

Viginews

CAS CLINIQUE

*Toxidermies sévères
sous lamotrigine.*

2

POPULATION À RISQUE

*Collyres mydriatiques
chez l'enfant : importance
du respect des conditions
d'utilisation pour éviter
des effets indésirables graves.*

4

REVUE DE LA LITTÉRATURE

*Comment un traitement
par pholcodine
peut-il entraîner un choc
anaphylactique
aux curares ?*

5

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités ANSM

6

n°16
09.2023



Toxidermies sévères sous lamotrigine.

Cas Clinique

Adolescente de 15 ans présentant une épilepsie à type d'absence apparue 2 ans auparavant.

J0: majoration des crises (1 épisode/mois à 1/semaine), introduction d'un traitement par lamotrigine à doses progressives.

J16: lamotrigine à 125 mg/j – survenue d'une éruption maculeuse érythémateuse thoracique avec extension progressive sur le reste du corps et d'un prurit

J18: apparition d'une fièvre

Consultation médicale avec prescription de dexchlorphéniramine et d'ibuprofène

J31: consultation aux urgences – arrêt du traitement par lamotrigine

J34: consultation aux urgences avec tableau d'exanthème maculeux desquamatif, œdème du visage, polyadénopathies, hyperéosinophilie (1,29 G/L) et cytolysé hépatique à 5N. Pas de défaillance pulmonaire, cardiaque ni rénale. PCR EBV, CMV et HHV6 négatives

Biopsie cutanée de la région lombo-sacrée gauche montrant un aspect morphologique s'accordant avec une toxidermie, notamment un DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and systemic symptoms)

Score REGISCAR de probabilité prenant en compte des critères cliniques et biologiques pour aider au diagnostic de DRESS : 7 = DRESS certain⁽¹⁾

J35: traitement symptomatique par clobétasol et émoullissants permettant la disparition des adénopathies, diminution de l'œdème du visage et de l'érythrodermie. Diminution de la cytolysé.

J36: sortie d'hospitalisation

J46: disparition de l'hyperéosinophilie mais persistance d'une très discrète atteinte du bilan hépatique avec des ASAT à 46 UI/L, ALAT à 54 UI/L, gamma GT à 54 UI/L

J49: disparition de la fièvre, amélioration de l'asthénie, xérose cutanée impor-

tante, disparition de l'érythème, du prurit et de l'œdème. Desquamation en doigt de gant au niveau des mains et des pieds.

Début de la décroissance des corticoïdes locaux et poursuite du traitement émollient. Contrôle du bilan biologique.

Contre-indication définitive de la lamotrigine chez cette patiente.

Discussion

La lamotrigine (LTG) est indiquée en monothérapie ou en association dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Elle peut entraîner des effets indésirables cutanés pouvant être très sévères qui surviennent généralement dans les 8 premières semaines après l'instauration du traitement. Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des éruptions cutanées graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), aussi appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont également été rapportés⁽²⁾.

Le DRESS est un syndrome d'hypersensibilité induit par un médicament qui peut être difficile à diagnostiquer. Le DRESS peut souvent imiter les symptômes d'autres pathologies infectieuses cutanées et systémiques et apparaît classiquement 2 à 6 semaines après le début de l'exposition au médicament incriminé, mais peut apparaître jusqu'à 3 mois après le début du traitement. La présentation clinique du DRESS comprend l'apparition d'une éruption cutanée qui peut également être associée à un œdème facial, une lymphadénopathie, de la fièvre, une éosinophilie périphérique, une réactivation de HHV-6 ou HHV-7, des lymphocytes atypiques sur

le frottis périphérique et une atteinte d'organes internes⁽³⁾. Le tableau peut se compliquer d'une coagulation intra-vasculaire disséminée et d'une défaillance multiviscérale⁽²⁾. Selon Li et al, la mortalité peut atteindre 2 à 6 %⁽⁴⁾.

