

1. Essais cliniques

1.1. Acide tranéxamique : même les médias en parlent !

L'acide tranéxamique sous forme injectable (EXACYL®) est un anti-fibrinolytique disponible en France depuis plus de 40 ans, il fait de nouveau parler de lui au travers du risque de convulsion chez l'enfant.

Une publication récente confirme le risque de convulsions lors de l'utilisation d'acide tranéxamique en pédiatrie. Cette étude japonaise avait pour objectif d'évaluer le risque de complications de l'acide tranéxamique en chirurgie cardiaque pédiatrique. L'étude de type cohorte rétrospective a inclus 3739 paires d'enfants ayant subi une chirurgie cardiaque pédiatrique avec ou sans acide tranéxamique et a comparé la survenue d'événements indésirables. Chez les enfants ayant reçu de l'acide tranéxamique, le risque de convulsions est de 1,4 [1–1,9]. En revanche, le risque d'accident thromboembolique et d'insuffisance rénale est similaire. Cette étude peut être largement discutée en raison de sa méthodologie rétrospective et de l'appariement sur le score de propension, ce qui rend ses conclusions fragiles. Mais elle tend à confirmer le risque convulsivant de l'acide tranéxamique chez l'enfant, risque déjà connu chez l'adulte.

J Cardiothor Vasc Anesth 2017;31:549–53.

2. Pharmacovigilance – pharmacoépidémiologie

2.1. Les problèmes de sécurité après commercialisation concernent un tiers des nouveaux médicaments !

C'est le triste constat de cette étude américaine qui, malheureusement, vaut également pour les médicaments commercialisés en Europe. Ces auteurs ont analysé pour chacun des 222 nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2001 et 2010 toutes les mesures de sécurité prises après leur AMM : retrait du marché pour problème de sécurité, communication sur la sécurité ou ajout d'une mise en garde. Les auteurs ont ainsi comptabilisé 123 actions de sécurité portant sur 71 des 222 nouveaux médicaments autorisés (soit 32 %). Il s'agissait de 3 retraits du marché (valdécoxib, tégasérod, éfalizumab), de 61 ajouts d'une mise en garde dans le RCP (black box) et de 59 communications sur la sécurité du médicament. Ces actions sont survenues avec un délai médian de 4,2 ans après l'AMM. Après analyse multivariée, il est intéressant de noter que les médicaments biologiques avaient un risque d'événement de sécurité presque doublé (29,7 % vs 36,1 %) par rapport aux autres médicaments dits « classiques » avec un risque relatif 1,93 [1,06–3,52]. L'analyse par classe thérapeutique indique que le risque d'action de sécurité dans les 10 ans est 4 fois supérieur pour les médicaments utilisés en psychiatrie. Les auteurs concluent, à notre grand plaisir, que la fréquence élevée d'événement de sécurité en post-AMM rend indispensable une surveillance continue de la sécurité des nouveaux médicaments durant tout leur cycle de vie (donc la pharmacovigilance) et que la mise en évidence de médicaments « à risque » (médicaments biologiques, indiqués en psychiatrie...) justifie une surveillance plus intensive de ces

* Auteur correspondant.
e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr (A.-P. Jonville-Béra).

médicaments. La question d'une meilleure évaluation des risques avant l'AMM se pose également.

JAMA 2017;317(18):1854-63.

