

# 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](mailto:crpv@chu-tours.fr)

[www.pharmacovigilance-tours.fr](http://www.pharmacovigilance-tours.fr) • Twitter : @CRPVCentreVdL ou @Reseau\_CRPV



## 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>

## L'essentiel

### VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Gliflozines et infections uro-génitales.....	2
Lamotrigine et éruption .....	3
Fluoroquinolones et pneumothorax .....	3

### PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Immunoglobulines et eczéma .....	4
Neuropathies et inhibiteurs BRAF/MEK .....	4

Kétamine chronique et EI spécifiques.....	5
Vaccin contre le rotavirus et convulsions .....	5
Etude IATROSTAT .....	5

### INFORMATIONS COVID 19

Bon usage de Paxlovid®.....	6
Vaccination contre la COVID-19 .....	7

### INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA.....

### COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS....

### RAPPORT D'ACTIVITE 2021.....



Bulletin en ligne : [www.pharmacovigilance-tours.fr/](http://www.pharmacovigilance-tours.fr/)



### Infections uro-génitales : pensez au rôle des gliflozines !

Une patiente obèse, âgée de 71 ans, présente des épisodes récurrents de prurit, sécheresse et douleurs génitales évoquant une infection mycosique alors qu'elle est traitée depuis 3 semaines par empagliflozine pour un diabète de type 2. Les manifestations l'ont conduite à consulter à plusieurs reprises, mais les traitements antifongiques locaux n'ont montré qu'une efficacité temporaire. Lors de la dernière consultation, le rôle de l'antidiabétique débuté récemment est finalement évoqué.

En bloquant l'action du cotransporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) impliqué dans la réabsorption tubulaire du glucose, les gliflozines provoquent une glycosurie, réduisant ainsi la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline. Cette glycosurie est associée à une perte énergétique conduisant à une perte de poids. Il existe également une augmentation de la sécrétion de glucagon qui contribue à augmenter la production hépatique de glucose et la cétogenèse. Outre la glycosurie, l'inhibition de SGLT2 induit une natriurèse qui s'accompagne d'effets bénéfiques notamment rénaux et cardio-vasculaires. L'augmentation de la glycosurie explique la survenue fréquente d'infections urinaires et génitales, parfois graves. Les infections mycosiques, en particulier génitales (candidose vaginale, vulvovaginite, balanite...) sont fréquentes (environ 4% des patients traités). Elles sont généralement d'intensité légère à modérées, plus fréquentes chez les femmes et, logiquement, plus souvent lorsque l'indication est le diabète plutôt que l'insuffisance cardiaque. Ces infections surviennent majoritairement lors des premiers mois de traitement. Le plus souvent, un traitement local par antifongique est suffisant et elles n'imposent que rarement l'arrêt du traitement. Cependant, il faut garder en mémoire que d'autres type d'infection, en particulier bactériennes graves comme la fasciite nécrosante du périnée (ou gangrène de Fournier) sont également rapportées avec les gliflozines. La fasciite nécrosante nécessitant une intervention chirurgicale et une antibiothérapie en urgence, il convient de l'évoquer systématiquement devant une douleur, une sensibilité, un érythème et/ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre. Ces infections génitales constituent un effet indésirable concentration-dépendant commun à tous les antidiabétiques inhibiteurs du SGLT2 (-gliflozines), probablement en lien avec leur effet glycosurique. Le profil de sécurité des -gliflozines est aussi marqué par des effets associés à la déplétion volémique (déshydratation, hypotension artérielle, insuffisance rénale aigue fonctionnelle). Des cas rares, mais graves, d'acidocétose diabétique, pouvant engager le pronostic vital sont rapportés chez les diabétiques de type 2. Le profil est quelques fois atypique, avec l'absence d'hyperglycémie majeure associée voire une euglycémie. Une telle particularité chez les

patients atteints de diabète de type 2 peut conduire à un retard de diagnostic et de prise en charge de l'acidocétose. Chez les patients traités par canagliflozine, il existe une majoration du risque d'amputation des membres inférieurs, principalement des orteils (HR 1,97 [1,41-2,75] versus placebo). Le mécanisme en cause n'ayant pas été clairement identifié, un effet communs aux gliflozines n'est pas exclu. Enfin, plusieurs observations indiquent que les gliflozines peuvent modifier l'homéostasie phosphocalcique. Ce cas est également l'occasion de rappeler l'importance du « réflexe iatrogène » qui consiste à évoquer l'étiologie médicamenteuse devant toute nouvelle pathologie faisant suite à l'initiation d'un médicament.

*Médecine Mal Métaboliques 2020;14(4):331-41  
Viginews N°12, CRPV d'Angers et Nantes, décembre 2020*

### En cas de traitement par lamotrigine, toute éruption doit conduire à évoquer rapidement une toxidermie

Cet enfant de 10 ans est traité depuis 2 semaines par lamotrigine (25 mg/j) pour une épilepsie lorsqu'il présente une éruption papuleuse érythémateuse initialement limitée à la face antérieure des cuisses puis s'étendant progressivement au torse puis à la face. Lors de la consultation, il n'y a pas de signe de gravité, ce qui conduit à évoquer une virose et à poursuivre la lamotrigine en associant un antihistaminique. Cependant, le jeune patient est hospitalisé quelques jours plus tard devant la survenue de bulles et de lésions buccales. Le diagnostic retenu est un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) secondaire à la lamotrigine, antiépileptique qui a été arrêté 7 jours après le début de l'éruption.

Les effets indésirables cutanés de la lamotrigine sont fréquents et surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement. Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, les éruptions cutanées graves qui nécessitent une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine ne sont pas rares, leur incidence ayant été estimée à 1/500 patients traités, la moitié des cas étant des SJS (1/1000 patients traités). Ce risque d'éruption grave est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, avec une incidence chez l'enfant de l'ordre de 0.33 à 1%. Les toxidermies les plus sévères incluent notamment le SJS, le syndrome de Lyell ou encore le DRESS syndrome, associés à une mortalité élevée.

Quel que soit l'âge, le risque global d'éruption est majoré en cas de posologie initiale élevée de lamotrigine, dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée, ou en cas d'utilisation concomitante de valproate de sodium. La survenue de ces éruptions nécessite l'arrêt immédiat et définitif de la lamotrigine. Enfin, un risque de récidive (réaction croisée) est possible avec les autres antiépileptiques de structure aromatique : carbamazépine, felbamate, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone et zonisamide.

Ainsi, tout patient (adulte ou enfant) traité par lamotrigine qui développe une éruption, en particulier lors des 8 premières semaines de traitement ou après une augmentation récente de posologie, doit être rapidement évalué et la lamotrigine doit être arrêtée immédiatement, à moins que l'éruption ne soit clai-

rement attribuée à une autre cause. L'arrêt de la lamotrigine le plus précocement possible permet d'améliorer le pronostic particulièrement sombre pour les toxidermies les plus sévères.

