

Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

ABONNEZ-VOUS

Nice : 05, 06 et 83

pharmacovigilance@chu-nice.fr

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

pharmacovigilance@ap-hm.fr

Et si C'était Le médicament ?

02 LE POINT SUR

- » L'utilisation de la colchicine en cardiologie : avancées et précautions

03 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Psoriasis d'origine médicamenteuse induit par lithium
- » Hypocalcémie suite à la prise d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) au long cours

05 VOS QUESTIONS AU CRPV

- » Evaluation du rapport bénéfices-risques des statines chez les patients âgés
- » Clopixol® et Herceptin® : la voie et le site d'administration ne sont pas toujours équivalents

08 NOUS AVONS LU POUR VOUS

- » Impact économique des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux en France : les résultats de l'étude IATROSTAT-ECO

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Milou-Daniel DRICI



incertitude politique et sociétale actuelle trouve naturellement son extension dans le domaine de la santé publique. La demande d'AMM du lecanemab (Leqembi®), anticorps monoclonal anti-substance amyloïde, indiqué dans les troubles cognitifs modérés de la maladie d'Alzheimer, a ainsi rencontré des fortunes diverses avant de recevoir une autorisation de mise sur le marché européenne il y a quelques semaines. L'autorisation a été refusée initialement, sur la base du fait que le risque d'hémorragies et d'œdèmes cérébraux associés au médicament, affublés de l'acronyme poétique d'ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities), n'était pas compensé par son efficacité relativement modeste. Néanmoins, le réexamen des données quelques mois plus tard a abouti à une décision inverse. Le bénéfice du Leqembi® en termes de ralentissement de la dégradation cognitive des patients fut alors considéré plus important que le risque de survenue d'ARIA, dans une population plus restreinte de patients, à condition qu'elle ne soit pas porteuse de deux copies du gène ApoE4.

Alors que l'autorisation de mise sur le marché du lecanemab a été accordée par les États-Unis, le Royaume-Uni et le Japon, le refus initial par l'EMA, avant son acceptation quelques mois plus tard, est considéré par certains comme un atermolement.

Pourtant, le réexamen du dossier, demandé par le laboratoire, est basé sur la régulation européenne. D'autre part, si tout revirement était impossible, tout réexamen de dossier deviendrait futile et abscons.

Seule la « Real World Evidence » sera le juge de paix, et déterminera qui du bénéfice ou du risque l'emportera, dans cette affection grave et fréquente ne disposant toujours pas d'un éventail thérapeutique optimal malgré son incidence.

Dans tous les cas, en dépit de l'incertitude des temps, c'est de manière résolue que nous vous remercions de votre aide précieuse dans la collection d'effets indésirables médicamenteux, et que nous vous souhaitons des fêtes de fin d'année sereines et remplies de joie.

Pharmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig, Alexandre Gérard, Jennifer Lieto, Elise Macias, Fanny Rocher, Johanna Rousset, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

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

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

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

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

**Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an**





L'utilisation de la colchicine en cardiologie : avancées et précautions

La colchicine est un médicament anti-inflammatoire d'origine végétale, extraite du colchique d'automne (*Colchicum autumnale*). C'est un antimétabolite qui bloque la polymérisation des microtubules, inhibant ainsi des processus inflammatoires comme la migration des neutrophiles et la phagocytose.

Traitement cardinal de la crise de goutte (1 mg puis 0,5 mg 1 h après, puis 0,5 mg x 2-3/J à partir de J2), la colchicine a élargi son utilisation en cardiologie. Elle est positionnée depuis plusieurs années dans la stratégie thérapeutique des péricardites, à faible posologie adaptée au poids (chez l'adulte 0,5 mg/J si < 70 Kg et 0,5 mg x 2/J si ≥ 70 Kg). Utilisée en association au traitement de la phase aiguë (AINS ou aspirine) elle permet d'en optimiser l'efficacité. Sa poursuite pendant 3 mois (6 mois si péricardite récidivante) permet de réduire très significativement le risque de récurrence (≈ 50% des cas). En août 2024, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) a repositionné la colchicine dans la stratégie thérapeutique du syndrome coronarien chronique, pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de nécessité de revascularisation. En effet, l'inflammation est un facteur clé dans la progression de l'athérosclérose et la récurrence d'événements cardiovasculaires. Cette recommandation (IIA) s'appuie sur deux essais cliniques randomisés (COLCOT et LoDoCo2) ainsi qu'une méta-analyse, suggérant que la colchicine à faible dose (0,5 mg/J) réduirait le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