Le SSJ et la NET surviennent généralement 7 à 14 jours après le début de l'exposition aux médicaments et se caractérisent par un érythème cutané précoce, sombre et sensible, suivi d'un décollement et d'une desquamation de l'épiderme, de bulles et d'une desquamation de la muqueuse. La distinction entre le SSJ et la NET dépend du pourcentage de la surface corporelle totale touchée, le SSJ touchant jusqu'à 10 %, le chevauchement SSJ-NET touchant entre 10 et 30 %, et la NET touchant plus de 30 %. Le taux de mortalité des NET est plus élevé (30 à 35 %) que celui des SSJ (5 à 15 %)⁽³⁾.

Selon le RCP, chez les adultes recrutés dans les essais utilisant les recommandations posologiques actuelles de la LTG, l'incidence des éruptions cutanées graves est d'environ 1/500 patients épileptiques. Le SSJ représente environ la moitié des cas rapportés. Dans les essais cliniques chez les patients atteints de troubles bipolaires, l'incidence des éruptions cutanées graves est d'environ 1/1000⁽¹⁾.

Une analyse de disproportionnalité a été réalisée sur la base de données du système de notification des événements indésirables de la FDA (Food and Drug Administration) entre le 01/01/2004 et le 31/12/2021, afin d'établir un panorama des médicaments responsables de SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions). Parmi les 77 789 cas inclus, la lamotrigine était suspectée dans 6.2 % des cas. Il s'agissait du médicament le plus représenté en tant que seul suspect⁽⁴⁾.

Références :

1. Kardaun et al. Br J Dermatol 2007; 156: 575–612
2. Résumé des Caractéristiques du Produit – Base de données publique des médicaments- <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
3. Clark A et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions Associated With High-Dose Lamotrigine for Mood Disorders: A Case Series. Innov Pharm. 2022 Dec 12;13(2):10.24926/iip.v13i2.4541

4. Li D et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs: A real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database. Front Pharmacol. 2023 Apr 4;14:1117391.
5. ANSM – Lamotrigine : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier en début de traitement – 03 juillet 2023- <https://ansm.sante.fr/actualites/lamotrigine-attention-au-risque-deruption-cutanee-grave-en-particulier-au-debut-du-traitement>

6. ANSM - Thésaurus des interactions médicamenteuses – mise à jour le 15/09/2023- <https://ansm.sante.fr/documents/referencethesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
7. Egunola O et al. Retrospective review of paediatric case reports of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with lamotrigine from an international pharmacovigilance database. BMJ Paediatr Open. 2017 Aug 4;1(1):e000039.

Facteurs de risque de réactions cutanées graves sous lamotrigine

- **Risque plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.** Les données disponibles issues de nombreux essais cliniques suggèrent que l'incidence des éruptions ayant conduit à une hospitalisation chez des enfants sont de l'ordre de 1/300 à 1/100. Chez les enfants, l'aspect initial d'une éruption cutanée peut faire penser à une infection⁽¹⁾.
- **Risque fortement lié à des posologies initiales de LTG élevées et dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée.** En effet, il est nécessaire de respecter la titration pendant les 4 premières semaines de traitement afin de réduire le risque d'éruption cutanée grave lié à la LTG^(1,5).
- **Risque majoré lors de l'association avec le valproate de sodium.** Le valproate réduit le métabolisme de la LTG par inhibition de sa glucuronidation et augmente sa demi-vie d'un facteur 2

environ. Pour cette raison, l'association entre la LTG et le valproate est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance clinique étroite doit être mise en place avec un schéma posologique approprié (se référer au RCP)^(1,6).