*BMJ Paediatr Open. 2017;1(1):e000039. PMID: 29637101  
RCP Lamictal®*

## Pneumothorax : rôle possible de la fluoroquinolone ?

Ce patient de 36 ans, fumeur actif, consulte pour la survenue d'une violente douleur thoracique avec dyspnée brutale. La radiographie confirme la présence d'un pneumothorax gauche total et complet, alors qu'il n'a aucun antécédent respiratoire, n'a pas eu de traumatisme, ni fait d'effort anormal récent. On note seulement qu'il a reçu 17 jours avant une cure de 20 jours de ciprofloxacine (1.5 g/jour) pour une orchite, ce traitement faisant suite à une cure de 10 jours de ciprofloxacine (1g/jour) un mois auparavant.

Le rôle éventuellement favorisant des fluoroquinolones est évoqué, avec l'hypothèse d'un effet sur le collagène, le délai de survenue de plusieurs jours après l'arrêt étant par ailleurs compatible. Il n'y a, à ce jour, pas de signal concernant une majoration du risque de pneumothorax chez les patientes traités par fluoroquinolone. Un seul cas de pneumothorax est publié chez un patient de 70 ans traité pour liposarcome, 8 jours après le

début de lévofloxacine et 6 jours de pipéracilline/tazobactam, mais chez lequel le rôle éventuel d'une micrométastase pulmonaire est également évoqué. Pour mémoire, plusieurs effets indésirables des fluoroquinolones s'expliqueraient par un effet sur le collagène, comme les tendinopathies, les anévrismes et dissections aortiques, les atteintes valvulaires (régurgitation/insuffisance valvulaires) et les décollements de rétine. En effet, les fluoroquinolones modifieraient la régulation à la hausse de l'enzyme métalloprotéinase matricielle qui dégrade le collagène, en particulier le collagène I et III. Or le collagène est présent dans les tendons (jusqu'à 70% de son poids sec), les parois vasculaires, ainsi que dans le tissu interstitiel du poumon, et est le principal tissu responsable de la fixation de la rétine à la choroïde. Dans son dossier thématique récent, l'ANSM rappelle que les effets indésirables des fluoroquinolones peuvent survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Ceci conduit à rappeler que les suspicions d'effet indésirable doivent également être notifiées auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance, car il n'est pas nécessaire que le lien avec le médicament soit certain, ou soit conforté par d'autres données (publiées ou issues des bases de données) pour que le cas soit enregistré. Ce cas pourra éventuellement servir à lancer un signal, si à l'avenir, d'autres cas similaires sont déclarés.

*Oncol Lett. 2022;24(1):202. PMID: 35720484*

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones>

## PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• B. Largeau • AP. Jonville-Béra



### L'eczéma, un effet indésirable peu connu (car retardé) des immunoglobulines

Plusieurs types d'éruption sont rapportés avec les immunoglobulines injectables (IgIV, IgSC), à type d'érythème, d'urticaire ou d'eczéma et bien plus exceptionnellement, de lichen plan ou de pelade (alopecia areata). Leur incidence est estimée à environ 0.4 à 6% des patients traités. Les auteurs de cette étude se sont attachés à décrire spécifiquement les circonstances de survenue des eczémas en combinant une analyse des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance entre 1985 et 2020, ainsi que de ceux issus d'un appel à cas réalisé par la Société Française de Dermatologie entre 2020 et 2021. Par ailleurs, les auteurs ont estimé l'incidence de cet effet indésirable en examinant les dossiers médicaux de tous les patients du CHU de Reims ayant reçu des IgIV entre le 01/01/2020 et le 31/12/2021.

A partir des 305 cas identifiés dans la base nationale de Pharmacovigilance, 285 ont été inclus auxquels ont été ajoutés 42 cas issus de l'appel à cas. Le sexe-ratio hommes/femmes était de 3.7 et l'âge médian de 62 ans (extrêmes 4-86 ans). L'indication des Ig était majoritairement neurologique (247/322, 76%) représentée en premier lieu par les polyradiculonévrites chroniques (98/322, 30%), suivi par les déficits immunitaires et les hypogammaglobulinémies secondaires (47/322, 15%). Les spécialités d'Ig les plus fréquemment impliquées étaient la Tégéline® (n=93, 32%), le Privigen® (n=78, 24%), le Clairyg® (n=54, 17%) et l'Octagam® (n=53, 17%). Chez 62% des patients, l'eczéma est survenu après la première injection (extrêmes 1-72 injections) avec un délai de survenue médian de 7 jours (extrêmes 1-60 jours). Un terrain atopique (rhinite allergique, asthme, dermatite atopique, allergie aux hyménoptères) était présent chez 19% des patients (8/42). La localisa-

tion prédominante de l'eczéma était les paumes et/ou la plante (179/266, 67%), suivie du tronc (91/266, 34%), des membres (60/266, 23%) puis de la tête et du cou (37/266, 14%). Une érythrodermie était associée chez 4% des patients (11/266). Parmi les localisations palmoplantaires, deux formes cliniques ont été identifiées : une forme de dyshidrose chez 34% des patients (90/266) et un eczéma sec chez 33% (89/266). L'examen anatomopathologique disponible chez 70 patients mettait en évidence des lésions compatibles avec un eczéma (66%), de type psoriasiforme (6%), urticariennes (1%) ou de dermatose lichénoïde (1%), mais également des lésions non spécifiques de toxidermie médicamenteuse (16%). L'évolution était favorable chez 70% (n=30) des 43 patients qui n'ont pas reçu de dose supplémentaire d'Ig. Chez les 160 patients qui ont poursuivi la même spécialité d'Ig, le taux de récurrence était de 84% (n=134). Six patients ont reçu la même spécialité à dose réduite, ce qui s'est soldé par une amélioration de l'eczéma chez seulement 1 patient (17%). Le taux de récurrence n'était que de 68% (n=65) lorsqu'une autre spécialité d'Ig était utilisée. Enfin, un second switch a été entrepris chez 10 patients avec un taux de récurrence de 50%. Le traitement par Ig a été stoppé chez 12 patients, conduisant à une régression totale des lésions chez 4 (33%) d'entre eux avec un délai médian de 12 semaines (IIQ 1 - 28 semaines), mais une persistance de l'eczéma chez 8 autres (66%), nécessitant un traitement continu ou intermittent par dermocorticoïdes. Parmi les 19 patients qui ont poursuivi un traitement par Ig, 63% (n=12) présentait une rémission partielle (switch n=3, dermocorticoïdes n=4, méthotrexate n=1, sans traitement spécifique n=4).

Le suivi des patients hospitalisés au sein du CHU de Reims sur une période de 12 mois, a permis d'estimer l'incidence de l'eczéma à 1.2% (3/251) des patients traités par IgIV. La physiopathologie des eczémas associés aux Ig est imparfaitement

connue. Cet effet est rapporté avec toutes les Ig et pourrait résulter d'une activation excessive des lymphocytes B médiée directement par les Ig. Les résultats des tests cutanés (prick et patch tests) sont rarement rapportés, et ce sont avérés, jusqu'à présent, toujours négatifs.

Au total, l'eczéma reste une complication peu connue du traitement par Ig, susceptible de suivre une évolution chronique et invalidante qui peut récidiver après un changement d'Ig, voire persister après l'arrêt. En cas d'eczéma modéré à sévère, les auteurs suggèrent l'application d'un dermocorticoïde en première intention avant d'envisager un changement de spécialité d'Ig, ce qui permet une rémission complète dans près d'un tiers des cas.