A l'occasion de ces nouvelles recommandations, nous vous rappelons que la colchicine est un poison du fuseau à **marge thérapeutique étroite**, fréquemment associée à une toxicité digestive et hématologique. Compte tenu de sa demi-vie longue (20-40 heures) et de l'absence d'antidote, tout surdosage expose à un risque de complication sévère voire fatale. Cette toxicité exposition-dépendante est favorisée par une

insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, ou certaines interactions médicamenteuses. L'association de la colchicine est contre indiquée avec les macrolides (sauf la spiramycine) et la pristinamycine, et déconseillée avec de nombreux autres inhibiteurs enzymatiques en raison de sa métabolisation par le CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Depuis le 31 mai 2024, les erreurs d'utilisation de la colchicine font partie de la liste des « never events ».

La survenue de troubles digestifs, en particulier de diarrhées, est l'un des tous premiers signes d'appel de toxicité de la colchicine. Elle doit donc être surveillée, et le patient doit bénéficier d'une éducation thérapeutique en ce sens. Il convient également d'éviter l'utilisation concomitante de médicaments (morphiniques, anticholinergiques...) qui pourraient la masquer en ralentissant le transit. De ce fait, l'utilisation de Colchimax® associant la colchicine à du sulfate de tiemonium et de la poudre d'opium pour limiter les effets digestifs, n'est pas recommandée.

En conclusion, l'utilisation prometteuse de la colchicine en cardiologie laisse présager une augmentation de la population exposée. Il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, dont l'utilisation requiert une évaluation rigoureuse et personnalisée de la balance bénéfiques/risques tout au long du traitement, en surveillant les symptômes de surdosage, en particulier chez les patients à risque.

Références bibliographiques :

2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/42/2921/2293375?login=true>

2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3415/7743115?login=true>

<https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/prise-en-charge-par-colchicine-de-la-goutte-une-nouvelle-posologie-plus-faible-et-un-message-dalerte-sur-les-boites-pour-reduire-le-risque-de-surdosage>



Psoriasis d'origine médicamenteuse induit par lithium

Une femme âgée de 53 ans, suivie pour troubles bipolaires et traitée depuis cinq mois par Teralithe LP® (lithium), présente des lésions psoriasiques thoraciques et unguéales. On retrouve un cas de psoriasis dans ses antécédents familiaux, mais elle ne présente aucun antécédent personnel d'atteinte dermatologique.

Notre commentaire :

Le lithium, normothyémique, est indiqué dans le traitement curatif et préventif des épisodes de manie ou d'hypomanie et dans la prévention des épisodes dépressifs du trouble bipolaire. Il nécessite une surveillance clinico-biologique dès son instauration. Son profil d'effets indésirables ne se limite pas aux troubles thyroïdiens, rénaux, digestifs ou du système nerveux central. En effet, l'atteinte cutanée n'est pas rare avec une incidence pour la survenue de psoriasis oscillant entre 3.5 % et 45 %. Cette dermatose est l'une des lésions les plus fréquemment rapportées. Il peut s'agir d'une apparition *de novo* ou d'une aggravation d'un psoriasis préexistant. La notion de dose-dépendance n'est pas systématiquement retrouvée. Les délais d'apparition sont longs, de l'ordre de plusieurs semaines à mois, et sont plus longs lors d'une apparition *de novo* que lors d'une aggravation. Le psoriasis induit par lithium s'avère souvent réfractaire aux traitements symptomatiques standards. Le psoriasis, dermatose inflammatoire chronique, résulte de l'interaction entre les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T qui augmentent la production de cytokines inflammatoires telles que le TNF- α , IFN- γ , IL-23 et IL-17, entraînant une prolifération accrue et une différenciation anormale des kératinocytes. Le psoriasis est révélé par des facteurs environnementaux, dont certains médicaments. Le lithium fait partie des

médicaments inducteurs, au même titre que les β -bloquants, les AINS, antipaludéens, IEC...