Egunsola et al⁽⁷⁾ ont réalisé une étude rétrospective sur la base internationale de Pharmacovigilance (VigiBase) afin de caractériser les cas pédiatriques (≤ 17 ans) associant la LTG et le SSJ ou la NET et d'explorer si des facteurs de risque potentiels peuvent être identifiés. Les auteurs ont retrouvé 486 cas de SSJ/NET chez des patients pédiatriques traités par LTG. Dans 97 % des cas pour lesquels l'information était disponible, le délai de survenue de SSJ/NET était inférieur à 8 semaines après l'initiation de la LTG (médiane à 15 jours (IQR : 10-22 jours)). L'étude suggère que l'association avec le valproate augmente le risque de SSJ/NET chez les

patients pédiatriques traités par LTG. La proportion de rapports de SSJ/NET associés à la LTG et au valproate était significativement plus élevée que celle des effets indésirables médicamenteux non cutanés avec la même association (43 % contre 19 %, logOR : 1,60 (99 % CI : 1,33 à 1,84)). Cela est conforme à une étude menée chez des adultes, dans laquelle 74 % et 64 % des adultes ayant développé, respectivement, un SSJ ou une NET, avaient reçu un traitement par valproate associé à la LTG. Quinze décès soit 3.1 % ont été rapportés.

- **Risque augmenté chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions avec d'autres anti-épileptiques** étant donné que la fréquence d'éruptions cutanées non sévères après un traitement par la LTG a été environ trois fois plus élevée chez ces patients que chez ceux n'ayant pas de tels antécédents⁽¹⁾.

Tous les patients (adultes et enfants) qui développent une éruption cutanée doivent être rapidement évalués et la LTG doit être arrêtée immédiatement à moins que l'éruption ne soit clairement pas liée à la LTG, mais au début de l'éruption ceci est difficile à affirmer. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas apparue. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit alors être immédiatement examiné et la LTG interrompue si une autre étiologie ne peut être établie⁽¹⁾.

Il est recommandé de ne pas réintroduire la LTG chez les patients l'ayant interrompue pour atteinte cutanée, à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque.

En raison de la mortalité très élevée, la prise en charge des SCARs est un véritable défi. L'identification du médicament responsable et son arrêt le plus précocement possible permettent d'améliorer le pronostic pour les toxidermies les plus sévères⁽⁴⁾.

En juillet 2023, suite à la remontée de nouveaux cas graves de toxidermies sévères sous LTG par les centres régionaux de pharmacovigilance, l'ANSM a communiqué sur ce risque en rappelant les recommandations d'escalade de dose, la nécessité d'évaluer tous les patients présentant une éruption cutanée sous LTG, d'arrêter le médicament s'il est suspecté d'être à l'origine de cet effet et de ne pas le réintroduire⁽⁵⁾.

A noter que la LTG est désormais l'antiépileptique privilégié comme alternative à l'acide valproïque ou en relais de l'acide valproïque chez les femmes jeunes en âge de procréer et les enfants de sexe féminin. Son utilisation est donc en augmentation.

Message-clé

- **Le risque de toxidermie sévère est plus élevé au cours des 8 premières semaines de traitement par lamotrigine ; une surveillance accrue doit être réalisée au cours de cette période.**
- **L'escalade de dose recommandée par le RCP doit être respectée car le risque de toxidermie sévère**

est majoré en cas de dose initiale de lamotrigine élevée.

- **L'éventualité d'une réaction induite par la LTG chez les enfants développant des symptômes d'éruptions cutanées et de fièvre durant les 8 premières semaines de traitement doit être envisagée par les médecins.**
- **L'association avec le valproate est également un facteur de risque de survenue de toxidermie sévère avec la lamotrigine. En cas d'association des deux médicaments, une adaptation des doses de lamotrigine et une surveillance clinique accrue doivent être réalisées.**
- **La lamotrigine doit être arrêtée le plus précocement possible en cas de survenue de signe évocateur d'hypersensibilité afin d'éviter tout retard de prise en charge appropriée et diminuer le risque d'aggravation des symptômes.**
- **La lamotrigine ne doit pas être réintroduite chez les patients ayant présenté une toxidermie sévère associée à ce médicament.**

Collyres mydriatiques chez l'enfant : importance du respect des conditions d'utilisation pour éviter des effets indésirables graves

Les collyres mydriatiques servent à préparer l'œil à un examen ophtalmologique. Ils permettent de dilater la pupille (mydriase) avant la réalisation d'un fond d'œil et forcent la mise au repos de l'accommodation de l'œil (cycloplégie) pour mesurer la réfraction (« mise au point ») de l'œil.