*J Am Acad Dermatol. 2022 Oct 15;S0190-9622(22)02886-9. PMID : 36252685*

### Risque de neuropathie périphérique avec les inhibiteurs BRAF/MEK

Les inhibiteurs de BRAF (vémurafénib, dabrafénib, encorafénib) et MEK (cobimétinib, tramétinib, binimetinib) sont récemment venus compléter l'arsenal thérapeutique disponible dans le mélanome porteur d'une mutation BRAFV600. Il s'agit de médicaments dits de « thérapie ciblée », car ils ciblent certaines protéines kinases impliquées dans les voies de signalisation intra-cellulaires qui contrôlent de nombreux processus cellulaires qui peuvent se trouver hyperactifs dans certains types de cancers.

Bien que le risque de neuropathie périphérique, présent dans le RCP du vémurafénib, de l'encorafénib et du binimetinib, ait été identifié dès les essais cliniques, les circonstances de survenue de cette neurotoxicité restent largement inconnues ; raison qui a motivé les auteurs de cette étude à conduire une analyse nationale descriptive de l'ensemble des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2020.

Sur les 161 déclarations d'atteintes neurologiques rapportées avec ces médicaments, 16 cas de neuropathies périphériques ayant bénéficié d'un électrodiagnostic ont été inclus (n=15 patients). Deux phénotypes distincts ont pu être distingués : un tableau de polyneuropathie axonale longueur-dépendante symétrique (PNP, n=6) et un tableau de polyradiculoneuropathie démyélinisante (PRN, n=10). Différentes associations de médicaments étaient impliquées : dabrafénib/tramétinib (n=8), encorafénib/binimétinib (n=3) et le vémurafénib seul (n=2) ou en association avec le cobimétinib (n=2). L'âge médian des patients ayant présenté une PNP était de 77 ans (extrêmes, 53-87 ans) et de 57 ans (extrêmes, 23-73 ans) pour les PRN. Le délai médian de survenue était variable allant de 2 semaines à 10 mois, avec, pour les deux types d'atteintes, un délai médian de 5 mois. Quel que soit le phénotype, les principaux symptômes consistaient en une hypoesthésie, une faiblesse musculaire et une ataxie. Les patients ayant une PRN avaient tendance à présenter davantage de symptômes moteurs et d'atteintes des nerfs crâniens (4/10, 40%). L'évolution après l'arrêt ou le switch d'inhibiteurs de BRAF/MEK montrait une régression dans 60% (3/5) des cas de PNP (complète n=1, partielle n=2) et chez 63% (5/8) des patients atteints de PRN (complète n=2 traités par IgIV, partielle n=3 traités par IgIV et/ou glucocorticoïdes). A noter la récurrence rapide de la symptomatologie neurologique chez un patient atteint d'une PRN lors du switch de l'association vémurafénib/cobimétinib vers dabrafénib/tramétinib.

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces observations sont encore imparfaitement élucidés. Au total, ces neuropathies périphériques peuvent être sévères, laissant le patient alité, mais sont potentiellement réversibles. Chez les

patients présentant un syndrome neurogène périphérique lors d'un traitement par inhibiteurs de BRAF/MEK, ces résultats conduisent à recommander, après exploration neurologique, une évaluation du rôle des médicaments, afin d'être en mesure d'identifier précocement ces types de neurotoxicité et de discuter de l'éventualité d'un arrêt rapide du médicament.

*Br J Clin Pharmacol 2022;88(11):4941-9. PMID : 36028463*

### Attention aux effets indésirables spécifiques de la kétamine en cas d'administration chronique

La sécurité d'emploi de la kétamine, très largement utilisée en anesthésie de courte durée en milieu hospitalier, est bien documentée dans cette indication. Mais de par ses effets sur la douleur (blocage des récepteurs NMDA) elle est également utilisée dans d'autres situations alors que seules 2 utilisations hors autorisation de mise sur le marché sont encadrées par des recommandations : les douleurs postopératoires et les douleurs rebelles en situation palliative avancée. Depuis quelques années, on note l'usage de plus en plus fréquent de la kétamine dans la prise en charge de douleurs chroniques dans un contexte non palliatif telles que la fibromyalgie, les douleurs neuropathiques,... situations où l'administration répétée est associée à un profil d'effet indésirable différent.

Ainsi, la prise répétée de kétamine expose à un risque non seulement de pharmacodépendance, mais également de complications hépatobiliaires et uro-néphrologiques. Dans ce contexte, le réseau français d'addictovigilance a mis en place une étude prospective auprès des pharmacies à usage intérieur (PUI) afin de caractériser l'usage de kétamine en ambulatoire.

Les informations recueillies auprès des PUI ayant délivré en extra-hospitalier (délivrance pour 553 patients) ont permis d'estimer que pour 86% des patients extra-hospitaliers l'indication était hors encadrement réglementaire, car il s'agissait de douleurs non cancéreuses le plus souvent, à type de fibromyalgie (44 %) ou de neuropathie (29 %). Dans ces utilisations les modalités d'usage étaient très hétérogènes : fréquences d'administration variables, utilisation par voie sous cutanée et/ou orale et posologie quelques fois élevée (supérieur à 30 ampoules pour 10 % des dispensations).

Cette étude souligne l'urgence d'une information ciblée et claire sur certaines utilisations hors AMM pour lesquelles aucune étude clinique robuste n'est disponible. En effet, lors d'une revue de 2018 sur 12 études randomisées comparatives évaluant l'effet de la kétamine dans la douleur chronique, 6 ont conclu à une efficacité de la kétamine mais 5 fois comparée à un placebo (et 1 fois à la méthadone), et 6 études n'ont pas démontré d'efficacité dans les douleurs chroniques qu'elles soient d'origine périphérique ou centrale.

Par ailleurs, l'exposition répétée de la kétamine en situation de mésusage, mais également lors de son utilisation thérapeutique chez des patients douloureux, a permis de mettre en évidence un risque concentration-dépendant de complication hépatobiliaire (cholangite, hépatite cholestatique conduisant parfois à une transplantation) et uro-néphrologique (hématurie, hydronéphrose, cystite interstitielle, insuffisance rénale secondaire à une sténose urétérale bilatérale ou à une nécrose papillaire,...) en lien avec sa toxicité directe sur l'urothélium pouvant être responsable d'un effet pro-fibrosant. En raison de la toxicité concentration-dépendante et du phénomène de tolérance, il est donc impératif de surveiller régulièrement ces patients : surveillance biologique en particulier un bilan hépatique (dont transaminases, phosphatases alcalines, GGT) pour documenter une atteinte cholestatique témoin d'une atteinte biliaire,

cytologie urinaire, fonction rénale et surveillance clinique des effets indésirables. Les autorités sanitaires ont d'ailleurs diffusé une information sur ces risques en rappelant l'importance du respect du bon usage de la kétamine, qui fait également l'objet d'un risque avéré de détournement et d'usage abusif, ayant conduit notamment à l'inscrire en 2017 sur la liste des substances classées comme stupéfiants.

