

Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament
Service de Pharmacologie Clinique
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Le Centre Régional de Pharmacovigilance évolue

vous pouvez désormais nous suivre sur Twitter @CRPVCentreVdL

L'essentiel

ESSAIS THERAPEUTIQUES

Topiramate et amitriptyline dans la migraine chez l'enfant et l'adolescent 2

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Adaptation posologique des médicaments à la fonction rénale chez le sujet âgé... 2
Inhibiteurs de la pompe à Proton : vraie indication ou prescription banalisée ? 3
Devant une diarrhée : penser à évoquer l'étiologie médicamenteuse 3

NOUVEAUX ANTICORPS THERAPEUTIQUES

Ocrelizumab : anti-CD20 et Sclérose en plaque..... 4
Bezlotoxumab : anti toxine B et infections du Clostridium difficile..... 5
Crizanlizumab : anti P-sélectines et drépanocytose..... 5
Lanadelumab : anti-kallikreine et angioedème héréditaire..... 5

SYNTHESE

Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique en cancérologie : de quoi parle-t-on ? 5

VOS DÉCLARATIONS AU CRPV

Ispaghul : Pensez aussi au risque de réaction allergique chez les soignants..... 6
Ulcère des membres inférieurs avec la fluindione..... 7

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

Gélatine fluide : Réaction anaphylactique en cas d'allergie à la viande 7
Uvestérol D ® : Suspension de commercialisation..... 7
Prodilantin® (fosphénytoïne sodique) : Risque d'erreurs 7
Procoralan® (ivabradine) : Modifications des conditions d'utilisation..... 8
Rappel : Contre-indication de tous les AINS à partir du 6^{ème} mois de grossesse... 8
Docétaxel® (Taxotère® et génériques) : Entérocolites d'issue fatale..... 8
Restriction d'indication du fluor par voie orale 8
Nouvelle formule de Lévothyrox® (lévothyroxine) : Suivi des patients 9
Zolpidem (Stilnox®, Edluar®) : Modifications des conditions de prescription 9
Aclotine® (antithrombine humaine) : Risque d'hémorragie intracrânienne..... 9
Vastarel® (trimétazidine) : Restriction des modalités de prescription..... 9
Collyres mydriatiques en pédiatrie : Effets indésirables graves 9
Herceptin® (trastuzumab) : Rappel sur la surveillance cardiaque 10
Valproate (Dépakine®, Dépakote®, Despamide®) : Risques en cas de grossesse 10
Céfazoline : Rappel du risque de troubles de coagulation 10

LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS

ASMR III :
- Nouveaux médicaments : Carbometyx®..... 10
- Extensions d'indication : Revestive®, Revolade® 10

ASMR IV :
- Extensions d'indication : Humira®..... 10
Imbruvica®, Nplate®, Opdivo®, Revolade®, Stelara®..... 11

ASMR V :
- Nouveaux médicaments : Acarizax®, Cortiment®, Monover®,
Prostatep®, Xydalba®, Zinbryta® 11
- Extensions d'indication : Atacand®, Gazyvaro®, Imbruvica®, Metvixia®,
Relistor®, Revlimid®, Secno®, Truvada®, Volibris®, Zavedos® 11

SMR insuffisant : Anafranil®, Brilique®, Decalogiflox®, Imbruvica®,
Logiflox®, Misodel®, Roferon-A®, Stelara®, Vizamy®..... 11

Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique :
Iasocholine®, Mirena®, Myozyme®, Pradaxa®, Revlimid®, Trasylol® 11

BILAN D'ACTIVITE 12

Page

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier (simplet en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Pas de bénéfice du topiramate ni de l'amitriptyline dans la prévention des crises migraineuses des enfants et adolescents**Etude CHAMP***Th Bejan-Angoulvant*

