

# VIEKING NORMAND



MARS-AVRIL-MAI 2019

### **S**OMMAIRE





Interaction entre acétate d'ulipristal et progestatifs

Bilan de PharmacoVigilance de l'Entresto



Immunothérapies anti-checkpoints : des effets indésirables différents des anticancéreux conventionnels



Infos des Autorités de Santé



Genvoya® Stribild®: pas pendant la grossesse!

Vénétoclax et myélome multiple (MM) : arrêt des inclusions dans les essais cliniques

Restrictions d'utilisation pour les fluoroquinolones\* systémiques ou inhalées, Retrait du marché des Quinolones

Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement

Antiépileptiques et grossesse

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



# Interaction entre acétate d'ulipristal et progestatifs crpv d'Angers et de Nantes

Madame X est traitée habituellement par une pilule progestative minidosée à base de désogestrel. Suite à un oubli, elle prend une contraception d'urgence par Ellaone® (acétate d'ulipristal).

Elle s'interroge sur la conduite à tenir quant à la reprise de sa pilule, doit-elle la reprendre tout de suite?

L'acétate d'ulipristal (UPA) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, actif par voie orale. Il est caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone, avec une liaison de forte affinité aux récepteurs de la progestérone humaine sur des tissus spécifiques (utérus, col de l'utérus, ovaires, hypothalamus).

Il est indiqué dans le cadre d'une contraception d'urgence (Ellaone® 30mg) ou le traitement des fibromes utérins (Esmya® 5mg).

Quand il est utilisé en contraception d'urgence, le mécanisme d'action correspond à l'inhibition ou au retard de l'ovulation d'au moins 5 jours *viα* la suppression du pic d'hormone lutéinisante (LH). Le traitement consiste à prendre un comprimé par voie orale le plus tôt possible, et au plus tard 120 heures (5 jours) après un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

#### Compétition à l'origine d'une diminution d'efficacité

Il existe un effet compétitif entre l'UPA et les progestatifs au niveau des récepteurs de la progestérone. La reprise précoce d'une contraception par progestatifs peut donc entrainer une diminution de l'efficacité de l'UPA.

#### Recommandations

Il convient donc de respecter un intervalle de 5 jours entre la contraception d'urgence par UPA et la reprise d'un progestatif.

Par ailleurs l'efficacité de la contraception hormonale n'étant pas immédiate, il est nécessaire d'utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours suivant la reprise de la pilule ce qui correspond à 12 jours au total après la prise de l'ulipristal.

→ L'UPA a des effets anti-progestatifs et ne doit pas être administré en même temps que des progestatifs quelle que soit l'indication du traitement. Il existe un risque de diminution d'efficacité de l'UPA et des progestatifs en cas d'association.

# Bilan de PharmacoVigilance de l'Entresto crev de Toulouse

L'Entresto® est une association du valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et du sacubitril, un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine (1-7).

Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor », ARNI).

Ses effets pharmacodynamiques sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique.

L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité versus l'enalapril seul. Il est indiqué « chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ( $\leq 35\%$ ) ».

Son SMR est « important » et l'ASMR de niveau IV («mineur»).

Le second suivi de PharmacoVigilance de ses effets indésirables (EI) survenus en France du 1er juin 2017 au 31 août 2018, réalisé par le CRPV de Toulouse, a retrouvé les principaux EI déjà décrits dans le premier suivi : 98 notifications d'hypotensions artérielles (qui est l'EI le plus fréquent), 93 altérations de la fonction rénale (n=93), 62 observations de prurits, 59 diarrhées, 33 EI à type de toux, 21 hyperkaliémies et 15 angiœdèmes.

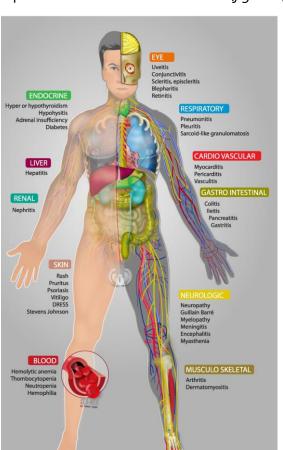
Dans ce suivi, 11 interactions médicamenteuses avec un IEC ont été notifiées pour non-respect du wash-out obligatoire entre l'arrêt d'un IEC et l'initiation de l'Entresto® ou encore pour association d'Entresto® avec un IEC. Il n'a pas été fait mention d'EI « inattendu » d'importance clinique majeure.