*Therapies 2022;77:571-80. PMID: 35172927*  
*Thérapie 2018;73:529-39. PMID: 29980296*

## Vaccin contre le rotavirus et hospitalisation pour convulsions

Les convulsions (non fébriles) seraient les manifestations extra-digestives les plus fréquentes chez les nourrissons atteints de gastro-entérite à rotavirus. Les mécanismes évoqués sont une neurotoxicité directe du virus ou de son entérotoxine. Certaines études observationnelles ont évoqué une réduction des hospitalisations pédiatriques pour crise convulsive associée à la mise en œuvre de la vaccination contre le rotavirus. Cette revue systématique avait pour objectif d'évaluer l'effet de la vaccination contre le rotavirus sur la prévention des hospitalisations pour convulsions chez l'enfant de moins de 5 ans. Sur les 13 études retenues, toutes observationnelles, 9 rapportaient une réduction significative du taux d'hospitalisation pour convulsion après l'introduction du vaccin rotavirus, 3 une absence d'impact significatif et 1 une augmentation significative des hospitalisations pour convulsions après l'introduction de ce vaccin. La réalisation d'une méta-analyse n'a pas été possible en raison d'approches méthodologiques trop différentes. Les auteurs concluent que bien que la plupart des études suggèrent un effet protecteur de ce vaccin sur les hospitalisations pour convulsion, s'agissant d'études observationnelles, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du risque élevé de biais. Ainsi pour statuer quant à l'éventuel l'impact de la vaccination contre le rotavirus sur le risque de convulsions, des études complémentaires de plus haut niveau de preuve sont indispensables.

*Vaccine 2022;40(47):6711-21. PMID: 36280558*

## Etude IATROSTAT : les hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux en hausse et certaines évitables

En 2007, Le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) avait estimé que 3,6% des hospitalisations étaient en lien avec la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (EIM), soit près de 144 000 hospitalisations par an en France (Etude EMIR, 2007). Les anticoagulants oraux (antivitamines K) étaient alors les principaux pourvoyeurs de cette iatrogénie grave. L'étude IATROSTAT est une nouvelle étude prospective, confiée par l'ANSM, au RFCRPV, pour actualiser les données sur les effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation en France. Cette étude a été construite sur une méthodologie semblable à celle de l'étude précédente afin de pouvoir comparer les résultats entre les 2 périodes. Au total, 141 services de spécialités médicales de court séjour appartenant à 69 établissements de type CHU et CH ont participé à cette étude, tirés au sort entre avril et juillet 2018. En plus du recueil exhaustif des cas d'EIM, leur « évitabilité » a été estimée après une analyse de la conformité

de l'utilisation des médicaments impliqués dans ces EIM vis-à-vis des recommandations disponibles (monographie des médicaments, recommandations thérapeutiques de sociétés savantes). Ainsi, l'incidence des hospitalisations liées à un EIM a été estimée à 8,5% [IC95% : 7,6%-9,4%] dans les services de spécialités médicales de court séjour en France métropolitaine, soit une augmentation de 136% par rapport à 2007. Il s'agit d'une tendance également observée dans d'autres pays. Le volume de consommation des médicaments ne semble pas en être un facteur explicatif puisque seule une baisse modeste (moins 4%) de ce volume a été observée entre les 2 périodes. En revanche, le profil des victimes et le type de médicaments impliqués dans la survenue de ces EIM pourraient expliquer cette augmentation. Cette étude montre que l'incidence des hospitalisations liées à un EIM augmente avec l'âge : 3,3% [IC95% : 1,8%-5,5%] chez les enfants ( $\leq 16$  ans), 6,6% [IC95% : 5,3-8,0] chez les adultes (17 à 64 ans) et 10,6% [IC95% : 9,3-12,0] chez les aînés ( $\geq 65$  ans). Parmi les 309 patients hospitalisés pour EIM, quatre personnes âgées sont décédées, dont un pour lequel l'EIM a été jugé comme potentiellement évitable. Après un mois de suivi, le taux de mortalité a été estimé à 1,3% [IC95% : 0,4%-3,1%], soit environ 2 760 [IC95% : 850 - 6 587] décès par an en France. Ce chiffre était de 1,03% en 2007. Le profil des médicaments impliqués a changé, en lien avec l'arrivée de nouvelles classes pharmacologiques, en particulier les thérapies dites ciblées, les anticoagulants oraux directs et les antidiabétiques de type incrétinomimétiques. Il en découle un profil d'effet indésirable modifié, avec toujours des manifestations hémorragiques (8,8%), mais également des atteintes hématologiques (6,5%), des insuffisances rénales aiguës (6,3%), des troubles hydro-électrolytiques (6%) et des chutes (5,2%). On observe également un certain nombre d'hospitalisations consécutives à la prise d'antalgiques opioïdes. Rapporté au nombre total d'hospitalisations court-séjour sur la même période, on observe une augmentation de 48 % du nombre d'hospitalisations pour EIM, passant de 143 915 [IC95% : 112 063 - 175 766] en 2007 à 212 500 [IC95% : 190 000 - 235 000] en 2018. En effet, sur la même période, le nombre d'hospitalisation court-séjour en France a globalement diminué au profit de séjours de moins de 24 heures. L'étude apporte également un éclairage nouveau sur l'origine de cette iatrogénie. Ainsi, il est estimé que 16,1% des EIM conduisant à une hospitalisation auraient pu être évités si le médicament en cause avait été utilisé par les professionnels de santé et les patients de façon conforme aux recommandations. Les principales situations de non-conformité sont le non-respect de la dose ou de la durée d'utilisation (27,9%), d'une mise en garde (23,2%), ou d'une précaution d'emploi (18,6%). Dans 11,6% des cas, l'automédication ou le mésusage (qui à la différence d'une erreur est volontaire) par le patient sont en cause. Enfin, les erreurs médicamenteuses étaient la raison d'une hospitalisation évitable dans 9,6% des cas. En conclusion, la iatrogénie médicamenteuse est un motif plus fréquent d'hospitalisation qu'il y a une dizaine d'années en France. Les résultats de cette étude doivent conduire à engager une réflexion approfondie sur des actions de prévention sur les classes médicamenteuses à risque et sur une information claire sur le bon usage des médicaments à la disposition des professionnels de santé et des patients.

*Br J Clin Pharmacol. 2022 Aug 24. doi: 10.1111/bcp.15510. PMID: 36002314*



## INFORMATIONS COVID 19

• C Hleihel-Pou • EM Thillard

### Aide au bon usage du Paxlovid®

Le Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) est indiqué dans le « traitement de la COVID-19 chez des adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ». L'étude clinique EPIC-HR a montré une réduction du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28) chez les patients ayant des symptômes de COVID-19 dans les 5 jours précédents, de 0,8 % (8/1 039) dans le groupe PAXLOVID versus 6,3 % (66/1 046) dans le groupe placebo. Les données cliniques disponibles à ce jour ont conduit à restreindre la prescription aux patients qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

### Points importants avant de prescrire Paxlovid® :

#### Population cible [1]:

ANRS-MIE recommande l'utilisation de Paxlovid® chez les patients :

- immunodéprimés [2], quel que soit leur âge et leur statut vaccinal,
- présentant une comorbidité à haut risque de forme sévère [3], quel que soit leur âge, lorsque leur schéma vaccinal est incomplet [4],
- de plus de 60 ans même sans comorbidité lorsque leur schéma vaccinal est incomplet [4]

#### Contre-indiqué en cas :

- d'insuffisance rénale sévère (DFG<30ml/min) y compris IRT sous hémodialyse ou d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh) en raison de l'absence de donnée pharmacocinétique et/ou clinique.
- d'association avec certains médicaments dont la clairance dépend du CYP3A (cf tableau 1).
- en cas d'intolérance au galactose, déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et galactose.