Dans cet essai clinique les auteurs ont courageusement évalué l'efficacité de l'amitriptyline et du topiramate comparativement au placebo dans la prévention des crises migraineuses chez l'enfant et l'adolescent. La comparaison au placebo était tout à fait logique dans cet essai car des études avaient montré un effet placebo très important dans cette pathologie, avec une réduction des crises jusqu'à 50 à 60 %. De façon intéressante, le choix des 2 médicaments a été fait après une enquête auprès des pédiatres spécialistes qui utilisaient ces médicaments le plus souvent dans la prévention des crises migraineuses chez les enfants et adolescents. Cet essai avait donc prévu de démontrer la supériorité de l'amitriptyline et du topiramate comparativement au placebo faisant l'hypothèse que 50 % des patients du groupe placebo et 70 % des patients des 2 groupes actifs auraient une réduction d'au moins 50 % de leurs crises migraineuses. La dose cible pour l'amitriptyline était de 1 mg/kg/j et la dose cible pour le topiramate était de 2 mg/kg/j avec une augmentation progressive des doses sur une période de 2 mois. 361 enfants ont été randomisés,

328 ont été inclus dans l'analyse principale d'efficacité : 132 traités par amitriptyline, 130 par topiramate et 66 par le placebo. Cet essai a été arrêté prématurément en raison de sa futilité : il n'y a eu aucune différence sur le critère principal de réduction du nombre de crise migraineuse entre les patients traités par amitriptyline (52 %), traités par topiramate (55 %) et traités par placebo (61 %). Par contre, plus d'enfants traités par amitriptyline et topiramate avaient eu des effets indésirables incluant les effets anticholinergiques (25 vs 12 %) et une fatigue (30 vs 14 %) dans le groupe amitriptyline, des paresthésies (31 vs 8 %) et une perte de poids (8 vs 0 %) dans le groupe topiramate. De plus, un patient dans le groupe topiramate a fait une tentative de suicide et 3 patients dans le groupe amitriptyline ont eu des effets indésirables graves liés à un trouble de l'humeur. Cet essai montre sans l'ombre d'un doute que l'évaluation des traitements est extrêmement importante, notamment chez les enfants, et démontre (encore une fois) que les prescriptions basées sur des considérations pathophysiologiques et des extrapolations faites à partir d'études chez l'adulte peuvent être dangereuses en l'absence de bénéfice clairement démontré et d'un risque potentiel non négligeable.

New England Journal of Medicine 2017;376:115-24

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Quelle est la meilleure méthode pour l'adaptation de la posologie des médicaments à la fonction rénale chez le sujet âgé ?*AP Jonville-Bera*

C'est la question à laquelle a répondu cette équipe lyonnaise. En France, environ deux tiers des patients de plus de 70 ans ont une altération de la fonction rénale avec une clairance estimée entre 30 et 60 ml/min et un tiers d'entre eux ont une pathologie rénale chronique. L'estimation de la fonction rénale est donc une préoccupation quotidienne en gériatrie. Elle a 2 objectifs : diagnostiquer une pathologie rénale afin de la prendre en charge et donc estimer le mieux possible le taux de filtration glomérulaire ; adapter la posologie des médicaments à élimination rénale afin de limiter le risque d'effet indésirable. Mais la mesure de la filtration glomérulaire par une méthode directe étant difficile à réaliser, on utilise une estimation par la clairance de la créatinine. Jusque dans les années 70, les cliniciens et les biologistes utilisaient la méthode de Cockcroft et Gault (CG), mais depuis, de nouvelles méthodes sont apparues : MDRD et CKD-EPI. Cependant, la méthode de CG est encore la méthode de référence pour l'adaptation posologique des médicaments lors des essais cliniques et c'est donc celle qui sert à définir les recommandations du RCP des médicaments. Les recommandations françaises préconisent l'utilisation de MDRD et CKD-EPI pour la prise en charge des pathologies rénales car plusieurs études ont conclu