Les hypothèses mécanistiques avancées pour expliquer l'induction de psoriasis ou son aggravation sous lithium sont nombreuses. L'une d'elles évoque un épuisement de l'inositol intracellulaire par le lithium, impactant les canaux calciques intracellulaires, affectant ainsi la prolifération et la différenciation des kératinocytes. Une deuxième évoque la stimulation de la communication cellulaire entre les kératinocytes psoriasiques et les lymphocytes T par le lithium, car il a été objectivé une augmentation de la production d'IL-2, de TNF- α , et d'IFN- γ dans les kératinocytes psoriasiques lors d'exposition au lithium.

Une autre hypothèse suggère que le lithium augmente la phosphorylation intracellulaire de la tyrosine dans les lymphocytes T psoriasiques ce qui pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse du psoriasis.

Enfin, une dernière hypothèse évoque l'inhibition de la glycogène synthase kinase 3 et de la sérine/thréonine kinase par le lithium, contribuant à l'activation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT2) et la prolifération des kératinocytes.

Au total, le psoriasis induit par le lithium pourrait avoir une pathogénie différente de celle du psoriasis non lié aux médicaments, rendant sa prise en charge plus complexe.

Références bibliographiques :

!https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021899/

!https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38347543/

!https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium

https://www.academie-medecine.fr/psoriasis-physiopathologie-comment-lepithelium-peut-orienter-la-reponse-immunitaire-ou-un-menage-a-trois-epithelium-cellule-dendritique-et-lymphocyte-t/





Hypocalcémie suite à la prise d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) au long cours

Un patient de 72 ans aux antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive et traité par oméprazole au long cours (indication inconnue) est hospitalisé après deux épisodes de crises convulsives tonico-cloniques généralisées, avec perte de contact. Le bilan étiologique met en évidence une hypocalcémie à 1,5 mmol/L, une hypomagnésémie à 0,24 mmol/L et une hypokaliémie à 3,10 mmol/L. En l'absence d'autre étiologie, la prise d'IPP au long cours est imputée dans cette hypocalcémie symptomatique. On observe une amélioration rapide après correction des troubles électrolytiques et arrêt de l'oméprazole.

Notre commentaire :

Plusieurs cas d'hypocalcémies secondaires à des hypoparathyroïdies, elles-mêmes induites par des hypomagnésémies, sont décrits dans la littérature. Ces cas sont rapportés avec l'ensemble des IPP, évoquant un effet de classe. Le délai de survenue médian est de 5,5 ans mais avec des extrêmes allant de 14 jours à 13 ans. La présentation clinique est celle d'une hypocalcémie et/ou d'une hypomagnésémie (hyperexcitabilité neuromusculaire, paresthésies, crampes, tétanie, hallucination) et dans les cas extrêmes, peut aboutir à une perte de connaissance, une agitation, des convulsions et un allongement sévère du QT. Il est à noter qu'en raison d'une installation progressive de l'hypocalcémie, ce tableau clinique peut être absent, le diagnostic reposant sur une surveillance régulière du bilan électrolytique (calcémie corrigée avec dosage de l'albuminémie, magnésémie) lors de traitements par IPP au long cours. L'amélioration est rapide dans un délai de 4 jours en moyenne, après arrêt des IPP et correction de l'hypomagnésémie, la calcémie se corrigeant spontanément dans plusieurs cas décrits. Il est à noter que l'hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie, laquelle peut aggraver les conséquences des troubles électrolytiques.

L'homéostasie du calcium (Ca^{2+}) et du magnésium (Mg^{2+}) repose sur la balance entre absorption intestinale, échanges osseux et excrétion rénale. L'absorption

du Mg^{2+} s'effectue au niveau iléal principalement mais également au niveau du duodénum et du colon. Elle est à la fois passive, dépendant d'un gradient électrochimique et d'un gradient de concentration, et active, par l'intermédiaire d'un transporteur entérocytaire (TRPM6/7). Si à l'état basal la diffusion passive prédomine dans une large proportion, une diminution des apports en magnésium entraîne une augmentation de l'absorption active. Les IPP, en augmentant le pH digestif, auraient une influence à la fois sur l'absorption passive du Mg^{2+} , en diminuant l'ionisation et sur l'absorption active, en diminuant l'affinité du magnésium pour les canaux TRPM6/7, comme cela a été suggéré par les modèles animaux. Secondairement, l'hypomagnésémie provoque une diminution de sécrétion et une résistance à la parathormone, entraînant *in fine* une diminution de l'absorption du Ca^{2+} rénale et digestive.