#### Précautions d'emploi :

- Non recommandé chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer sans contraception mécanique sauf si l'état clinique le justifie.
- Interruption de l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 7 jours après.

#### Modalités de prescription :

- Prescription par tout médecin (ordonnance classique ou conditionnelle).
  - A débuter dans les 5 jours suivant l'apparition des 1ers symptômes (ou le test SARS-CoV-2 positif - antigénique ou PCR).
  - Posologie : 2 comprimés roses de nirmatrelvir (2x150mg) et 1 comprimé blanc de ritonavir (100mg) par voie orale, ensemble, toutes les 12 heures et pendant 5 jours.
- Attention : en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG  $\geq$  30 à < 60 ml/min), la dose de nirmatrelvir sera réduite à 1 comprimé (+1 comprimé de ritonavir).

#### Profil de sécurité :

Les effets indésirables rapportés à ce jour sont non graves (dysgueusie, céphalées, trouble digestif et malaise). Des cas d'élévation transitoire de la pression artérielle ont été rapportés dans les études et déclarés en post AMM (prendre en compte ce risque pour le suivi de vos patients) [5].

[1] DGS n°2022-80 Dispositif d'appui à la prescription de Paxlovid®

[2] Liste des personnes immunodéprimés : patients transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, maladie auto-immune sous traitement immunosuppresseur agressif de type anti-CD20 ou anti-métabolites, certains types de lymphomes traités par anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK, leucémie lymphoïde chronique, formes rares de déficits immunitaires primitifs et myélomes sous traitement.

[3] Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 HAS 18-05-2022

Liste des personnes à très haut risque de forme grave : cancers et maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ; maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; poly-pathologies chroniques avec au moins deux insuffisances d'organes ; certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (liste spécifique établie par le COS et les filières de santé maladies rares) ; trisomie 21

Liste des personnes présentant des facteurs de risque de forme grave : insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés) ; diabète ; obésité ; cancers ; BPCO et insuffisance respiratoire ; insuffisance cardiaque ; hypertension artérielle compliquée ; maladies hépatiques chroniques ; troubles psychiatriques ; démence ; personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

## Focus sur la gestion des interactions médicamenteuses avec le Paxlovid

Le Paxlovid® étant composé du nirmatrelvir, inhibiteur de la protéase 3C-like du SARS-CoV-2 et du ritonavir, substrat et inhibiteur puissant du CYP3A4, son utilisation avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A (risque d'augmentation de la concentration du médicament concomitant) ou qui sont de puissants inducteurs du CYP3A (risque de baisse de la concentration du Paxlovid®), **est donc contre-indiquée** (cf tableau 1).

### Tableau 1 - Médicaments contre-indiqués en association au Paxlovid® (liste non exhaustive)

#### Risque de toxicité du médicament concomitant par augmentation de sa concentration :

Antagoniste des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques : alfuzosine ;  
Anticancéreux : vénétoclax ;  
Antiarythmiques : amiodarone, dronedarone, flécaïnide, propafénone, quinidine ;  
Antibiotiques : acide fusidique ;  
Antigoutteux : colchicine ;  
Antipsychotiques/neuroleptiques : pimozide, clozapine, quétiapine ;  
Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ;  
Hypolipémiants : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine - Inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP) : lomitapide ;  
Inhibiteurs du PDE5 : avanafil, sildénafil, vardénafil ;  
Sédatifs/hypnotiques : clorzépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral.

#### Risque d'inefficacité du Paxlovid® par diminution de sa concentration :

Antibiotiques : rifampicine ;  
Préparation à base de plantes : millepertuis (*hypericum perforatum*) ;  
Anticonvulsants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.

D'autres médicaments sont à risque d'interaction et ne sont pas contre indiqués, mais ils nécessitent une suspension transitoire, une adaptation posologique, une surveillance rapprochée ou un suivi pharmacologique (ex : tacrolémie). Ces médicaments à risque d'interaction sont listés dans le RCP du Paxlovid® [6] et sur le site de la Société Française de Pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid> [7].

Il est recommandé d'identifier en amont de la prescription les patients de votre file active susceptibles d'être traités par le Paxlovid®, afin d'anticiper les éventuelles adaptations thérapeutiques qui seraient nécessaires au moment de la prescription.

### 📞 Qui contacter en cas de question ?

Un dispositif d'appui via **un numéro vert (0 800 130 000)** a été mis en place par la DGS en lien avec la SFPT pour répondre à vos questions concernant en particulier la gestion des interactions médicamenteuses. Ce numéro vous permet d'échanger avec un pharmacologue du Centre régional de Pharmacovigilance ou du laboratoire de pharmacologie de votre région afin d'obtenir un avis d'expert sur la conduite à tenir.

## Campagne vaccinale contre la COVID-19 automne 2022

### Quels patients sont éligibles à une dose de rappel [4] ?

- personnes âgées de 80 ans et plus - résidents en EHPAD/USLD - personnes sévèrement immunodéprimées, quel que soit l'âge	> dès 3 mois après la dernière dose ou l'infection au SARS-Cov2
- personnes de 60 ans et plus, - personne souffrant d'une ou plusieurs comorbidités, - femmes enceintes dès le premier trimestre de grossesse - personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables (dont professionnels des secteurs sanitaires et médico-social)	> dès 6 mois après la dernière dose  Si infection au SARS-Cov2, > dès 3 mois après l'infection, en respectant un délai minimal de 6 mois après la dernière dose.

Le rappel devra être réalisé préférentiellement avec un vaccin bivalent : COMIRNATY original/omicron BA4-5 ou SPIKEVAX original/omicron BA-1 ou BA4-5 (si plus de 30 ans).

[4] DGS n°2022-79 Critères pour le rappel de vaccination anti COVID-19 – automne 2022

[5] Suivi de la tolérance des médicaments contre la COVID-19 au 15-09-2022 – site de l'ANSM

[6] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_fr.pdf)

[7] <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

# 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 - Juillet 2022

### Rappel des règles de bon usage de la colchicine afin de limiter le risque de surexposition

La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite qui, en cas de surexposition, expose à des effets graves, dont les premiers signes sont des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements), qui peuvent conduire à une défaillance multiviscérale pouvant être fatale (atteinte hématologique, respiratoire, cardiaque et neurologique).

L'ANSM, rappelle les règles à respecter afin de limiter le risque de surexposition :

- Respecter la posologie recommandée dans l'AMM :

-> Dans la goutte :

	Prise en charge PRECOCE (jusqu'à 36h) des accès de crise aigus de goutte chez le patient SANS facteur de risque de toxicité	Posologie maximale à ne jamais dépasser chez le patient SANS facteur de risque de toxicité
1 <sup>er</sup> jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 3 fois par jour)
2 <sup>ème</sup> jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
3 <sup>ème</sup> jour	1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 2 fois par jour)
4 <sup>ème</sup> jour et suivants	1 mg	1 mg

Chez le sujet âgé (notamment de plus de 75 ans), ne pas dépasser 2 mg (en plusieurs prises) le 1<sup>er</sup> jour, surveiller la survenue éventuelle de diarrhée (dans ce cas réduire la posologie à 0,5 mg).