à leur supériorité pour estimer la filtration glomérulaire en population générale. Mais peu de données sont disponibles chez les patients obèses et chez les patients très âgés. Cette équipe a inclus tous les patients hospitalisés dans 2 unités de gériatrie durant 6 mois. Tous les patients ont bénéficié d'une estimation de la fonction rénale par les méthodes CG, MDRD et CKD-EPI et ont été classés, en fonction des résultats, en 5 catégories : (1) clairance > 90 ml/min, (2) entre 60 et 89, (3) entre 30 et 59, (4) entre 15 et 29 et (5) < 15 ml/min. Une liste de 36 médicaments fréquemment utilisés en gériatrie et à risque en cas d'altération de la fonction rénale (précaution d'emploi, contre-indication ou adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale) a été définie. Pour chaque patient ayant été traité par un de ces médicaments, il a été vérifié si la posologie prescrite était conforme à celle recommandée dans le RCP en fonction de la clairance estimée selon CG, MDRD et CKD-EPI. Deux cent quarante-neuf patients ont été inclus, d'âge moyen 83,6 ans, dont 234 (94 %) avaient reçu au moins un des 36 médicaments « à risque ». L'estimation de la fonction rénale de ces patients différait statistiquement en fonction de la méthode utilisée. Ainsi, l'estimation utilisant CG donnait une clairance significativement plus basse qu'avec MDRD et CKD-EPI, la différence la plus importante (environ 20 points) étant observée avec MDRD. Les résultats sont édifiants : les méthodes MDRD et CKD-EPI classent 2 fois plus souvent les patients

avec une fonction rénale normale (> 90 ml/min) ou peu altérée (60 à 89 ml/min) que CG (60 vs 31 %) et l'utilisation de la méthode CG a classé 3 fois plus de patients en catégorie 4 ou 5 que MDRD et CKD-EPI (17 % vs 5 et 6 %). Par ailleurs, la formule MDRD a classé 2 fois plus de patients en stade 1 que CKD-EPI. Ainsi, 20 % des patients recevaient au moins un médicament pour lequel la posologie n'était pas adaptée à celle recommandée dans le RCP. L'utilisation de l'estimation par MDRD ou CKD-EPI était en désaccord avec la méthode CG chez 25 % des patients. Cette discordance allait dans le sens d'une surestimation de la fonction rénale dans 95 % des cas se traduisant par une posologie trop élevée par rapport à celle recommandée. Cette discordance était plus fréquente chez les patients plus âgés, d'un poids plus faible et de surface corporelle plus faible ou ayant une créatininémie plus élevée. L'estimation de la fonction rénale par les méthodes MDRD ou CKD-EPI permet de mieux suivre la fonction rénale des patients, mais leur utilisation pour l'adaptation posologique chez le sujet âgé se traduit pour 1 quart d'entre eux par l'utilisation d'une posologie trop élevée. Pour l'adaptation de la posologie des médicaments, la méthode de CG, utilisée dans les essais cliniques, doit rester la méthode de référence pour éviter tout risque d'effet indésirable évitable.

Fundamental and Clinical Pharmacology 2017;31;110-9

Les inhibiteurs de la pompe à Proton : vraie indication ou prescription banalisée ?

AP Jonville-Bera

Les inhibiteurs de la pompe à Proton font partie des médicaments les plus consommés en France. Loin d'être remise en cause, leur utilisation a permis de révolutionner la prise en charge des ulcères duodénaux et gastriques et du reflux gastro-œsophagien. Cependant, en raison de leur relative bonne tolérance, leur utilisation est banalisée alors qu'elle peut être source d'effets indésirables, certes rares mais quelques fois graves. La première étude descriptive a inclus tous les patients admis dans un service de post urgence gériatrique ayant une prescription d'IPP. Pour chaque patient, ont été enregistrés : l'antériorité de la prescription, sa modification lors de la sortie et la conformité de la prescription à l'AMM pour l'indication, la posologie et la durée de traitement. Parmi les 375 patients admis, 134 étaient traités par IPP soit presque 36 %. Leur âge moyen était de 86 ans et plus d'un tiers étaient traités depuis plus d'un an. La dose et l'indication n'étaient pas conformes à l'AMM chez 44 % et la durée de traitement chez 12 %. A la sortie du service de gériatrie, l'IPP a pu être arrêté 1 fois/2 et la posologie diminuée de moitié dans 11 % des cas. Ces données sont en accord avec celles de la littérature, la prescription d'IPP étant non-conforme aux recommandations dans 25 à 70 % des études que ce soit en milieu hospitalier ou ambulatoire. Ceci s'explique par le peu d'effet indésirable supposé à courte terme, ce qui favorise un usage excessif. On peut cependant noter que les recommandations françaises concernant la durée du traitement et l'utilisation au long cours sont confuses, ce qui favorise des renouvellements sans réévaluation de la prescription. Il ne faut pas négliger les effets d'un traitement chronique par IPP, leurs effets indésirables étant surtout observés en cas d'utilisation prolongée. Ces derniers s'expliquent par