Il découle de ces hypothèses physiopathologiques, que des hypomagnésémies à l'origine d'hypoparathyroïdies peuvent survenir lors de traitements par IPP au long cours, en particulier dans des contextes favorisant (sujet âgé, carence d'apport, fuite urinaire, diabète) ou en cas de parathyroïdectomie. Des variations intra et interindividuelles (variations du pH intestinal, affinité des transporteurs) expliqueraient la susceptibilité de certains sujets par rapport à d'autres concernant la survenue de cet effet indésirable lors de la prise d'IPP au long cours.

Références bibliographiques :

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9624838/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36586320/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25138239/>



Evaluation du rapport bénéfices-risques des statines chez les patients âgés

Le CRPV a récemment été interrogé sur la meilleure manière d'évaluer le rapport bénéfices/risques d'un traitement par statines chez des patients âgés. Cette question n'est pas bien tranchée dans la littérature scientifique. Il existe peu d'études menées à ce sujet dans les populations gériatriques. De ce manque de données découlent des recommandations très vagues et imprécises.

D'où l'importance de raisonner au cas par cas, en distinguant deux cadres de prescription des statines.

Prévention secondaire :

Les statines sont efficaces pour réduire les événements cardiovasculaires chez les personnes âgées en prévention secondaire (infarctus du myocarde, AVC, décès cardiovasculaires). Leur bénéfice est démontré pour les patients âgés de 65-75 ans, avec un NNT (nombre nécessaire à traiter) entre 16 et 43 sur 5 ans. Les données pour les patients de plus de 80 ans sont limitées, mais quelques études suggèrent qu'elles peuvent encore être parfois bénéfiques. Toutefois, lorsque l'espérance de vie est limitée ou lorsque les risques non cardiovasculaires sont élevés, l'arrêt des statines peut être envisagé.

Prévention primaire :

Le bénéfice des statines pour la prévention primaire (patients sans antécédents cardiovasculaires) est beaucoup plus limité chez les personnes âgées. Le NNT pour prévenir un infarctus du myocarde ou un AVC chez les personnes âgées en bonne santé est élevé (150 à 300), sans preuve significative que les statines prolongent l'espérance de vie dans ce groupe. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'efficacité est encore moins claire, surtout chez les non-diabétiques. En revanche, chez les patients diabétiques de moins de 85 ans, un petit bénéfice a été observé, bien que cet effet disparaisse après 85 ans.

L'évaluation du rapport bénéfices/risques doit évidemment tenir compte du risque d'effets indésirables, qui augmente avec l'âge. En particulier les myalgies, la fatigue et parfois des troubles cognitifs, sont plus fréquents chez les personnes âgées, surtout à doses élevées. Des interactions médicamenteuses (avec les fibrates, macrolides...) peuvent aussi les aggraver.

On peut donc synthétiser ces arguments pour mieux évaluer la balance au cas par cas :

1 En faveur de l'arrêt des statines :

- Espérance de vie limitée
- Faible risque cardiovasculaire
- Effets indésirables handicapants

2 En défaveur de l'arrêt des statines :

- Prévention secondaire pour patients en relative bonne santé par ailleurs
- Patients diabétiques ou avec un risque cardiovasculaire élevé

Il existe quelques outils qui peuvent aider à évaluer la balance bénéfices/risques individuelle.

1 Statin Choice Decision Aid : permet d'estimer le risque cardio-vasculaire (jusqu'à 85 ans) pour en déduire le nombre d'infarctus pouvant être évités en introduisant une statine à moyenne ou forte dose.

2 Cette estimation du bénéfice théorique du traitement par statine peut être complétée par l'algorithme proposé dans cet article, basé sur le concept des « 5M » en gériatrie.