-> Dans les autres indications : 0,5 à 2 mg/jour selon l'indication et l'âge

- Diminuer la posologie chez l'insuffisant hépatique, l'insuffisant rénal et les sujets à risque d'insuffisance rénale (risque de déshydratation, médicaments néphrotoxiques), et assurer un suivi particulier de ces patients,
- Respecter les contre-indications, en particulier :
  - insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min selon cockroft),
  - insuffisance hépatique sévère,
- Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse, en particulier l'association à la pristinamycine ou à un macrolide (hormis spiramycine) est contre-indiquée,
- Informer les patients de l'importance de respecter la posologie et de consulter rapidement en cas de diarrhée, nausées, vomissements. Une diminution de posologie ou un arrêt de traitement devra être envisagé.

### Topiramate (Epitomax® et génériques) : risque de troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés in utero

Une étude récente\* sur le risque de troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés in utero aux antiépileptiques a mis en évidence, en cas de traitement maternel par topiramate, une augmentation du risque de troubles du spectre autistique (multiplié par 2,77) et de déficience intellectuelle (multiplié par 3,47) par rapport aux grossesses de femmes épileptiques non traitées.

Dans l'attente de l'évaluation européenne de ce signal, l'ANSM demande aux professionnels de santé de prendre en compte dès à présent ce risque lors de toute prescription de topiramate chez une femme en âge de procréer ainsi qu'en cas de grossesse.

Pour rappel, le topiramate est également tératogène, exposant à un risque élevé de malformations majeures (multiplié par 3)

dont des fentes labiales et palatines, des hypospadias et des microcéphalies. Il présente également un risque augmenté de petit poids de naissance.

L'ANSM rappelle :

- Que le topiramate ne doit jamais être utilisé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer sans méthode de contraception hautement efficace (sauf en cas de nécessité absolue dans la prise en charge de l'épilepsie).
- Si du topiramate doit être prescrit à une femme en âge de procréer, il faut s'assurer qu'elle utilise une méthode de contraception hautement efficace.
- Que le topiramate peut diminuer l'efficacité des contraceptifs œstro-progestatifs.
- Qu'il est nécessaire de rappeler aux patientes, qu'en cas de projet de grossesse, elles doivent échanger avec leur médecin afin d'adapter le traitement avant la conception.

\*Björk, M. H. et al. *JAMA neurology* 2022;79(7):672-81.

### Méthotrexate par voie orale (Imeth\*, Novatrex\* et génériques) : carte patients et brochure pour les professionnels de santé afin d'éviter les surdosages

Des surdosages, conduisant parfois au décès sont encore déclarés avec le méthotrexate per os (Imeth, Novatrex et génériques). Ces surdosages peuvent être liés à des erreurs de prise (tous les jours au lieu d'une fois par semaine) ou à une interaction médicamenteuse.

L'ANSM rappelle que ces médicaments ne doivent être administrés qu'une seule fois par semaine et qu'il est important d'être vigilant lorsqu'ils sont pris avec d'autres médicaments.

L'ANSM informe :

- qu'une carte patient et une brochure pour les professionnels de santé sont maintenant disponibles afin de prévenir les situations conduisant à un surdosage.
  - que les professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier/infirmière) doivent, lors de chaque prescription, renouvellement ou dispensation :
    - s'assurer que le patient a bien compris que le médicament doit être pris uniquement une fois par semaine
    - informer le patient des risques de surdosage en cas de prise parallèle d'autres médicaments (notamment AINS, IPP,...)
    - informer le patient des signes de surdosage et de contacter rapidement un médecin en cas de suspicion de surdosage
    - porter une attention particulière aux patients âgés ou présentant des troubles cognitifs du fait du risque plus important de confusion et informer également les personnes aidantes.
- Pour les pharmaciens, lors de la dispensation, décider en concertation avec le patient du jour de la semaine où le médicament doit être pris et lui demander de l'écrire sur sa carte patient présente dans la boîte.

### Pediaven AP-HP : attention aux erreurs de reconstitution avant perfusion

Des cas d'erreurs de reconstitution avant perfusion des spécialités Pediaven AP-HP, solutions pour perfusion, ont été signalés chez des nourrissons et jeunes enfants conduisant à des risques graves, potentiellement fatals: risque d'hyperglycémie ou de nécrose au site d'injection en cas d'extravasation. Toutes les spécialités sont concernées : Pediaven AP-HP Nouveau-né 1, Nouveau-né 2, G15, G20 et G25.

Ces erreurs médicamenteuses correspondent, soit à l'absence de rupture de la soudure centrale délimitant les deux compartiments de la présentation conduisant à la perfusion du seul compartiment glucosé, soit à une rupture incomplète de cette soudure centrale

conduisant à une hétérogénéité de la solution perfusée. En conséquence, l'ANSM rappelle qu'il est indispensable de respecter les 3 actions suivantes avant perfusion :

1. Retirer le suremballage de la poche bi-compartmentée seulement au moment de la préparation du produit en vue d'une perfusion immédiate.
2. Rompre obligatoirement la soudure centrale entre les deux compartiments sur toute sa longueur et mélanger soigneusement la solution obtenue en retournant plusieurs fois la poche sur elle-même.
3. Respecter la vitesse de perfusion préconisée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'adapter en fonction de l'âge du patient et de la concentration en glucose.

Les recommandations suivantes doivent également faire l'objet d'une attention particulière :

- Conserver toujours les spécialités Pediaven AP-HP dans leur suremballage avec étiquette rouge alertant sur la nécessité de rompre la soudure avant administration
- Effectuer les opérations de préparation avant perfusion (retrait du suremballage, rupture de la soudure centrale sur toute sa longueur, homogénéisation de la solution, supplémentation si besoin en vitamines et oligoéléments) par la même infirmière
- Préparer si possible la perfusion de Pediaven AP-HP dans une zone dédiée

## ANSM - Septembre 2022

### Cyclophosphamide Reddy Pharma® contre-indiqué chez les enfants et les adolescents

Les spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (500mg/1mL, 1000mg/2mL et 2000mg/4mL), solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion sont indiquées chez l'adulte uniquement. Ces spécialités sont des solutions alcooliques (éthanolique) de cyclophosphamide. En raison de la teneur en alcool, elles sont contre-indiquées chez les enfants et les adolescents (c'est-à-dire les moins de 18 ans). Des alternatives sans alcool existent pour la population pédiatrique.

### Spécialités à base d'hydroxyéthylamidon (Isovol® 6%, Restorvol® 6%, Voluven®) : Suspension des AMM

Les solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) sont actuellement indiquées pour le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seules est jugée insuffisante.

Leur utilisation avait été restreinte à l'indication actuelle depuis 2013 en raison d'un risque accru d'atteinte rénale et de mortalité chez les patients atteints de sepsis ou de maladies graves et des mesures additionnelles (nouvelles contre-indications et mises en garde, ajout de ces mises en garde sur les flacons, formation sur les conditions d'utilisation des produits) avaient été prises.