Le CRPV souhaite rappeler le *risque accru d'angiædème* en cas d'association d'Entresto® avec un IEC (association *contre-indiquée*) et l'absolue nécessité de respecter *le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'Entresto® ou entre l'arrêt d'Entresto® et la reprise d'IEC.* 

#### **Immunothérapies anti-checkpoints** différents indésirables des effets anticancéreux

#### **CONVENTIONNELS M. Sassier – CRPV Caen**

Les nouvelles immunothérapies anti-checkpoints sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle du système immunitaire. Actuellement utilisés en cancérologie dans de multiples indications, ils inhibent des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes (CTLA4, PD1) ou leur ligand (PD-L1, ligand de PD1). En levant les freins du système immunitaire, on réactive une réponse immunitaire antitumorale (figure 1)



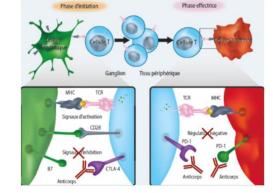
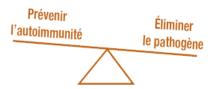


Figure 1 - Points de contrôle de la réponse immunitaire anti-tumorale<sup>1</sup>

Les effets indésirables liés aux immunothérapies anti-checkpoint peuvent toucher potentiellement tous les organes et tissus, ils surviennent majoritairement dans les 1ers mois de traitement mais peuvent survenir plus tardivement.

Parmi les principaux effets indésirables graves immuno médiés, on retrouve des cas d'affections pulmonaires (pneumopathies interstitielles), gastro-intestinales (colites), endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), hépatiques (hépatite), rénales (néphrite interstitielle), cardiaque (myocardite), cutanées (syndrome de Lyell) , et oculaires (uvéite) (figure 1).



Prise en charge urgente et spécifique des effets indésirables graves par corticothérapie ou parfois d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Figure 2 - Spectre de toxicité des immunothérapies anti-checkpoint<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Girard N. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: update and prospects. La lettre du pneumoloque 2015 ; 18 (6) : 302-8

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol. 2016; 27(4):559-74

de transmission de l'infection VIH de la mère à

#### Vos Cas

# Genvoya® Stribild®: pas pendant la grossesse! n. massy – crpv rouen

Les données pharmacocinétiques montrent des taux faibles d'exposition au cobicistat et à l'elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse

Augmentation du risque d'échec virologique et

- Réduction de l'exposition pharmacocinétique au darunavir « boosté » par le cobicistat
- Sous-exposition à l'elvitégravir

Il est recommandé de ne pas instaurer de traitement par elvitégravir/cobicistat pendant la grossesse et de modifier le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par elvitégravir/cobicistat.

Genvoya® Stribild® : risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant en raison d'une réduction de l'exposition pharmacocinétique à l'elvitégravir et au cobicistat au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse- Lettre aux professionnels de santé (28/03/2019)

# Vénétoclax et myélome multiple (MM) : arrêt des inclusions dans les essais cliniques N. Massy – CRPV Rouen

L'analyse intermédiaire d'un essai clinique ayant mis en évidence une proportion plus élevée de décès potentiellement liés à des infections par rapport au groupe placebo il est convenu que

- Aucun nouveau patient ne peut être inclus dans les essais cliniques évaluant le vénétoclax dans le MM avant qu'une analyse complémentaire des données ne soit réalisée et que la suspension ne soit levée.
- Les patients atteints de MM en cours de traitement par vénétoclax dans les essais cliniques peuvent le continuer après avoir consulté leur médecin hématologue. Les recommandations de prévention du risque infectieux transmises aux investigateurs devront être suivies.
- Ces mesures ne s'appliquent pas aux patients atteints de leucémie lymphoïde chronique traités par Venclyxto (vénétoclax) sous réserve du respect des indications, des posologies et des précautions d'emploi mentionnées dans le RCP de l'AMM.

#### Cette spécialité n'est pas indiquée dans le traitement du myélome multiple

L'ANSM rappelle que la spécialité Venclyxto (venetoclax) est indiquée :

- en association au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- en monothérapie pour le traitement de la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ou
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Venclyxto (vénétoclax) : signal de sécurité issu de l'essai clinique évaluant le vénétoclax dans le traitement du myélome multiple - Point d'Information 02/05/2019

# Restrictions d'utilisation pour les fluoroquinolones\* systémiques ou inhalées, Retrait du marché des Quinolones (fluméquine) N. Massy – CRPV Rouen \*ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, et ofloxacine \*ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, et ofloxacine

Suite à la réévaluation européenne motivée par le risque d'effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles, principalement musculo-squelettiques et neurologiques de ces médicaments :

- → Le rapport bénéfice/risque des quinolones est désormais défavorable. L'APURONE (fluméquine), seule quinolone commercialisée en France sera donc retirée du marché.
- → Les fluoroquinolones voient leurs indications restreintes aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et en l'absence d'alternative.