2.2. Invagination intestinale aiguë et vaccin anti-rotavirus : on en reparle

Le 1^{er} vaccin anti-rotavirus commercialisé aux États-Unis en 1998 (Rotashield®) avait été rapidement retiré du marché l'année suivante en raison de la survenue de cas d'invagination intestinale aiguë (IIA). Des études avaient permis d'estimer le risque attribuable au vaccin après la 1^{re} dose à environ 1 cas pour 10 000 enfants vaccinés de plus de 2 mois. Depuis 2005, 2 nouveaux vaccins anti-rotavirus ont été commercialisés pour lesquels il avait d'abord été annoncé l'absence de risque d'invagination intestinale aiguë aux vues des essais cliniques réalisés lors du développement de ces vaccins. Mais depuis, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un risque d'IIA avec ces 2 vaccins, le nombre d'enfants inclus dans les essais cliniques étant insuffisant pour mettre en évidence un risque de base plus faible que Rotashield®, mais non nul. Deux publications récentes apportent des informations complémentaires. La 1^{re} est une méta-analyse de l'ensemble des études de cohorte et des études cas-témoin sur le risque d'IIA avec les 2 vaccins anti-rotavirus. Elle prend en compte 6 études de cohorte totalisant plus de 4 506 000 enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-rotavirus et 5 études cas-témoin ayant inclus 9643 enfants. Les études de cohorte permettent d'estimer qu'il existe un triplement du risque d'IIA dans les 7 jours suivant la 1^{re} dose du vaccin (risque multiplié par 3,71 [1,08-12,7]) et les études cas-témoin concluent que le risque d'invagination intestinale dans la semaine suivant la 1^{re} dose est multiplié par 8,45 [4,08-17,50] par rapport à l'absence de vaccin. Cette étude confirme également que le risque diminue après la 2^e et la 3^e dose, ce qui est logiquement attendu de par le mécanisme de survenue de ces invaginations intestinales, l'enfant s'étant immunisé, la réplication virale source d'adénolymphite est moindre lors des doses suivantes. L'auteur de cette méta-analyse conclut que ce risque doit être mis en balance avec les bénéfices attendus de cette vaccination en fonction du risque de complication des gastro-entérites à rotavirus et de la possibilité de dépister et de prendre en charge une invagination intestinale aiguë.

La seconde publication, allemande, est plus intéressante car elle a cherché à estimer à partir des études de cohorte et des études cas-témoin, le risque attribuable d'invagination lié à la vaccination en prenant en compte la prévalence spontanée des invaginations intestinales aiguës en Allemagne. Cette prévalence est de 19,2 cas pour 100 000 enfants chez les moins de 3 mois et 61,4 cas pour 100 000 enfants chez les 3 mois et plus. Les auteurs évaluent le risque attribuable d'invagination dû à la vaccination anti-rotavirus à 1,7 cas pour 100 000 enfants vaccinés chez les moins de 3 mois après la 1^{re} dose et à 5,6 cas

supplémentaires pour 100 000 enfants vaccinés chez les 3 mois et plus. Ainsi chez les moins de 3 mois, 1 à 3 cas supplémentaires d'invagination seraient attendus tous les 100 000 enfants vaccinés alors que chez les 3 mois et plus, 4 à 8 cas supplémentaires d'invagination induits par le vaccin seraient attendus tous les 100 000 enfants vaccinés. L'interprétation des chiffres donnée par l'auteur est intéressante : sans vaccination 1 enfant sur 5208 fait une IIA, avec la vaccination 1 enfant sur 4785 fait une IIA, ce qui semble peu différent. Mais, le risque spontané d'IIA étant d'autant plus faible que l'enfant est jeune, on aurait aimé que pour l'estimation du risque attribuable le niveau de risque d'IIA lié au vaccin soit pris en compte en fonction de l'âge de la vaccination. Les auteurs concluent qu'il est important de dépister cette complication et que, si la décision de vacciner est prise, il est nécessaire de le faire entre 6 et 12 semaines, le risque d'invagination induite semblant plus faible à cet âge, ce qui reste néanmoins à démontrer.

Dtsch Arztebl Int 2017;114:255-62.