Malgré cela, une étude a montré une utilisation persistante des HEA chez des patients présentant des contre-indications, conduisant à un risque accru de conséquences graves. Aucune autre mesure permettant d'améliorer davantage la conformité des prescriptions et de réduire ces risques n'a pu être identifiée. Les laboratoires Fresenius Kabi et B Braun Medical, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que :

- Les AMM des solutions pour perfusion à base d'HEA : Isovol® 6%, Restorvol® 6%, Voluven® sont suspendues à compter du

03/10/2022.

- Un rappel des lots sera mis en œuvre ce même jour.

Les professionnels de santé ne doivent plus les utiliser et envisager d'autres alternatives selon les recommandations en vigueur.

## ANSM - Octobre 2022

### Topiramate (Epitomax® et génériques) : Modification des conditions de prescription et de délivrance aux femmes

Un risque de troubles du neuro-développement vient d'être récemment mis en évidence pour les enfants exposés in utero au topiramate (Björk 2022)\*. Ainsi, le risque de troubles du spectre autistique est estimé entre 2 et 6 % et de déficience intellectuelle entre 1 et 8 % des enfants exposés. Pour mémoire, les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse ont également un risque de malformation majeure (en particulier fentes labiales et palatines, hypospadias et microcéphalies) estimé jusqu'à 8% et une majoration du risque de petit poids à la naissance.

En raison des risques de troubles neuro-développementaux, l'ANSM modifie les conditions de prescription et de délivrance du topiramate chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer :

- le topiramate est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace, dans le traitement :

- de la migraine

- de l'épilepsie, sauf en cas de nécessité absolue (inefficacité des autres traitements ou intolérance aux autres traitements).

- la prescription initiale annuelle sera limitée aux neurologues et pédiatres à compter du 2 novembre 2022

• la prescription devra être accompagnée d'une information complète de la patiente et d'un formulaire d'accord de soins co-signé avec le neurologue ou le pédiatre

- pour les patientes déjà traitées, le renouvellement sera possible par tout médecin jusqu'au 2 mai 2023

La dispensation sera conditionnée à la présentation du formulaire annuel d'accord de soins co-signé et de l'ordonnance annuelle du neurologue ou du pédiatre.

*\*Björk, M. H. et al. JAMA neurology, 2022;79(7), 672-81.*

### Haldol® 2 mg/l, solution buvable (halopéridol) : Risque d'erreur et rappel de la dose unique maximale pouvant être administrée

La solution buvable Haldol® (halopéridol) 2 mg/ml se présente sous la forme d'un flacon compte-gouttes de 30 ml.

Un risque d'erreur médicamenteuse (nombre de gouttes incorrect) lié à cette forme compte-gouttes a été rapporté.

Le laboratoire Janssen-Cilag, en accord avec l'ANSM, rappelle que :

- 1 goutte de solution buvable Haldol® 2 mg/ml correspond à 0,10 mg d'halopéridol

- Cette solution buvable :

- permet l'administration de doses uniques inférieures à 1 mg et d'une dose maximale de 2 mg (20 gouttes).

- n'est pas adaptée à l'administration de doses uniques supérieures à 2 mg. Seules les formes orales Haldol® comprimé le sont.

- D'autres antipsychotiques sont disponibles en solution buvable.

ISSN : 2610-4512

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

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

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

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

Dépôt légal : novembre 2022

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 01/07/2022 et le 31/10/2022 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)	-	-	
III (modérée)	<b>EVUSHELD</b> (tixagévimab/ cilgavimab)	Dans la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19.	données limitées suggérant un profil de sécurité favorable, sous réserve du respect des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques identifiés : hypersensibilité (dont anaphylaxie), événements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques (notamment infarctus du myocarde), troubles de la coagulation cliniquement significatifs
IV (mineure)	<b>ATGAM</b> (immunoglobuline équine anti-lym- phocyte T humain)	Dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible.	
	<b>VORAXAZE</b> (Glucarpidase)	Dans la réduction de la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate	Profil de sécurité difficilement évaluable en raison des nombreux événements indésirables liés à la pathologie ou à la toxicité du MTX, mais jugé néanmoins satisfaisant au regard de la gravité de ces situations pouvant engager le pronostic vital. Absence de données d'efficacité et de sécurité à long terme compte-tenu du faible suivi des patients dans les études cliniques présentées
	<b>TAVNEOS</b> (avacopan)	Dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active, en association au rituximab ou au cyclophosphamide.	Le traitement par avacopan a permis une nette diminution de l'utilisation des corticoïdes sans pour autant avoir engendré une épargne cortisonique complète ; et recul qui reste limité pour évaluer le bénéfice et la sécurité à long terme de l'avacopan (durée de l'étude de 52 semaines)
V (absence)	<b>NEXOCET</b> (oméprazole) poudre pour sus- sension buvable	Dans le traitement et la prévention de la récurrence des ulcères gastro-duodénaux chez les adultes ; le traitement des ulcères duodénaux causés par Pylori associé à des antibiotiques chez les enfants de plus de 4 ans et les adolescents ; le traitement des reflux gastro-œsophagiens chez les adultes et les enfants de plus de 1 an ;	
	<b>ORYLMYTE</b> (Dermatopha- goïdes pterony- sinus/ Derma- tophagoïdes farinae)	Chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes dans le traitement de la rhinite allergique ou de la rhinoconjonctivite modérée à sévère due aux acariens dont le diagnostic a été établi par une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick-test cutané et/ou dosage d'IgE spécifiques).	Risque de réactions allergiques systémiques, la première administration du lyophilisat oral doit être réalisée sous surveillance médicale.
	<b>METHOXSALENE</b> <b>MACOPHARM</b> (méthoxsalène)	Chez les adultes pour une utilisation extracorporelle dans le traitement palliatif du lymphome cutané à cellules T à un stade avancé chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres formes de traitement.	
	<b>ALUTARD</b> (Venin d'abeille Apis mellifera et venin de guêpe Vespula)	Prise en charge des patients ayant des antécédents de réactions systémiques aux venins d'abeille Apis mellifera et de guêpe Vespula spp.	
	<b>FLUAD TETRA</b> (Vaccin antigrip- pal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant))	Dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.	Événements indésirables locaux et systémiques plus fréquents par rapport aux vaccins classiques, en lien avec l'adjuvant qui entraîne une nette augmentation de la réactogénicité
	<b>GONADOTRO- PHINE CHO- RIONIQUE IBSA</b> (gonadotrophine chorionique )	Chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire; pour les programmes d'assistance médicale à la procréation tels que la fécondation in vitro : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.	