#### Ainsi, les médicaments à base de fluoroquinolones ne doivent pas être prescrits pour:

- traiter des infections non sévères ou spontanément résolutives (ex : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses ;
- traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- traiter des infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés;
- des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou fluoroquinolones.

En outre, prudence particulière recommandée du fait d'un risque de tendinopathie majoré :

- chez les personnes âgées,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de greffes d'organes solides,
- en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes et de fluoroquinolones qui doit être évitée.

Informer les patients d'arrêter le traitement et consulter dès l'apparition de symptômes tels que des douleurs ou une faiblesse musculaire et des douleurs ou gonflements des articulations.

Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation - Lettre aux professionnels de santé (10/04/2019)

# Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement B. Chretien - CRPV Caen

Appartenant à la classe des antimétabolites, sous-classe des analogues de la pyrimidine, le Fluorouracile (5-FU) est un dérivé fluoré de l'uracile dont le mécanisme d'action principal est d'inhiber la synthèse de novo des acides nucléiques et donc d'inhiber la synthèse de l'ADN. Cette voie cytotoxique nécessite son métabolisme intracellulaire en 5-FdUMP (5-fluorodésoxyuridine monophosphate).

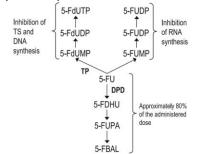


Figure 1 Métabolisme du 5-FU (Del Re et al., 2010)

Le 5-FdUMP bloque alors la thymidilate synthétase qui ne peut ainsi plus jouer son rôle de synthèse de la thymidine à partir du désoxyuridine monophosphate (dUMP) (Figure 11). Un précurseur oral du 5-FU, la capécitabine, est actuellement commercialisé en France (Xeloda® et ses génériques)<sup>2</sup>.

Dans la cellule, les bases puriques et pyrimidiques sont des éléments constitutifs des nucléotides, rentrant dans la composition des acides nucléiques. La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est une enzyme du catabolisme des pyrimidines endogènes (uracile et thymidine) et fluorées (médicamenteuses).

L'activité de la DPD, qui varie d'un individu à l'autre, constitue l'étape limitante de ce processus.

Ainsi, les patients avec un déficit important en DPD présentent un risque accru de toxicité aiguë et grave sous 5-FU ou capécitabine du fait du rôle majeur de l'enzyme dans le catabolisme de ces médicaments (Figure 2).

Cette toxicité se manifeste généralement au niveau hématologique et/ou gastro-intestinal3. Les déficits en DPD peuvent être partiels, avec une prévalence chez les caucasiens estimée entre 3 et 8%

5-FU 5-FdUMP 5-FdUMP 5-FDHU

Deficiency

Normal

Figure 2 Catabolisme du 5-FU et effets d'un déficit en DPD (mise en place du traitement possible avec adaptation de la dose) ou complets, avec une prévalence (Del Re et al., 2010)

L'ANSM a demandé une réévaluation européenne de ces médicaments afin de renforcer les conditions d'utilisation mentionnées dans les AMM. Dans l'attente des conclusions de cet arbitrage, l'ANSM modifie les conditions de prescription et de délivrance du 5-FU et de la capécitabine afin que leur prescription, leur dispensation et leur administration soient conditionnées à l'obtention des résultats de la recherche de déficit en DPD

pour tous les patients4.

#### **En pratique**

- le prescripteur mentionne « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription,
- le pharmacien s'assure de la présence de cette mention avant toute dispensation.

qui serait comprise entre 0.01 et 0.5% (contre-indication du traitement).