leur mécanisme d'action : en modifiant l'absorption gastrique de certaines substances comme le calcium, le fer, la vitamine B12 ou le magnésium, en faisant disparaître l'acidité gastrique et en favorisant la colonisation bactérienne, ils augmentent le risque d'anémie microcytaire (malabsorption du fer) ou macrocytaire (malabsorption de la vitamine B12), d'hypomagnésémie source de troubles neurologiques (confusions voire encéphalopathie), d'ostéoporose et de fracture, d'infection bactérienne digestive et de pneumonie communautaire. Un traitement chronique, en modifiant la sécrétion acide, pourrait favoriser le risque de tumeur gastrique et quelques études sont en faveur d'une augmentation du risque de démence (mécanisme ?). Pour mémoire, d'autres effets indésirables sont rapportés à type d'allergie cutanée, de neutropénie et de néphrite interstitielle. Ils sont rares et ne dépendent pas de la durée du traitement. Les professionnels de santé ont pris conscience de cette surconsommation d'IPP, ce qui les conduit à vouloir les stopper en cas de traitement trop long. Mais plusieurs publications font état d'un effet rebond avec une hyperacidité et plus exceptionnellement, d'une symptomatologie aggravée témoin d'un probable syndrome de sevrage. Cet effet rebond a été rapporté dès 1999, avec une augmentation de 50 % de la sécrétion acide chez 9 patients, 14 jours après l'arrêt d'un traitement de 3 mois par oméprazole. Une autre étude, randomisée en double aveugle IPP vs placebo chez 120 volontaires sains asymptomatiques a confirmé un effet rebond après 8 semaines d'un traitement par ésoméprazole à 40 mg/jour, 44 % des sujets présentant les symptômes d'un effet rebond (contre 10 % dans le groupe placebo). Ainsi à l'arrêt d'un traitement par IPP de 8 semaines, on observe une hyperacidité supérieure à celle qui précédait le traitement. Pour certains auteurs, il existerait même une dépendance puisque des patients que l'on a traités 4 à 8 semaines par un IPP alors qu'ils n'avaient pas de symptomatologie digestive ont eu une hypersécrétion acide à l'arrêt du traitement, les incitant à reprendre l'IPP. Ces études ont bien entendu été largement discutées, mais il n'en demeure pas moins vrai que l'arrêt brutal d'un IPP pris au long cours est souvent mal toléré. Leurs modalités d'arrêt sont débattues et il n'existe pas de recommandation. Il semble cependant préférable de diminuer la posologie très progressivement afin d'éviter cet effet rebond. Il est donc raisonnable de limiter la prescription des IPP aux indications reconnues avec une durée de traitement la plus courte possible.

Revue Médicale Suisse. 9 septembre 2015

Eur J Clin Pharmacol;doi 10.1007/s00228-017-2238-y

Thérapie 2016;71:589-593

Journal of Gastroenterology and hépatology 2017 doi:

10.1111/jgh.13737

Devant une diarrhée : penser à évoquer l'étiologie médicamenteuse

AP Jonville-Bera

Souvent bénigne, la diarrhée peut avoir des complications sévères en pédiatrie ou chez le sujet âgé, si elle est prolongée. L'étiologie médicamenteuse est rarement évoquée devant une diarrhée, sauf pour certains médicaments, comme les antibiotiques. Les diarrhées médicamenteuses peuvent être secondaires à une modification de la