QUAND LA GÉRIATRIE PEUT AIDER VOS PATIENTS

LES 5 M DE LA GÉRIATRIE

- MENTAL**
 - Manque de lucidité
 - Démence
 - Délirium
 - Dépression
- MOBILITÉ**
 - Troubles de la marche et de l'équilibre
 - Prévention des blessures liées aux chutes
- MÉDICATION**
 - Polypharmacie
 - Dé-prescription
 - Optimisation de chaque prescription
 - Effets néfastes des médicaments et leur fardeau
- MULTI-COMPLEXITÉ**
 - Multimorbidité
 - Situations bio-psycho-sociales complexes
 - Maladies concomitantes multiples
- MOTIVATIONS PERSONNELLES**
 - Objectifs de santé significatifs pour le patient
 - Ses propres préférences et objectifs en matière de soins

En présence des troubles ou des besoins cités ci-dessus, demandez une consultation en Gériatrie, surtout si votre patient est FRAGILE.

© Frank Molnar et Allen Huang, Université d'Ottawa; Mary Tinetti, Université Yale

En résumé, chez les patients âgés, le rapport bénéfices-risques des statines doit être évalué en fonction de l'espérance de vie, du risque cardiovasculaire, des comorbidités et de la tolérabilité du traitement. La poursuite du traitement est justifiée en prévention secondaire pour les patients à risque élevé, mais leur arrêt peut être envisagé en prévention primaire ou pour ceux avec des comorbidités sévères et une espérance de vie limitée.

Références bibliographiques :

<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.16219>

<https://statindecisionaid.mayoclinic.org/statin/index>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7245614/#S9>



Clopixol® et Herceptin® : la voie et le site d'administration ne sont pas toujours équivalents

Nous avons été questionnés concernant l'influence du site d'administration de deux spécialités : le Clopixol® et l'Herceptin®. L'une est injectée en intramusculaire (IM) et l'autre en sous-cutané (SC). Le premier patient était traité par Clopixol® (zuclophenthixol) à action semi prolongée (ASP) pour un état psychotique aigu. Le patient étant réfractaire aux injections dans le muscle fessier, comme recommandé dans le RCP, l'injection a été réalisée dans le muscle deltoïde. Le deuxième patient a reçu par erreur des injections sous-cutanées (SC) d'Herceptin® (trastuzumab) au niveau de l'abdomen à la place de la cuisse.

Le zuclophenthixol ASP est un antipsychotique du groupe des thioxanthènes, indiqué dans le traitement initial des états psychotiques aigus ou chroniques tels que la schizophrénie et les délires chroniques non schizophréniques (délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

La seule voie d'administration préconisée pour le zuclophenthixol est la voie IM profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier. La concentration sérique maximale du zuclophenthixol ASP, par cette voie d'administration, est atteinte dans un délai moyen de 36 heures après l'injection.

Le deltoïde est un muscle peu volumineux comparé au muscle fessier. Le délai d'absorption dans le deltoïde sera donc plus court si l'injection IM est réalisée dans

le muscle fessier, mieux vascularisé. Cette différence peut compromettre l'efficacité thérapeutique de l'antipsychotique et favoriser la survenue d'effets indésirables locaux ou systémiques. De façon générale, le site d'administration choisi est conditionné par le volume du tissu musculaire et influe sur l'absorption et la libération graduelle dans l'organisme. L'épaisseur du tissu adipeux (au niveau de la zone d'injection) peut également faire varier l'absorption du médicament.

L'administration du zuclophenthixol en SC est déconseillée pour des raisons anatomiques, pharmacologiques et de sécurité. Si l'injection dans le muscle fessier est impossible, un autre site pourra être envisagé après évaluation médicale et ou supplémentation orale.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le cancer du sein métastatique HER2 positif, le cancer du sein précoce et le cancer gastrique métastatique en monothérapie ou en association avec de la chimiothérapie. Il s'administre généralement par voie intraveineuse (IV).

Cependant, des études évaluant les différentes voies d'administration du trastuzumab ont démontré une efficacité équivalente et une sécurité comparable entre les formulations pour injection SC et IV. L'administration en SC à dose fixe a été approuvée par l'agence médicale européenne et est recommandée au niveau de la cuisse. On ne dispose pas de données concernant les autres sites d'injection comme l'abdomen.