2.3. Exposition in utero au distilbène : une modification épigénétique favoriserait les troubles psychiatriques ?

En dehors des effets connus du distilbène (œstrogène de synthèse) chez les filles de femmes traitées pendant leur grossesse à type de malformations génitales et de cancer du vagin, certaines études ont évoqué d'autres risques de cancer (col de l'utérus, sein), ou de malformation uro-génitale (hypospadias) chez les fils et petits-fils de femmes traitées évoquant un effet transgénérationnel. Une équipe française s'est intéressée plus spécifiquement aux altérations épigénétiques observées chez des enfants exposés in utero au distilbène. Ils ont comparé le profil génétique de 37 patients exposés in utero au distilbène (âge moyen : 41 ans) à celui de 32 patients non exposés, frères et sœurs du patient exposé. Ils n'ont pas observé de différence significative entre les altérations épigénétiques des exposés et des non-exposés. En revanche, il existait une anomalie d'un gène connu pour être impliqué dans le neurodéveloppement chez les 7 patients souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif ayant été exposés in utero au distilbène. Ainsi, les auteurs font l'hypothèse que l'exposition in utero au distilbène aurait entraîné des modifications épigénétiques spécifiques chez certains patients, modifications qui pourraient expliquer des anomalies du neurodéveloppement. Après l'acide valproïque, voici un autre médicament qui semble favoriser les troubles neurologiques par le biais d'une modification épigénétique.

PLoS One 12(4):e0174783.

2.4. Cotrimoxazole : surveiller la kaliémie

L'association triméthoprime et sulfaméthoxazole (Bactrim®) est un antibiotique largement utilisé avec lequel des hyperkaliémies sont fréquemment rapportées. Cet effet épargneur de potassium s'expliquerait par une inhibition du canal

sodique identique à celle observée avec l'amiloride. En effet, l'amiloride agit au niveau du tube contourné distal du néphron au niveau des échanges sodium-potassium, en augmentant l'excrétion ionique du sodium et en diminuant l'excrétion du potassium et de l'hydrogène. Afin de confirmer les effets cliniques du cotrimoxazole sur la kaliémie, ces auteurs ont profité d'un essai clinique évaluant ses effets vs placebo dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique pour surveiller la kaliémie des patients inclus à 6 semaines puis 6, 9 et 12 mois de traitement par cotrimoxazole. Les 87 patients traités par cotrimoxazole avaient une moyenne d'âge de 72 ans, 33 % étaient des femmes, 22 % étaient hypertendus. Le groupe traité par placebo comprenait 83 patients d'âge moyen 71 ans, dont 24 % étaient des femmes et 26 % étaient hypertendus. La kaliémie au début de l'étude était similaire dans les 2 groupes (4,24 vs 4,25 mmol/L), de même que la créatininémie (88,9 vs 89 µmol/L). Après 6 semaines de traitement, la kaliémie moyenne chez les patients traités était significativement plus élevée que chez ceux ayant reçu le placebo ($4,46 \pm 0,41$ vs $4,24 \pm 0,40$ mmol/L). Quelle que soit la période, le risque d'avoir une kaliémie > 5 mmol/L était majoré de 59 % [0,9–2,80] (29 % vs 18 %) chez les patients traités et 5 patients (5,7 %) du groupe cotrimoxazole ont eu une kaliémie supérieure à 5,5 (vs 1,2 % de ceux traités par placebo). Dans le groupe cotrimoxazole, 11 % des patients ont développé une altération de la fonction rénale vs 3,5 % des patients du groupe placebo. Les auteurs ont donc mis en évidence une élévation de la kaliémie après 6 semaines de traitement par cotrimoxazole et ce, même chez les patients ne prenant ni inhibiteur d'enzyme de conversion, ni inhibiteur de l'angiotensine, ni diurétique épargneur de potassium. Le cotrimoxazole ne peut probablement pas, à lui seul, entraîner une hyperkaliémie majeure, mais chez les patients ayant d'autres facteurs de risque (altération de la fonction rénale) ou prenant un médicament favorisant l'hyperkaliémie (inhibiteurs du système rénine angiotensine, spironolactone, antagonistes bêta, ...) la kaliémie doit probablement être surveillée de près ! *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1808–14.

3. Informations de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et de l'Agence européenne du médicament (EMA)

3.1. ANSM – avril 2017

3.1.1. Préparation injectable de kétamine : inscription sur la liste des stupéfiants

La kétamine est utilisée comme anesthésique à usage humain et vétérinaire.