	<b>RYALTRIS</b> (chlorhydrate d'olopatadine/furoate de mométasone)	Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pour le traitement des symptômes nasaux modérés à sévères de la rhinite allergique, en deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par anti-histaminique ou par corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante ; dans les autres situations cliniques : chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour lesquels une monothérapie par antihistaminique (oral ou intra-nasal) ou corticoïde intranasal est considérée comme suffisante.	
	<b>DZUVEO</b> (citrate de sufentanil)	Prise en charge multimodale des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence.	
	<b>RYMPHYSIA</b> (alpha-1 antitrypsine humaine)	Chez l'adulte pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ).	
	<b>ULTARCORLENE</b> (pivalate de prednisolone)	Dans les états inflammatoires sévères d'origine allergique et les états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.	
	<b>BEOVU</b> (brolocizumab)	Chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.	Profil de sécurité comparable à celui de l'aflibercept
	<b>NULOJIX</b> (bélatcept)	Dans la prévention du rejet du greffon, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique, chez les adultes EBV+ transplantés rénaux dans le cadre d'une conversion à partir d'un traitement incluant un ICN au moins 6 mois après la transplantation.	
	<b>NGENLA</b> (somatogon)	Dans le traitement de l'enfant et de l'adolescent âgé de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance.	Réactions au site d'injection et immunogénicité plus fréquentes avec le somatogon par rapport à la somatropine Incertitudes sur la sécurité à long-terme de l'exposition à un niveau accru d'IGF-1 non-physiologique, y compris les risques potentiels de néoplasie (bénigne et maligne) et d'altération de la tolérance au glucose ;
	<b>INTRATECT</b> (immunoglobuline humaine normale)	Chez les adultes, les enfants et les adolescents (de 0 à 18 ans), traitement de substitution dans les déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps, déficits immunitaires secondaires chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques avéré (taux d'IgG < 4 g/l) et dans l'immunomodulation en cas de thrombocytopénie immune primaire chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale, syndrome de Guillain-Barré, maladie de Kawasaki (en association à l'AAS), polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ou neuropathie motrice multifocale.	
	<b>CRONOMIR</b> (noradrénaline)	Dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.	
	<b>FLUCORTAC</b> (acétate de fludrocortisone)	Dans le traitement substitutif en cas de déficit en minéralocorticoïdes, en association avec un glucocorticoïde dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel, dans toutes les catégories d'âge et dans le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère neurogène nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge.	
	<b>FLUDROCORTISONE ACETATE ACCORD</b> (acétate de fludrocortisone)	Dans le traitement, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) et l'hyperplasie congénitale des surrénales classique (syndrome adrénogénital avec perte de sel), en association avec un glucocorticoïde.	
	<b>CETAFEN</b> (ibuprofène sodique dihydraté/paracétamol)	Dans le traitement symptomatique de courte durée des douleurs aiguës modérées chez l'adulte, lorsqu'un mode d'administration intraveineux est considéré comme cliniquement nécessaire et/ou lorsque les autres voies d'administration sont impossibles.	Le rapport efficacité/ effets indésirables est considéré comme moyen dans l'indication. Option thérapeutique pour le traitement symptomatique de courte durée des douleurs aiguës modérées (2 jours maximum), lorsqu'un mode d'administration intraveineux est considéré comme cliniquement nécessaire et/ou lorsque les autres voies d'administration sont impossibles

**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 dans l'indication de l'AMM	<b>RYBREVANT</b> (amivantamab)	Dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.	
	<b>NEXOCET</b> (oméprazole) poudre pour suspension buvable	Dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens pathologiques chez les enfants de 1 mois à 1 an.	Données de sécurité de l'oméprazole extrêmement réduites chez le nourrisson y compris sur l'usage à long terme



# RAPPORT D'ACTIVITÉ

## missions 2021 régionales

En 2021, le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire a pris en charge **8848 dossiers** :

- **6772 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** documentées, analysées puis transmises à l'ANSM dont 5753 (85%) en lien avec les vaccins contre la COVID-19
- **1200 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux** ou conseils thérapeutiques.
- **165 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluation du risque après **exposition** à un médicament.
- **164 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **441 questions** sur les médicaments ou leur utilisation.
- **106 erreurs médicamenteuses**

### Déclaration d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **6772 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre-et-Loire (34,5%), du Loiret (22,5%), du Loir-et-Cher (13,5%), de l'Eure-et-Loir (15%), du Cher (8,5%) et de l'Indre (6%). En raison de la place prépondérante des déclarations concernant les vaccins, les patients sont à l'origine de 41% des déclarations, suivis des médecins libéraux (25%), des centres hospitaliers (13%) (dont 45% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), du CHRU de Tours (9%), des pharmaciens libéraux (5%) et des cliniques (2%). L'EIM déclaré portait sur un vaccin dans 85% des déclarations. Par ailleurs, 10% des notifications enregistrées ont fait suite à une demande d'aide pour suspicion ou gestion d'un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et de la bibliographie a été adressée pour 45% des déclarations ou questions et un simple accusé de réception dans 55%.

Les effets déclarés concernent plus fréquemment les femmes (69%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (0,4%), enfants et adolescents (2,8%), adultes (68,8%) et sujets âgés (26,9%). L'EIM a été jugé **grave**<sup>1</sup> dans 29% des cas. L'EIM a été jugé **évitable**<sup>2</sup> **59 fois** (1%). Enfin, 80 cas (1%) ont été transmis à l'ANSM comme signal potentiel.

### Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **1200 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable font suite à une question émanant du CHRU dans 40% des cas, d'un autre établissement public 23%, d'un médecin libéral 18%, d'un patient 17% ou d'une clinique 1%. Elle portait sur un vaccin contre la COVID-19, 546 fois (45%). La question est le plus souvent posée par téléphone (70%). Parmi les aides au diagnostic,

653 (55%) questions ont permis de conclure ou de confirmer le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration de pharmacovigilance.

### Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **165 questions** proviennent du CHRU (59%), d'un autre centre hospitalier (20%), d'un professionnel de santé libéral (13%), d'un patient (6,5%) ou d'une clinique (1%). Elles sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1er trimestre ou plus tard, ou en cas d'exposition paternelle ; aide à la prescription avant ou pendant la grossesse ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale. L'appel émane le plus souvent d'un gynécologue, d'une sage-femme ou d'un généraliste. Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

### Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **164 questions** proviennent du CHRU (80%), d'un autre centre hospitalier (13%), d'un professionnel de santé libéral (4%) ou d'un patient (3%). Les questions les plus fréquentes portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a le plus souvent permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre le traitement.

### Questions diverses sur les médicaments

Les **441 questions** émanent d'un professionnel de santé libéral (30%), d'un patient (23%), du CHRU (22%), d'un autre établissement de santé (19%) ou d'une autre structure (6%). Les questions les plus fréquentes portent sur une indication ou contre-indication (28%), un risque d'interaction médicamenteuse (17%) ou une adaptation posologique chez un patient à risque (2%).

### Erreurs médicamenteuses

Les 106 déclarations d'erreurs médicamenteuses ont été transmises par un établissement de santé (58%), un professionnel de santé libéral (25%) ou une autre structure (17%). Il s'agissait d'une erreur avérée (93%), d'une erreur potentielle (4%) ou d'un risque d'erreur (3%). La présentation du médicament a été jugée comme potentiellement en cause dans 12% des cas et 2 cas ont été transmis à l'ANSM comme signal potentiel. Enfin, 18 (17%) ont été compliqués d'effets indésirables.

<sup>1</sup> Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.  
<sup>2</sup> Effet indésirable secondaire à une prescription non conforme à l'AMM (posologie, interaction, mise en garde non respectée, adaptation au terrain du patient...)



**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 !