- la recherche systématique de ce déficit avant tout traitement est indispensable ; elle est réalisée une seule fois, par simple prise du sang et mesure de l'uracilémie par un laboratoire d'analyses ayant développé la méthode. Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue pour un patient donné, il n'est pas nécessaire de la mesurer à nouveau avant chaque cycle de chimiothérapie.
- <sup>1</sup> DEL RE, Marzia, DI PAOLO, Antonello, VAN SCHAIK, Ron H., et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase polymorphisms and fluoropyrimidine toxicity: ready for routine clinical application within personalized medicine?. EPMA Journal, 2010, vol. 1, no 3, p. 495-502.
- <sup>2</sup> RECHERCHE DE DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE EN VUE DE PRÉVENIR CERTAINES TOXICITÉS SÉVÈRES SURVENANT SOUS TRAITEMENT COMPORTANT DES FLUOROPYRIMIDINES; recommandations et
- référentiels ; HAS, INCA, ISBN : 978-2-37219-416-7, décembre 2018 <sup>3</sup> VAN KUILENBURG, André BP, HAASJES, Janet, RICHEL, Dick J., et al. Clinical
  - implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. Clinical Cancer Research, 2000, vol. 6, no 12, p. 4705-4712. 4 Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information ANSM, 29/04/2019

## Antiépileptiques et grossesse s. Fedrizzi – CRPV Caen

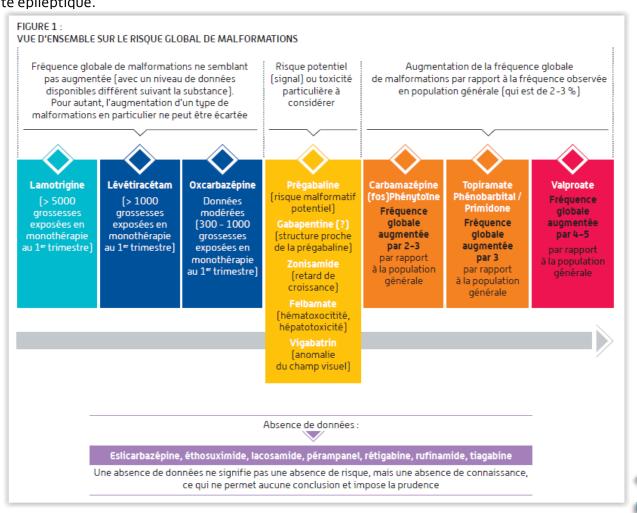
Une analyse des données disponibles sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés pendant la grossesse a été publiée pour l'ensemble des antiépileptiques commercialisés en France en avril par l'ANSM¹. Ce travail auquel ont participé des membres des CRPV vient compléter l'analyse déjà menée pour le valproate².

Dans ce travail, une évaluation de l'ensemble de la classe thérapeutique des antiépileptiques a été réalisée, afin de fournir à un instant donné, une vision globale des données disponibles sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux de ces substances. Le rapport publié fournit une synthèse des données disponibles pour chaque antiépileptique et reprend les messages clés de la prise en charge et du suivi d'une grossesse chez une patiente épileptique.

### Malformations congénitales (figure 1)

# Le valproate est l'antiépileptique entrainant le plus de malformations.

Pour les autres médicaments, si aucun risque ne peut être totalement écarté, le niveau de risque peut être hiérarchisé (notamment par comparaison à la fréquence globale de "base" observée dans la population générale de l'ordre de 2 à 3%).







### Antiépileptiques et grossesse (suite) s. Fedrizzi – CRPV Caen

### Troubles neuro-développementaux (figure 2)

Quel que soit l'antiépileptique, les données sont très limitées et ne permettent pas de conclusion définitive (en dehors du risque avéré et élevé du valproate).

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (Pas de signal en terme de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampanel, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

Outre le valproate, deux médicaments ont, à ce jour en France, un profil de sécurité d'emploi au cours de la grossesse particulièrement préoccupant, en raison de leur profil de risque et d'utilisation très élevée, parfois hors-AMM, dans la population notamment féminine en âge de procréer. Il s'agit de :

- Topiramate (EPITOMAX® et génériques)
- tératogénicité avérée avec une fréquence globale de malformations augmentée d'un facteur 3 par rapport à la population générale (avec en particulier un risque accru de fentes orales et d'hypospadias) et existence d'un risque potentiel (signal) de troubles neuro-développementaux ;
- Prégabaline (LYRICA® et génériques) (et gabapentine proche structurellement)

risque potentiel de malformations en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Nous vous rappelons que les praticiens médecins et pharmaciens des CRPV sont à votre disposition pour toute question concernant l'évaluation du risque de l'exposition à un médicament au cours de la grossesse.

De même, afin d'améliorer les connaissances à ce sujet, vous pouvez signaler les grossesses de patientes prenant des médicaments, qu'il y ait ou non un effet indésirable. Les patientes traitées sont ensuite enregistrées dans la base de données des CRPV (base Terappel) et font l'objet d'un suivi à la date présumée du terme de grossesse pour en connaître l'issue.