Depuis plusieurs années, le potentiel d'abus et de dépendance est connu et un trafic international a été mis en évidence. Le

dernier bilan d'addictovigilance a montré une augmentation du nombre de cas d'abus (avec un risque de convulsions, d'hypertension artérielle sévère, de troubles du rythme cardiaque, de dépression respiratoire, d'arrêt respiratoire, de perte de connaissance, d'akinésie transitoire, d'hallucinations, d'agitation, de désorientation, de confusion mentale, de distorsion sensorielle, d'attaque de panique) pouvant conduire à une hospitalisation et au décès. Chez des consommateurs chroniques, des complications urologiques (cystite interstitielle, cystite ulcéreuse et hémorragique) sont décrites dans la littérature.

L'ANSM informe de la décision du ministère des Affaires Sociales et de la Santé d'inscrire les préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiant. Cette réglementation sera applicable à partir du 24/04/2017 : prescription sur ordonnance sécurisée, traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial, en plus des mesures déjà appliquées (obligation de déclaration de vol, obligation de stockage dans des locaux fermés à clé).

3.1.2. Toctino® (alitrétinoïne) : prescription initiale restreinte aux dermatologues

Toctino® est un rétinoïde oral indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux dermocorticoïdes puissants.

Le laboratoire GSK, en accord avec l'ANSM, informe qu'au vu des dernières données d'utilisation et de sécurité d'emploi de l'ensemble des rétinoïdes systémiques, les conditions de prescriptions et de délivrance de l'alitrétinoïne sont désormais alignées sur celles de l'isotrétinoïne et de l'acitrétinoïne – prescription initiale de l'alitrétinoïne orale réservée aux dermatologues ; – renouvellements possibles par tout médecin sans excéder 6 mois de traitement (5 renouvellements maximum).

Pour mémoire, les principales mises en garde en cas de prescription de Toctino® sont : risque de troubles psychiatriques (dépression, aggravation de dépression, anxiété, agressivité, trouble de l'humeur, symptômes psychotiques et très rarement idées suicidaires, tentative de suicide et suicide). Toctino® doit être arrêté en cas de dépression, de trouble de l'humeur, de psychose ou d'agressivité et une évaluation psychiatrique peut être nécessaire si les symptômes persistent ; – risque d'élévation du taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques. Toctino® doit être arrêté si une hypertriglycémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable : – chez les femmes en âge de procréer, en raison de la tératogénicité : – prescription sous couvert de l'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace, interrompue, débutée un mois avant le traitement et se prolongeant un mois après son arrêt ; – test de grossesse obligatoire dans les 3 jours précédant la consultation médicale : avant l'initiation, pendant et 5 semaines après l'arrêt du traitement : – prescription, limitée à 30 jours, et délivrance possible seulement si le test de grossesse est négatif. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

3.2. ANSM – mai 2017

3.2.1. Mitomycine C (Amétycine[®]) : hypertension artérielle pulmonaire et maladie veino-occlusive pulmonaire

La mitomycine est un antinéoplasique alkylant indiqué en traitement de certains cancers (vessie, estomac, pancréas, côlon, rectum, sein).

D'exceptionnels cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de maladie veino-occlusive hépatique et des cas de pneumopathie interstitielle ont précédemment été décrits chez des patients traités par mitomycine C.

Le laboratoire Kyowa Kirin Pharma, en accord avec l'ANSM, informe que des cas de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), parfois d'issue fatale, sont rapportés. Certains sont survenus dans un contexte de pneumopathie interstitielle ou chez des patients avec antécédent de BPCO, insuffisance respiratoire, emphysème. Le diagnostic de MVOP était de 4 mois en moyenne (2–12 mois) après la fin de la chimiothérapie. En cas de dyspnée d'effort chez un patient traité par mitomycine C, une échographie cardiaque doit être réalisée pour rechercher des signes d'élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique. Le diagnostic d'HTAP, s'il est suspecté à l'échographie cardiaque, sera confirmé par cathétérisme droit. En cas de confirmation, le patient devra être orienté vers un centre de prise en charge des HTAP.

3.3. ANSM – juin 2017

3.3.1. Amphotéricine B injectable : risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations, Abelcet[®], AmBisome[®] et Fungizone[®]

L'amphotéricine B est un antifongique disponible sous 3 formulations injectables différentes non interchangeables : forme phospholipidique (Abelcet[®]), liposomale (AmBisome[®]), et non lipidique (Fungizone[®]).