En France, il existe 2 types de collyres mydriatiques : les collyres anticholinergiques avec l'atropine, le cyclopentolate (SKIACOL®) et le tropicamide (MYDRIATICUM®), et les collyres alpha-mimétiques de type 1 avec la phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®) (cf tableau).

Ces gouttes ophtalmiques peuvent passer dans la circulation sanguine et atteindre le système digestif, cardiovasculaire et/ou nerveux central, chez les enfants et en particulier les nouveau-nés, nourrissons et prématurés ou en cas de mauvaise administration.

Des effets indésirables graves, parfois mortels, associés à une mauvaise utilisation de ces collyres chez des enfants, ont été rapportés. Ils surviennent dans un délai de 20 à 30 minutes après l'administration et les symptômes sont transitoires, s'améliorent en 4 à 6 heures mais peuvent durer jusqu'à 12 à 24 heures.

L'enfant peut présenter des symptômes non graves tels qu'un érythème facial et une sécheresse buccale, mais aussi des signes cliniques plus graves, généralement

lorsque plusieurs collyres mydriatiques sont administrés successivement ou en cas de surdosage :

- Fièvre brutale et élevée (rarement sévère sauf en cas de surdosage) ;
- Changement dans le comportement de l'enfant : agitation, délire, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, et plus rarement, hallucinations ;
- Confusion, perte de mémoire pouvant se manifester chez l'enfant par des difficultés d'apprentissage ou des troubles de l'attention ;
- Céphalées, vertiges, troubles de l'équilibre, et plus rarement, convulsions ;
- Tachycardie avec les collyres anticholinergiques et vasoconstriction, HTA, bradycardie, désaturation, pause respiratoire avec la phényléphrine ;
- Troubles digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion chez le nouveau-né et le prématuré).

Pour éviter ces effets indésirables et prévenir le risque de surdosage (accidentel ou par administration répétée), il est indispensable de respecter :

- les indications en fonction de l'âge (cf tableau),
- les contre-indications et les précautions d'emploi (notamment en cas de syndrome de Down, de paralysie spastique ou de lésion cérébrale),
- les modalités d'administration du collyre (**appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 minutes après l'administration pour limiter le passage systémique**, essuyer l'excédent de collyre coulé sur la joue et surveiller l'enfant pendant 30 minutes après instillation)
- les posologies maximales dans l'intervalle de temps recommandé entre les administrations en prenant en compte le délai d'obtention de la mydriase avant toute éventuelle nouvelle administration.

Âge de l'enfant	Collyres anticholinergiques	Collyres alpha-mimétiques type 1
Avant 1 an	Atropine 0,3 % Tropicamide 0,5 %	Phényléphrine 2,5 % sous surveillance médicale
Entre 1 et 12 ans	Atropine 0,3 % et 0,5 % Cyclopentolate 0,5 % Tropicamide 0,5 %	Phényléphrine 2,5 % à usage limité
À partir de 12 ans	Atropine 1 % Cyclopentolate 0,5 % Tropicamide 0,5 %	Phényléphrine 5 % et 10 %

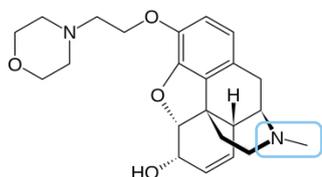
Collyres mydriatiques disponibles chez les enfants

Références :

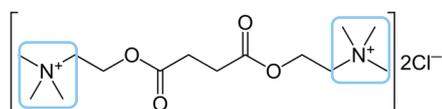
<https://ansm.sante.fr/actualites/comment-limiter-la-survenue-des-effets-indesirables-des-collyres-mydriatiques-chez-les-enfants>
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr/notre-journal-dinformation.html> (bulletin de mars- juillet 2023)

Comment un traitement par pholcodine peut-il entraîner un choc anaphylactique aux curares ?