<sup>1</sup> https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-detroubles-neuro-developpementaux-Point-d-information 24/04/2019

## Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves c. Boulay – CRPV Rouen

Motivée par de nouveaux signalements de complications infectieuses graves avec les AINS, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a confié, en juin 2018, aux CRPV de Tours et Marseille, une enquête nationale de pharmacovigilance en se focalisant sur les deux AINS indiqués dans la fièvre et les douleurs légères à modérées les plus utilisés : l'ibuprofène et le kétoprofène.

AINS: acide tiaprofénique, acide méfénamique, acide niflumique, alminoprofène, diclofénac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, morniflumate, naproxène.

L'enquête visait à déterminer si les complications infectieuses, et notamment les infections bactériennes de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL, étaient favorisées par la prise de l'AINS ou si elles traduisaient l'évolution de la pathologie infectieuse initiale.

Résultats de l'enquête

Sur l'ensemble des cas rapportés depuis 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité.

Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermites, fasciites nécrosantes,...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès.

Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) ont été observées après de très courtes durées de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie. Elles sont survenues alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient prescrits ou pris en automédication dans la fièvre mais également dans de nombreuses autres circonstances telles que des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire,...) ou ORL (dysphagie, angine, otite,...).

#### Mécanismes

Les données expérimentales concourent à la genèse de 3 phénomènes suivants impliquant les AINS:

- 1-Une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, oedème)
- 2-Les effets immunomodulateurs des AINS
  - 3- Un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène)

- •par les AINS, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais
- •en altérant le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, en perturbant leurs principales fonctions intrinsèques et en limitant la clairance bactérienne, ils favoriseraient l'extension locorégionale de l'infection, en particulier à S Pyogenes en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch COX-2-induit des médiateurs lipidiques, les AINS pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. En impactant le système endocannabinoide (via la FAAH par les profens comme l'ibuprofene), ils contribueraient à l'aggravation de l'infection bactérienne.
- •qui favorise l'extension de l'infection à streptocoques notamment en altérant la régénération musculaire, ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques, facilitant ainsi la prolifération bactérienne.

# Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves (suite) c. Boulay – CRPV Rouen

#### **Conclusion**

Les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) pris pour la fièvre ou la douleur dans certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, puisqu'il augmente le risque de complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie.

L'ANSM a partagé ces résultats avec ses homologues européens afin qu'une analyse collective soit engagée et souhaite mettre en garde, dès à présent, les professionnels de santé, les patients et les parents sur ce risque de complications infectieuses graves susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses pour la santé des patients.

L'enquête met également en évidence qu'il persiste une utilisation de ces AINS en cas de varicelle. L'ANSM rappelle que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas.

#### L'ANSM rappelle aux patients et aux professionnels de santé

- > De privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication.
- Les règles du bon usage des AINS en cas de douleur et/ou fièvre :
  - Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte
  - Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
  - Eviter les AINS en cas de varicelle
  - Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
  - Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
  - Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps

# Les pastilles Strefen (flurbiprofène) passent sur liste II

Ces spécialités et leur générique bénéficiaient jusqu'alors d'une exonération à la réglementation des substances vénéneuses et appartiennent désormais à la liste II : elles ne peuvent donc plus figurer dans l'espace en libre accès des officines ni être délivrées sans ordonnance.

Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'Iburpfène ou le Kétoprofènedans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique - Rapport CRPV Tours- Marseille (18/04/2019)

Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle : l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée (15/07/2014) Point d'Information Rappel des règles de bon usage des AINS (21/08/2013) (21/08/2013)

#### Pour Les Professionnels Souhaitant Recevoir Les Informations De PharmacoVigilance

# Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

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

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite!

# Comment s'inscrire à la liste de diffusion des informations de Pharmacovigilance?

- \* En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.
- ❖ Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Testez vos connaissances sur Twitter avec le PharmacoQuiz du réseau CRPV!



La Pharmacovigilance en chantant

<u>Take&Tell</u>

# Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Normandie



#### Rouen

Institut de Biologie Clinique 2ème étage Hôpital Charles Nicolle 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex

Tél: 02 32 88 90 79 Fax: 02 32 88 90 49

Mel: pharmacovigilance@chu-rouen.fr

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



Tour Côte de Nacre – Niveau 3 Service de Pharmacologie – CHU de Caen Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001

14033 Caen Cedex 9 Tél: 02 31 06 46 72 Fax: 02 31 06 46 73

Mel: pharmacovigilance@chu-caen.fr

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