Des erreurs de prescription, dispensation, préparation ou administration sont rapportées, en particulier des cas d'administration de Fungizone[®] à la place d'AmBisome[®] (à la posologie et au débit d'administration de ce dernier), ayant pour conséquence un surdosage en amphotéricine B et un risque d'atteinte cardiaque ou rénale grave.

Les laboratoires CSP, Gilead et BMS, en accord avec l'ANSM, rappellent l'absence d'interchangeabilité des médicaments injectables à base d'amphotéricine B ; l'importance de prescrire ces médicaments sous leur nom de marque en plus de la dénomination commune internationale afin d'éviter toute confusion, les posologies, modalités de préparation et d'administration étant spécifiques à chaque spécialité.

Posologie : Abelcet[®] (5 mg/kg/jour), AmBisome[®] (3 mg/kg/jour, sauf leishmaniose), Fungizone[®] (0,3 mg/kg sans excéder 1,5 mg/kg/jour).

Mode d'administration : perfusion intraveineuse rapide en 30–60 min (AmBisome[®]) ou lente (Abelcet[®] 2,5 mg/kg/heure ; Fungizone[®] 2 à 6 heures).

Reconstitution : Fungizone[®] et AmBisome[®] : eau PPI uniquement et Abelcet[®] : pas de reconstitution.

Dilution : glucosé injectable uniquement pour les 3 spécialités, et absence de compatibilité de l'amphotéricine B avec le chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % ou les solutions contenant des bactériostatiques (risque de précipitation). Ne pas administrer sur une ligne intraveineuse ayant contenu du NaCl 0,9 % sauf si elle a été rincée avec du glucosé injectable. Ne pas mélanger avec d'autres traitements ou électrolytes.

Il est recommandé de consulter les RCP de ces spécialités (qui sont susceptibles d'évoluer) et de lire attentivement les instructions sur l'étiquette du flacon et sur l'étui avant de réaliser la reconstitution et/ou la dilution.

3.3.2. Dépocyt[®] 50 mg (cytarabine à libération prolongée) : rupture de stock et recommandations pour l'utilisation des alternatives thérapeutiques

La cytarabine à libération prolongée est indiquée pour le traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse.

Cette spécialité fait l'objet de tensions d'approvisionnement depuis le mois de février 2017, et le marché français n'est plus approvisionné depuis la fin du mois de mai 2017.

L'ANSM rappelle que d'autres spécialités à base de cytarabine libre bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché pour une administration intrathécale. Cependant, leur profil pharmacocinétique est différent et le schéma posologique pour la cytarabine à libération prolongée n'est pas transposable aux spécialités de cytarabine libre.

Il est donc nécessaire, afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses, que les médecins et pharmaciens modifient les protocoles de prescription et d'administration après avoir :

- vérifié que les alternatives thérapeutiques disposent d'une AMM pour la voie intrathécale ;
- privilégié les présentations contenant les plus faibles quantités de substance active ;
- adapté les posologies et les modalités de reconstitution du produit selon le Résumé des caractéristiques produit, et la fréquence d'administration.

3.3.3. Haldol[®] 2 mg/mL, solution buvable (halopéridol) : nouvelle seringue doseuse graduée en mg. Attention au risque d'erreur médicamenteuse

L'Haldol[®] 2 mg/mL, solution buvable, est désormais présenté sous une nouvelle forme en flacon de 100 mL avec une seringue doseuse graduée en milligramme (en remplacement du flacon de 195 mL avec une pipette compte-goutte) afin de prévenir le risque d'erreur médicamenteuse et d'assurer le bon usage.

Le laboratoire Janssen-Cilag, en accord avec l'ANSM, informe de cette mise à disposition et attire l'attention sur l'importance de :

- réaliser les prescriptions en milligramme (mg) ;
- noter que 10 gouttes de solution buvable contiennent 1 mg d'halopéridol.

Le flacon compte-goutte de 30 mL reste disponible sans changement.