Paul Michel Mertes et al. and ALPHO Study Group. Pholcodine exposure increases the risk of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the ALPHO case-control study. *Br J Anaesth.* 2023 Jul;131(1):150-158.



Pholcodine
(avec groupement ammonium)



Suxaméthonium (curare avec deux groupements ammonium quaternaire)

Les curares représentent l'une des principales causes d'anaphylaxie peropératoire. Il est classiquement admis qu'une exposition préalable aux curares est nécessaire pour induire une sensibilisation avant une réaction anaphylactique. Cependant, de nombreux patients ayant présenté une anaphylaxie lors d'une première exposition aux curares ont été identifiés, ceci a conduit à l'hypothèse d'une sensibilisation induite par une exposition environnementale préalable à d'autres composés, notamment les ammoniums quaternaires. Les groupements ammonium quaternaire (QA) des curares sont considérés comme les principaux allergènes. Entre 2005 et 2011, Florvaag et Johansson ont communiqué sur le rôle possible de la pholcodine, un opioïde antitussif contenant un groupe ammonium, comme facteur de risque important de sensibilisation aux curares. Ces observations ont conduit au retrait des médicaments contenant de la pholcodine du marché norvégien en mars 2007. Au cours des deux années suivant le retrait, il a été observé une diminution de la prévalence des IgE spécifiques (sIgE) reconnaissant la pholcodine et le suxaméthonium

(un des curares) dans la population générale. En 2011, l'Agence Européenne de Médicament (EMA) a ouvert une procédure d'arbitrage de réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pholcodine, qui s'est conclue par le maintien de la pholcodine sur le marché européen mais avec une demande d'étude cas-témoins pour explorer le risque d'anaphylaxie liée aux curares après exposition à la pholcodine, à l'origine de l'étude ALPHO (Anaphylaxie aux curares et exposition à la PHOLcodine).

L'étude ALPHO, promue par le CHRU de Nancy a impliqué les membres du Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactiques Peropératoires (GERAP). Cette étude cas-témoins multicentrique française a été conçue pour étudier la relation entre l'exposition à la pholcodine pendant l'année précédant une anesthésie générale (avec curare) et l'apparition d'une anaphylaxie liée à ce curare. L'exposition professionnelle aux ammoniums quaternaires était également étudiée. Ses objectifs secondaires portaient sur la valeur diagnostique des sIgEs anti QA et pholcodine pour la prédiction de l'anaphylaxie péri-opératoire. Les cas (patients avec une anaphylaxie au curare confirmée par des tests cutanés (prick-tests et intradermiques) conformément aux recommandations françaises et de l'EAACI*) étaient appariés à deux témoins (patients ayant subi une anesthésie générale avec curare, sans aucune réaction peropératoire). Les critères d'appariement étaient l'âge, le sexe, le type de curare, la zone géographique et la saison. L'exposition à la pholcodine était évaluée par un auto-questionnaire et l'historique médicamenteux auprès des pharmacies. Les valeurs diagnostiques sIgE anti-pholcodine et anti-QA étaient également évaluées.

Résultats : Entre 2014 et 2020, 167 cas confirmés d'anaphylaxie au curare ont été appariés à 334 témoins. Au total, 79 (47 %) des cas et 67 (20 %) des témoins ont signalé l'utilisation de pholcodine dans l'année précédant l'anesthésie ($p < 0,001$).

L'anaphylaxie au curare était significativement associée à la consommation de pholcodine (OR = 4,2 ; IC95% 2,3-7,0), ainsi qu'à l'exposition professionnelle aux QA (OR = 6,1 ; IC95% 2,7-13,6). Ainsi, en dehors de la pholcodine, d'autres facteurs environnementaux peuvent entraîner une sensibilisation aux curares. Les IgE spécifiques anti-pholcodine et anti-QA avaient une valeur prédictive négative élevée (99,9 %) mais une valeur prédictive positive très faible (< 3 %) pour identifier les réactions anaphylactiques liées aux curares.

