharmacoVigilance.

GUIDE D'AIDE À LA PRESCRIPTION, DISPENSATION ET ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS EN PÉDIATRIE m Lecler – CRPV Rouen

Ce guide a été élaboré par l'Omedit Normandie, il s'agit d'un outil pratique contenant la plupart des médicaments fréquemment consommés dans la classe d'âge pédiatrique (0-17 ans inclus).

Au total, environ 200 molécules réparties en 16 classes pharmacologiques sont présentes dans ce guide.

Cet outil rassemble des informations extraites des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), des recommandations des agences de santé et des données de la littérature.

Pour chaque médicament de la liste, les informations sont réparties en plusieurs colonnes comprenant : le nom de spécialité, la présentation galénique, le statut de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), la posologie, les modalités d'administration (médicament écrasable ou non, possibilité d'ouvrir les gélules ou non et le type de dispositif d'administration).



Vous pouvez télécharger le guide en cliquant sur le lien suivant : [Guide pédiatrique Omedit Normandie](#)





Testez vos connaissances sur Twitter avec le PharmacoQuiz du réseau français des CRPV



@Reseau_CRPV



La Pharmacovigilance en chantant Take&Tell

COMMENT POSER UNE QUESTION OU DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE ?



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

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !

Vos questions et signalements d'effets indésirables sont indispensables pour identifier de nouveaux risques et prendre rapidement les mesures nécessaires pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché

COMMENT S'INSCRIRE À LA LISTE DE DIFFUSION DES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ?



En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.

Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

VOS CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE DE NORMANDIE



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

ROUEN

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
Tél : 02 32 88 90 79
Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>

[@CRPV Rouen](#)

CAEN



CRPV
— NORMANDIE CAEN —

Tour Côte de Nacre – Niveau 3,
Service de Pharmacologie – CHU de Caen
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001
14033 Caen Cedex 9
Tél : 02 31 06 46 72
Fax : 02 31 06 46 73

Mel : pharmacovigilance@chu-caen.fr

Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>

[@PharmacoC](#)