3.3.4. Fluindione (Préviscan®) : risque d'effets indésirables immunoallergiques

Une enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables (EI) non hémorragiques graves des AVK a confirmé le risque d'EI immunoallergiques de la fluindione surtout les 6 premiers mois de traitement.

Il s'agit en particulier : de néphropathies tubulo-interstitielles (isolées ou associées à d'autres manifestations allergiques), d'évolution favorable sous corticothérapie si l'arrêt de la fluindione est précoce, mais avec des séquelles dans 43 % des cas (IRC ou aggravation d'une IR préexistante) si la fluindione est stoppée avec retard ; de toxidermies sévères à type de DRESS syndrome ou de PEAG ; de neutropénies sévères, de vascularites et d'hépatites. Il n'a pas été observé de réaction croisée entre fluindione et dérivé coumarinique. Ainsi, chez les patients traités depuis moins de 6 mois par fluindione, il est important : de surveiller régulièrement, les 6 premiers mois, la fonction rénale ; de surveiller l'apparition de tout signe évocateur d'EI immunoallergique cutané, hépatique, hématologique ; d'évoquer systématiquement le rôle éventuel de la fluindione en cas d'atteinte hépatique ou rénale, de neutropénie brutale ou de manifestation cutanée. Et d'arrêter rapidement et définitivement la fluindione en cas d'effet indésirable immunoallergique, d'envisager sa substitution par un autre anticoagulant (notamment un coumarinique) et de débiter une corticothérapie dans les meilleurs délais. Si la fluindione a été temporairement arrêtée puis reprise, la surveillance clinique et biologique doit être réalisée comme si le traitement venait d'être débuté.

Enfin, lors de l'initiation d'un anti-vitamine K, l'ANSM recommande de privilégier la prescription d'un dérivé coumarinique.

3.3.5. Kétamine : risque d'atteinte hépatique grave en utilisation prolongée ou à doses élevées

La kétamine est indiquée en anesthésie, seule ou en association. Selon des recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS (ex. ANSM) en 2010, elle peut être également utilisée en cas de douleurs rebelles en situation palliative avancée¹. Dix cas d'hépatite grave dont 4 ayant conduit à une transplantation hépatique ont été déclarés depuis 2014. Il s'agit

d'atteintes cholestatiques de type cholangite susceptibles d'être liées à l'administration répétée et/ou prolongée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) et à posologie élevée de kétamine, dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) hors soins palliatifs et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés.

L'ANSM :

- informe de la survenue de cas d'hépatite grave ;
- rappelle les indications et recommandations d'utilisation de la kétamine.

Le respect des posologies préconisées et la surveillance rapprochée du bilan hépatique dans ces utilisations sont indispensables.

3.3.6. Keppra® solution buvable et génériques (lévétiracétam) : surdosages secondaires à des erreurs d'utilisation des seringues doseuses

Le lévétiracétam est indiqué pour le traitement de différentes formes d'épilepsie, en association chez l'enfant à partir d'un mois et l'adulte, et en monothérapie chez l'adolescent à partir de 16 ans et l'adulte.

Des cas de surdosage (trouble de la conscience, dépression respiratoire, coma) jusqu'à 10 fois la posologie recommandée sont rapportés notamment chez les enfants de 6 mois à 11 ans. Ils font suite, soit à la dispensation ou à l'utilisation de seringue doseuse non adaptée à la tranche d'âge de l'enfant, soit à l'incompréhension de la personne administrant le traitement, soit à mesurer la bonne dose de lévétiracétam.

Il est donc nécessaire que :

- les médecins prescrivent toujours la dose en milligramme avec l'équivalence en millilitre, en fonction de l'âge, et indiquent la présentation recommandée contenant la seringue doseuse appropriée ;
- les pharmaciens délivrent la présentation appropriée à l'âge du patient, contenant la seringue doseuse appropriée ;
- les médecins et pharmaciens conseillent, à chaque prescription, le patient ou la personne administrant le traitement sur la manière de prélever la dose prescrite, et leur rappellent d'utiliser uniquement la seringue doseuse contenue dans la boîte, et de la jeter lorsque le flacon est vide

Présentations	Population concernée
Flacon avec seringue doseuse de 1 mL	Nourrissons de 1 à 6 mois
Flacon avec seringue doseuse de 3 mL	Enfants de 6 mois à 4 ans
Flacon avec seringue doseuse de 10 mL	Enfants à partir de 4 ans, adolescents, adultes

¹Recommandations de bonnes pratiques (14/06/2010) disponibles sur www.ansm.sante.fr concernant les douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte.