→ **L'étude ALPHO confirme ainsi une association significative entre la consommation de pholcodine dans l'année précédente et la survenue d'une anaphylaxie liée à un curare. Cette association est également significative avec d'autres facteurs environnementaux, dont l'exposition professionnelle aux QA. Cette association reste à préciser.**
En décembre 2022, l'analyse de cette étude dans la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant de la pholcodine a abouti au retrait de ces médicaments de l'ensemble du marché européen, par l'EMA.

En pratique, en France tous les sirops concernés ont fait l'objet d'une suspension d'AMM avec retrait de lots dès le 8 septembre 2022 puis d'un retrait d'AMM le 05 avril 2023. Compte tenu du caractère non indispensable de ces sirops et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, il a été estimé que leur rapport bénéfice/risque est défavorable.

En cas d'anesthésie et/ou utilisation de curares, les professionnels de santé doivent s'enquérir de la consommation de pholcodine, même ancienne, par les patients.

Références :

<https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine>
<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-decembre-2022-28-novembre-1er-decembre>

*EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Actualités ANSM

Informations du 1^{er} avril au 28 juillet 2023

En cliquant sur le nom du médicament/ classe thérapeutique, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

Suivi de pharmacovigilance

→ **Progestatifs et méningiome : pas d'augmentation du risque avec les DIU au lévonorgestrel mais confirmation du risque pour 3 nouvelles substances (promégestone, médrogestone et médroxy-progestérone)**

Dans le cadre de la surveillance renforcée des progestatifs (incluant les stérilets hormonaux), EPI-PHARE a conduit une nouvelle étude pour évaluer le risque de méningiome intracrânien opéré lié à leur utilisation. L'étude a été menée chez plus de 18 000 femmes opérées d'un méningiome et plus de 90 000 femmes "témoins" entre 2009 et 2018. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Des études sur le diénogest (VISANNE® et génériques) sont envisagées.

Risque relatif de chirurgie du méningiome avec une utilisation de progestatifs >1 an, à posologie habituelle

Lévonorgestrel (DIU à 13.5 et 52mg)	Pas de surrisque
Progestérone (orale, vaginale, cutanée) - UTROGESTAN® et génériques	
Dydrogesterone - DUPHASTON®, CLIMASTON®	
Promégestone - SURGESTONE® (arrêt de commercialisation)	× 2.7
Médrogestone - COLPRONE®	× 4.1
Chlormadinone - LUTERAN® et génériques	× 5.5
Médroxy-progestérone - DEPO PROVERA®	× 5.6
Nomégestrol - LUTENYL® et génériques	× 7.5
Cyprotérone - ANDROCUR® et génériques	× 24.5

Dans ce contexte, une surveillance par imagerie cérébrale est recommandée à l'initiation, à 1 an, 5 ans après la 1^{ère} IRM puis tous les 2 ans lors d'un traitement par médrogestone et acétate de médroxyprogestérone. Pour l'acétate de médroxyprogestérone, il est rappelé qu'il doit être utilisé en 2^{ème} intention. Pour la médrogestone, sa prescription reste justifiée en 1^{ère} intention pour les saignements liés au fibrome, endométriose, et mastodynies sévères. Dans les autres indications, l'utilisation d'une alternative ou de progestatifs non associés à un surrisque est à privilégier.