L'administration du trastuzumab en SC est autorisée. La biodisponibilité étant comparable entre les voies SC et IV. Elle est plus confortable pour le patient car la durée d'administration est plus courte, la voie d'administration étant moins invasive. Elle se fait préférentiellement en SC au niveau de la cuisse, en alternant de côté.

En conclusion, les modalités d'administration (site, longueur de l'aiguille...) peuvent avoir un retentissement sur le taux d'absorption ainsi que sur l'efficacité et les effets indésirables. La connaissance de ces propriétés permet de s'orienter vers la voie d'administration la plus adaptée.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36223695/>

https://www.ciusss-capitalnationale.gouv.qc.ca/sites/d8/files/docs/MissionUniversitaire/ETMISSS/et08-0311_note_technologique_sites_d_injection_.pdf





Impact économique des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux en France : les résultats de l'étude IATROSTAT-ECO

L'étude IATROSTAT que nous vous avons déjà présentée, avait permis de montrer que, dans 69 hôpitaux publics en France en 2018, la prévalence des hospitalisations dues aux Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) a doublé entre 2007 (3,6 %) et 2018 (8,5 %). Cette augmentation n'est pas associée à une majoration de la consommation médicamenteuse. Par ailleurs, cette étude relevait que 16 % de ces hospitalisations auraient pu être évitées en respectant les recommandations d'utilisation des médicaments.

Une étude rétrospective complémentaire, l'étude IATROSTAT-ECO, a évalué le « fardeau économique » des Hospitalisations liées aux EIM (HEIM) à partir des mêmes données collectées. Cette évaluation économique a donc estimé les coûts médicaux directs de ces HEIM, incluant notamment les séjours hospitaliers, les consultations externes et les consommations de dispositifs médicaux. Les coûts ont

été calculés pour 196 patients sur une période s'étalant sur 3 mois à partir de leur hospitalisation, afin de prendre en considération les coûts éventuels associés à une prise en charge ultérieure à l'hospitalisation. Le coût annuel total des HEIM a alors été estimé par une extrapolation des résultats à l'échelle nationale. Des analyses multifactorielles ont tenté d'identifier les facteurs pouvant expliquer ce fardeau économique.

Les principaux résultats sont donc les suivants : le coût moyen par patient hospitalisé pour un EIM a été estimé à 5 974 € ± 4 232 € (en se basant sur les tarifs 2023 de l'Assurance Maladie), avec des variations allant de 618 € à 27 380 €. Les hospitalisations représentaient la très grande majorité de ces coûts (95 %), tandis que les consultations externes et les dispositifs médicaux y contribuaient faiblement. À l'échelle nationale, il peut être estimé que les HEIM entraînent un coût annuel d'environ 1,3 milliard d'euros. La part des coûts attribués à des EIM évitables est estimée à 155 millions.

Les facteurs les plus significatifs influençant ces coûts sont :

Un âge ≥ 65 ans augmente le coût de 39 %.

Le nombre d'hospitalisations avec une augmentation du coût de 142 % pour un patient ayant plus d'un séjour en hospitalisation.

Et enfin une arythmie comme type d'EIM, augmentant le coût de 48 % en raison de l'utilisation de dispositifs médicaux coûteux.

De façon intéressante, il avait été trouvé dans l'étude IATROSTAT que les médicaments anticancéreux ou les traitements anticoagulants étaient les traitements les plus associés à une iatrogénie. Bien qu'impactant la facture totale, ils ne sont cependant pas identifiés comme un facteur de coût associé aux HEIM.

L'étude met ainsi en lumière le fardeau économique substantiel des hospitalisations pour EIM, en particulier chez les patients âgés et polymédiqués. Il va sans dire que les hospitalisations pour EIM sont un sujet préoccupant de par leur ampleur, leur évitabilité potentielle mais également, à la lumière de ces résultats, par le coût qu'ils entraînent et qui est impacté sur la population française.