Des codes couleurs et des nouveaux pictogrammes vont être apposés sur les boîtes et flacons pour mieux différencier les présentations, indiquer clairement la tranche d'âge pour laquelle la présentation est prévue et la seringue doseuse qui doit être utilisée.

3.3.7. Solutés à base de glucose : risque d'hyponatrémie dans les populations à risque

La perfusion prolongée et/ou abondante de solutés de glucose, quelle que soit leur concentration, mais principalement le G5 % en raison de sa fréquence d'utilisation, expose à un risque de dilution des électrolytes sanguins et notamment du sodium.

Une hyponatrémie aiguë peut être à l'origine d'une atteinte cérébrale à risque de complications neurologiques irréversibles, voire fatales dans les populations à risque, en particulier chez l'enfant.

L'ANSM rappelle qu'il est important, avant toute prescription de soluté glucosé, de respecter les mises en garde concernant :

- les risques d'hyponatrémie potentiellement fatale, mais aussi d'hyperglycémie et d'hypokaliémie ;
- la population pédiatrique ;
- la population gériatrique, notamment en cas de maladies cardiaques, rénales ou hépatiques ;
- les modalités d'administration (vitesse et volume de perfusion) ;
- le risque d'extrasation ;
- le risque de syndrome de renutrition chez les patients sévèrement dénutris.

En cas de substitution liquidienne, les solutés glucosés ne doivent pas être utilisés sans apport approprié en électrolytes.

3.3.8. Potassium par voie injectable : erreurs médicamenteuses évitables

Le chlorure de potassium (KCl) est indiqué dans le traitement des hypokaliémies, la correction des troubles hydroélectrolytiques et l'apport de potassium dans le cadre d'une nutrition parentérale. L'administration par voie intraveineuse du KCl nécessite des mesures particulières : la solution doit être notamment diluée et administrée par perfusion lente.

La vitesse de perfusion (intraveineuse lente) ne doit pas dépasser 1 g/heure de KCl, soit 13,4 mmol/heure de potassium chez l'adulte.

Depuis 2005, des erreurs d'administration par voie intraveineuse directe sans dilution des ampoules concentrées de KCl ont été rapportées. Ces dernières ont entraîné des effets indésirables graves d'évolution parfois fatale, tels que hyperkaliémie, troubles électriques cardiaques (fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque), nécrose cutanée au site d'injection. Suite à ces erreurs, des mesures de réduction des risques ont été mises en place entre 2009 et 2011 (modification de

l'étiquetage, modification de l'information de l'AMM, communications). Malgré ces mesures, l'ANSM a encore régulièrement connaissance de cas d'erreurs médicamenteuses.

Aussi, l'ANSM met à disposition des établissements de santé une nouvelle affiche qui rappelle les règles de bon usage du KCl injectable, avec notamment les règles suivantes :

Aux médecins :

- privilégier la voie orale ;
- toujours indiquer sur la prescription :
 - la posologie en quantité en g de KCl à perfuser pour les adultes et en mmol/kg/jour pour les enfants,
 - le volume total de diluant (NaCl 0,9 % ou glucose 5 %),
 - la voie d'administration,
 - le débit de perfusion et la mention « Perfusion par voie intraveineuse lente ».
- être particulièrement attentif aux patients en restriction hydrique, à la population pédiatrique et aux patients en réanimation, pour lesquels ces recommandations doivent être adaptées.