Nouveaux risques médicamenteux identifiés

→ **CLOMID® (citrate de clomifène) : le traitement doit être arrêté en cas d'altération de la vision**

Le citrate de clomifène est utilisé dans les troubles de la fertilité chez la femme et permet de stimuler l'ovulation. Jusqu'à présent il était admis que les altérations visuelles associées au CLOMID® prenaient la forme de scotomes, d'une vision trouble ou encore de phosphènes. Le mécanisme à l'origine de ces troubles n'est pas connu, ce qui ne permet pas d'anticiper leur apparition. De nouveaux effets indésirables (EI) visuels de type perte totale et irréversible de la vision ont été mis en évidence dans de rares cas. Le traitement doit être interrompu en cas de sensation de dégradation de la vue ou d'une quelconque gêne visuelle inhabituelle. Aucun facteur de risque précis n'est identifié mais une durée d'utilisation et un dosage supérieurs aux recommandations ont été rapportés dans quelques cas.

→ **Inhibiteurs de Janus kinase (JAKi) et traitement des maladies inflammatoires chroniques : restrictions d'utilisation.**

Les inhibiteurs de JAKi (CIBINQO® (abrocitinib), JYSELECA® (filgotinib), OLUMIANT® (baricitinib), RINVOQ® (upadacitinib) et XELJANZ® (tofacitinib)), sont utilisés pour traiter différentes

maladies inflammatoires chroniques. A la suite d'une réévaluation européenne, des EI graves -troubles cardiovasculaires majeurs, thromboembolies veineuses, infections graves, cancers notamment des cancers cutanés, voire des décès- ont été rapportés. Pour réduire le risque d'EI, les inhibiteurs de JAKi ne doivent plus être utilisés, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique, chez les patients : âgés de 65 ans et plus, fumeurs ou qui ont longtemps fumé, ayant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne. Un examen dermatologique régulier est recommandé.

→ **Les enfants exposés à l'hydroxychloroquine pendant la grossesse de leur mère courent un risque plus élevé de malformation grave à la naissance**

En France, le PLAQUENIL® (hydroxychloroquine) est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux subaigu ou discoïde, dans le traitement d'appoint ou la prévention des rechutes des lupus systémiques ainsi que dans la prévention des lucites. Une étude américaine comparant 2045 grossesses exposées à 19 080 grossesses non exposées à l'hydroxychloroquine au 1^{er} trimestre a mis en évidence une augmentation du risque malformatif chez les enfants exposés, à partir d'une dose journalière supérieure ou égale à 400 mg (risque multiplié par 1,33 par rapport aux non-exposés). Il s'agit de malformations graves, sans qu'un type particulier de malformation ait été mis en évidence. Bien que l'étude ne semble pas montrer de risque pour les doses inférieures à 400mg, les données restent trop limitées à ce jour pour exclure ce risque. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de PLAQUENIL® sont en cours de mise à jour.

→ **GRAVETO® (pralsetinib) : Augmentation du risque de tuberculose et mesures de réduction du risque.**

Le pralsetinib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients

adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET. Dans des zones endémiques, des cas de tuberculose principalement extra-pulmonaire, ont été rapportés sous pralsetinib motivant la recherche d'une tuberculose active ou latente, avant de débiter le traitement. Chez les patients atteints, un traitement antimycobactérien doit être initié avant de le débiter. Le RCP et la notice de GRA-VETO® sont en cours de mise à jour.

→ **Valproate et exposition paternelle.**

Le valproate et ses dérivés sont indiqués dans l'épilepsie et les épisodes maniaques du trouble bipolaire. Les résultats d'une étude suggèrent une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois avant la conception. Ce risque varie entre 5,6 % et 6,3 % chez les enfants nés de père exposé au valproate contre 2,5 % et 3,6 % pour les enfants nés de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam. Pour rappel, ce risque est de l'ordre de 30 à 40 % après une exposition maternelle au valproate. Les limites de cette étude ne permettent pas à ce stade de conclure sur ce risque. Des données complémentaires ont été demandées aux laboratoires par l'EMA. Aucun arrêt spontané de ce traitement sans avis médical n'est indiqué.