Ces résultats renforcent, une fois encore, l'importance d'une optimisation thérapeutique pour améliorer la sécurité des patients, mais également pour réduire les coûts associés à l'iatrogénie médicamenteuse. Des outils phares dans la prévention des EIM sont une adhésion optimale aux recommandations thérapeutiques, une déprescription en cas de polymédication et une activité de pharmacovigilance.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36002314/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39363642/>

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Précautions d'utilisation de la caspofungine en soins intensifs sous hémofiltration

Les autorités de tutelle recommandent aux médecins réanimateurs de ne pas utiliser de membranes dérivées du polyacrylonitrile chez les patients en soins intensifs sous hémofiltration recevant un traitement par caspofungine. Cette directive repose sur des signalements d'inefficacité de la caspofungine dans ces conditions, incluant quatre décès, et sur des études montrant une séquestration significative de l'antifongique par ces membranes, même après augmentation des doses.

Ce phénomène réduit l'efficacité du traitement, aggravant le risque d'infection à candida, potentiellement mortelle. Il est conseillé d'utiliser d'autres membranes d'épuration ou un antifongique alternatif, en respectant les recommandations pharmacologiques et internationales pour optimiser le traitement.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/caspofungine-lansm-recommande-de-ne-pas-utiliser-de-membrane-derivee-du-polyacrylonitrile-chez-les-patients-en-soins-intensifs-sous-hemofiltration>

Prudence dans le dépistage du déficit en DPD chez les patients insuffisants rénaux

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, les taux sanguins d'uracile utilisés pour dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) doivent être interprétés avec prudence. Une altération rénale peut augmenter ces taux, risquant un diagnostic erroné et un sous-dosage de 5-fluorouracile (5-FU), ce qui réduit l'efficacité du traitement.

Le 5-FU est utilisé contre divers cancers, mais un déficit en DPD augmente le risque de toxicité grave. En France, le dépistage par phénotypage est obligatoire avant traitement, avec un ajustement des doses basé sur l'uracilémie pour limiter les risques et améliorer l'efficacité sous surveillance clinique.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-a-base-de-5-fluorouracile-iv-en-cas-dinsuffisance-renale-moderee-ou-severe-le-test-de-depistage-du-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-dpd-par-mesure-des-taux-sanguins-duracile-doit-etre-interprete-avec-prudence>

Suspension de l'AMM d'Oxbryta® dans l'Union Européenne (UE)

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'Oxbryta® (voxélotor), utilisé pour traiter l'anémie hémolytique due à la drépanocytose, est suspendue dans l'UE par mesure de précaution. Cette décision suit des données cliniques montrant une augmentation des crises vaso-occlusives et des événements fatals sous traitement.

Les lots distribués sont rappelés, et les essais cliniques ou programmes d'accès précoce interrompus. Les médecins doivent :

- ✓ Arrêter le traitement en cours chez leurs patients et explorer des alternatives.
- ✓ Surveiller les patients après arrêt pour détecter d'éventuelles complications.

Ces mesures sont en place jusqu'à l'issue de la réévaluation européenne en cours du rapport bénéfices/risques d'Oxbryta®.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/oxbryta-voxelotor-suspension-de-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-de-lunion-europeenne>

Tramadol et codéine : nouvelles mesures de prescription et dispensation

L'obligation de prescrire le tramadol, la codéine et la dihydrocodéine sur ordonnance sécurisée est reportée au 1^{er} mars 2025, avec une durée maximale de prescription limitée à 12 semaines. Ces mesures visent à réduire les risques de dépendance, d'abus et de surdosage.

À partir de cette date :

- ✓ Ordonnance sécurisée obligatoire avec dosage et durée précisés.
- ✓ Validité limitée à 3 mois, nécessitant un renouvellement pour poursuivre le traitement.

Les professionnels doivent privilégier des prescriptions courtes et surveiller les patients pour limiter les effets secondaires et le sevrage. Ces règles concernent aussi les médicaments associant tramadol ou codéine à d'autres substances, comme le paracétamol.

Parallèlement, des mesures d'information pour sensibiliser les patients aux risques et encourager le bon usage sont en cours d'élaboration.

<https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre>





Depo Prodasone® 500 mg IV : risque de méningiome et mesures de précaution

L'acétate de médroxyprogestérone à fortes doses (Depo Prodasone® et Depo Provera®) augmente le risque de méningiome, surtout après une utilisation prolongée.