Aux personnels soignants :

- lire toutes les mentions de l'étiquetage, et préparer la perfusion sans interruption de tâche ;
- toujours diluer les solutions hypertoniques (concentration maximale de 4 g/L de KCl, soit 53,6 mmol/L de potassium chez l'adulte) ou utiliser une poche pré-diluée ;
- étiqueter la préparation avec la mention de la quantité de KCl et du volume total ;
- perfuser en intraveineuse lente ;
- surveiller les paramètres cliniques et biologiques lors de la perfusion ;
- ne pas administrer en intraveineuse directe et ne jamais administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Aux pharmaciens :

- privilégier la mise à disposition de solutions pré-diluées ;
- restreindre les stocks d'ampoules de KCl selon les besoins des services ;
- les ranger à distance des autres électrolytes et identifier le lieu de rangement par un étiquetage d'alerte.

Quantité de chlore de potassium (KCl)	Quantité de potassium (K ⁺) (mmol)	Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9 % ou G5 % (mL)	Durée minimale de perfusion (h)
1 g	13,4	250	1
2 g	26,8	500	2
3 g	40,2	1000	3
4 g	53,6	1000	4

Pour rappel, les erreurs lors de l'administration de KCl injectable font partie de la liste des 12 « événements qui

devraient ne jamais arriver ou Never Events », et doivent s'inscrire dans les priorités de prévention des établissements de santé.

4. Commission de la transparence (HAS)

La Commission de transparence (CT) de la Haute Autorité de santé se prononce sur le service médical rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment 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 de la CT doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>. Les avis mis en ligne entre le 04/04/2017 et le 29/06/2017 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

4.1. ASMR III : amélioration mineure

Extensions d'indication : Zinforo® (cétaroline) : est maintenant indiqué chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

4.2. ASMR V : absence d'amélioration

4.2.1. Nouveaux médicaments

Albumine humaine iodée (125I) Cis Bio International, Seralb-125 [albumine humaine iodée (¹²⁵I)] : produit radiopharmaceutique à visée diagnostique, pour la mesure du volume plasmatique et la détermination du taux de renouvellement de l'albumine plasmatique.

Descovy® (emtricitabine/ténofovir alafénamide) : pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, en association avec d'autres antirétroviraux.

lasotoc® [gallium (⁶⁸Ga) édotréotide] : analogue de l'hormone peptidique, la somatostatine, marqué au gallium-68 pour usage diagnostique uniquement. Utilisation en tomographie par émission de positons pour la détection d'une tumeur neuroendocrine primitive inconnue, la caractérisation d'une masse bronchique comme tumeur

neuroendocrine, la caractérisation, stadification initiale, détection en cas de récurrence biologique et restadification des tumeurs neuroendocrines de l'intestin antérieur, y compris du thymus ou des bronches, et en complément de l'imagerie morphologique pour l'évaluation préthérapeutique d'un méningiome.

Intuniv® (guanfacine) : antihypertenseur central, agissant par stimulation des récepteurs alpha-2-adrénergiques (en particulier les récepteurs alpha-2A) indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, ou n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.

4.2.2. Extensions d'indication

Novorapid® (insuline aspartate) : est maintenant indiqué chez l'enfant à partir d'un an pour le traitement du diabète.

4.3. SMR faible

4.3.1. SMR insuffisant (non remboursement)

Debridat® (trimébutine) : a dorénavant un SMR insuffisant chez l'enfant de moins de 2 ans dans les indications de l'AMM (traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires ; et des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux).

Déticène® (dacarbazine) : le SMR est dorénavant insuffisant pour le traitement du lymphome non hodgkinien.

Fémadéxil® (chlorure de benzalkonium) : est indiqué en contraception locale. Cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.

Praluent® (alirocumab) : a un SMR insuffisant pour toutes les indications qui ne sont pas le traitement de patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese en association à un traitement hypolipémiant optimisé.

Tamiflu® (oséltamivir) : a un SMR insuffisant pour le traitement de la grippe des nouveau-nés à terme jusqu'à l'âge de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.

Zinforo® (cétaroline) : a un SMR insuffisant pour le traitement des pneumonies communautaires chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.

4.3.2. Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

Increlex® (mécasermine) : son ASMR devient mineure (IV), suite à la réévaluation, pour le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent

âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1.

Praluent® (alirocumab) : a dorénavant un SMR important et une ASMR mineure (IV), en association, à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisam-

ment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.