Rappel du risque médicamenteux

→ **Topiramate modification des conditions de prescription et de délivrance aux femmes concernées.**

Le topiramate est indiqué dans l'épilepsie et la migraine. En raison des risques de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant à naître et des risques malformatifs, depuis le 2 mai 2023, la prescription de topiramate doit être réalisée annuellement par un neurologue ou un pédiatre, pour les filles, adolescentes, femmes en

âge de procréer et femmes enceintes. La patiente et le médecin doivent signer tous les ans un accord de soin, établissant que la patiente a bien été informée des risques du traitement pour son enfant à naître en cas de grossesse.

La dispensation en pharmacie ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance établie par un neurologue ou un pédiatre datant de moins d'un an et de l'accord de soins signé.

En cas de survenue d'une grossesse, la patiente est invitée à consulter en urgence le médecin spécialiste et, si elle est traitée pour une épilepsie, à ne pas interrompre son traitement. Une fiche d'aide à la dispensation listant les étapes à suivre est disponible.

→ **Finastéride 1 mg : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables**

Depuis le 28 avril 2023 sont mises sur le marché des boîtes de finastéride 1 mg comportant sur leur face principale un encadré rouge indiquant les EI pouvant survenir pendant et après le traitement (EI sexuel et/ou psychiatrique), accompagné d'un QR code qui renvoie au dossier thématique « Finastéride 1 mg et chute de cheveux ».

ATTENTION : ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels. Pour en savoir plus sur ces effets et leur déclaration, consultez la notice et flashez ce QR code



→ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves.**

Une recrudescence des infections invasives à streptocoques A, parfois fatale chez des adultes et des enfants traités par

AINS, sur prescription ou en automédication ± coprescription d'antibiotiques, a été de nouveau notée. Il est rappelé qu'en cas de douleur et/ou fièvre, notamment lors d'angine, infection dentaire ou de toux, le paracétamol est à privilégier.

→ **Traitement des varices : rappel des conduites à tenir pour réduire les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des sclérosants veineux.**

Des cas d'EI thromboemboliques veineux et des troubles du rythme cardiaque, parfois fatales continuent d'être rapportés avec les sclérosants veineux (AETOXISCEROL® et FIBROVEIN®), utilisés dans le traitement des varices. Afin de déterminer les mesures permettant de réduire davantage ces risques, une analyse est en cours par un groupe de travail pluridisciplinaire. Dans l'attente, il est rappelé les informations suivantes : informer les patients des risques graves afin qu'ils consultent en urgence en cas de survenue, respecter les volumes maximums par séance, contre-indication de AETOXISCEROL® (foramen ovale perméable, antécédents thromboemboliques, facteurs de risque de thrombose, artériopathie oblitérante, infection aiguë ou pathologie chronique non contrôlée).

Risque d'erreurs médicamenteuses

→ **Attention au risque d'erreur médicamenteuse avec la nouvelle pipette THERALENE® (alimémazine)**

Une pipette doseuse dorénavant graduée uniquement en milligramme (mg), et non plus en gouttes est mise sur le marché depuis fin mai 2023. Les graduations sont à 5mg, 10mg, 15mg, 20mg d'alimémazine. La mention « Attention pipette doseuse graduée en mg » est ajoutée sur les boîtes.



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV
Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier
Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

CRPV de Angers

Comité de rédaction :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV
Dr Laurence LAGARCE, Praticien hospitalier
Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier
Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier
Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste
Anaëlle DOLLO, Interne en pharmacie
Etienne NOYEZ, Étudiant en pharmacie

Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables

↓	↓
Vous exercez dans le 44 ou 85	Vous exercez dans le 49, 53 ou 72
CRPV NANTES	CRPV ANGERS
9 quai Moncoussu, 44 093 Nantes Cedex 1	4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09
Téléphone : 02 40 08 40 96	Téléphone : 02 41 35 45 54
Fax : 02 40 08 40 97	Fax : 02 41 35 55 02
Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr	Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr
Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr	Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr
Portail de signalement des événements indésirables : https://signalement.social-sante.gouv.fr/	Portail de signalement des événements indésirables : https://signalement.social-sante.gouv.fr/