Depo Prodasone® est indiqué pour certains cancers hormonodépendants métastatiques du sein ou de l'endomètre :

- ✓ En cas de méningiome, le traitement doit être réévalué individuellement.
- ✓ Les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et symptômes de méningiome
- ✓ Les documents d'information sur le médicament incluent désormais une mise en garde.

Depuis juillet 2024, une IRM régulière est requise pour le contraceptif IM Depo Provera®, mais pas pour Depo Prodasone®. Ces mesures visent à sécuriser l'usage tout en préservant les bénéfices thérapeutiques. A noter que ces mesures ne s'appliquent pas aux formes orales faiblement dosées (< 100 mg) combinées à un œstrogène dont l'utilisation n'est pas associée à un sur-risque de méningiome.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acetate-de-medroxyprogesterone-en-suspension-injectable-depo-prodasone-500-mg-risque-de-meningiome-et-mesures-de-reduction-du-risque>

Analogues du GLP-1 et obésité : renforcement des conditions d'utilisation

En France, l'usage des analogues du GLP-1 (aGLP-1) comme Mounjaro® (tirzépatide), Saxenda® (liraglutide) et Wegovy® (sémaglutide) est strictement encadré pour éviter les mésusages, notamment esthétiques, qui peuvent entraîner des effets secondaires graves.

- ✓ Prescription initiale : Réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou en nutrition.
- ✓ Renouvellements : Autorisés par tout médecin.
- ✓ Utilisation : En deuxième intention, pour les patients avec un IMC ≥ 35 kg/m², en cas d'échec de prise en charge nutritionnelle, en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

Ces règles, en conformité avec les recommandations de la HAS, visent à garantir un usage sûr et approprié de ces médicaments.

<https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france>

Clarithromycine : mesures pour garantir la disponibilité et le bon usage

Face à des pénuries locales de clarithromycine, liée à une épidémie de coqueluche, des mesures exceptionnelles sont mises en place pour assurer la couverture des besoins des patients.

- ✓ Préparations magistrales : Publication d'une monographie pour standardiser la fabrication de gélules de clarithromycine (250 mg et 500 mg) dans les officines autorisées.
- ✓ Usage raisonné : Recommandations à destination des médecins, pharmaciens et patients pour une prescription et une utilisation optimales.
- ✓ Approvisionnement priorisé : Coordination avec les laboratoires pour répartir équitablement les stocks via les grossistes-répartiteurs.
- ✓ Prévention : Promotion des gestes barrières et des vaccinations pour limiter les infections et réduire la consommation d'antibiotiques.

Ces mesures visent à atténuer l'impact des tensions d'approvisionnement et garantir un accès équitable à cet antibiotique essentiel.

<https://ansm.sante.fr/actualites/clarithromycine-recommandations-de-bon-usage-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>

Approvisionnement en méthylphénidate : mesures exceptionnelles des autorités de tutelle

En réponse aux difficultés d'approvisionnement de certains médicaments à base de méthylphénidate (provoquées par une hausse mondiale de la demande et des contraintes de production), notamment Concerta® LP et ses génériques, des mesures ont été émises pour maintenir la continuité des traitements pour les patients atteints de TDAH ou de narcolepsie.

- ✓ Substitution simplifiée : Les pharmaciens peuvent remplacer les traitements en rupture par des alternatives telles que Medikinet® ou Ritaline® LP, selon des dosages adaptés.
- ✓ Informations aux patients : Des différences d'efficacité ou des effets indésirables peuvent survenir. Les patients sont invités à consulter leur médecin en cas de problème.
- ✓ Recommandations aux prescripteurs : L'initiation de nouveaux traitements avec les médicaments concernés par les tensions est suspendue jusqu'à une amélioration des stocks.

<https://ansm.sante.fr/actualites/difficultes-dapprovisionnement-en-methylphenidate-lansm-publie-des-recommandations-pour-les-pharmaciens>



Déclarez-nous vos effets indésirables

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

NICE

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

☎ 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://www.pharmacovigilance-nice.fr/>

🐦 <https://twitter.com/PharmacoNice>

🦋 Pharmacologie clinique Nice (@pharmacoinice.bsky.social) – Bluesky

MARSEILLE

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.50.46 ou 04.91.74.50.47

☎ 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

🐦 <https://twitter.com/PharmacoClin13>