flore intestinale favorisant la prolifération de germes pathogènes (par exemple colite à *Clostridium difficile*), à une accélération du transit digestif (effet cholinergique), à une atteinte de la muqueuse colique (colite aux IPP, aux IRS,...), à un œdème digestif (IEC) ou à une malabsorption (olmésartan). D'autres diarrhées sont importantes à reconnaître car elles sont doses-dépendantes et peuvent être les 1^{er} signes d'une surexposition au médicament, comme pour le lithium, la metformine ou la colchicine. Les diarrhées secondaires aux antibiotiques sont plus fréquentes chez les patients âgés ou ceux ayant un déficit immunitaire, si le spectre antibactérien est étendu, si la durée de traitement est longue et si plusieurs antibiotiques sont associés. Les diarrhées liées à la metformine sont moins fréquentes si l'augmentation posologique est lente et surviennent surtout en début de traitement. Celles secondaires à l'accharose s'expliquent par son mécanisme d'action (diminution de l'absorption des glucides, augmentation de la fermentation bactérienne). Les diarrhées sont fréquentes avec la colchicine car expliquées par son mécanisme d'action (cytotoxique poison du fuseau). Les inhibiteurs de la pompe à Proton augmentent également le risque d'infection bactérienne digestive et majorent le risque de diarrhée. Les diarrhées sont un effet indésirable attendu des anti-

cholinestérasiques (utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Les diarrhées secondaires à l'olmésartan, associées à une malabsorption intestinale, sont maintenant connues de tous les prescripteurs et sont très exceptionnelles avec les autres sartans. Des diarrhées sont également attendues avec les médicaments qui, de par leur mécanisme d'action, accélèrent le transit comme le misoprostol (prostaglandine), l'orlistat (inhibiteur des lipases gastro-intestinales), la lévothyroxine (hormone thyroïdienne). La ciclosporine, la pénicillamine, les rétinoïdes peuvent être à l'origine de diarrhées. Enfin, plus rarement des diarrhées sont rapportées avec les médicaments à l'origine de colite microscopique comme les IPP, les antidépresseurs IRS, la ticlopidine, les veinotoniques, les antiparkinsoniens inhibiteurs de la COMT (entacapone), la diacéréine (dérivé d'antraquinone) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Enfin, la présence d'autres signes cliniques comme des douleurs abdominales sévères et/ou des signes généraux (fièvre, perte de poids,...) doivent conduire à évoquer une colite ou une entérocolite qui peut également être d'origine médicamenteuse. Donc pensez à l'étiologie médicamenteuse devant une diarrhée.

Prescrire 2016; 36 :748-53

BREVES SUR LES NOUVEAUX ANTICORPS THERAPEUTIQUES

T. Bejan-Angoulvant

Ocrelizumab, un nouveau anti-CD20 dans la Sclérose en plaque

Essais ORATORIO et OPERA I et II

Deux essais s'intéressant à l'efficacité de l'ocrelizumab dans la sclérose en plaque (SEP) sont parus dans le numéro du 17 janvier 2017 du journal de la Nouvelle Angleterre.

L'essai ORATORIO a comparé l'ocrelizumab au placebo (2 :1), en cycles d'injections intraveineuses (300 mg IV à J1 et J14) tous les 6 mois, chez 732 patients atteints d'une SEP primaire avec un suivi d'au moins 30 mois. L'essai a montré une réduction du taux de patients ayant une progression de leur handicap (selon une échelle EDSS) à 3 mois (critère principal) de 39,3 % à 32,9 % (RRR ou réduction relative de risque de 24 %, $p = 0,03$). Ce bénéfice se maintenait à 6 mois (RRR de 25 %, $p = 0,04$). D'autres bénéfices étaient suggérés : amélioration d'un test de marche et réduction des lésions cérébrales d'environ 50 % à 30 mois. Cependant, il n'y avait pas d'amélioration de la qualité de vie (selon le questionnaire SF-36). Comme attendu, plus de réactions à la perfusion, plus d'infections respiratoires et herpétiques ont été observés dans le groupe ocrelizumab. Les auteurs concluent à une réduction de la progression clinique et des lésions en IRM chez les patients atteints de SEP primaire progressive avec l'ocrelizumab comparativement au placebo, mais sont prudents sur la sécurité (avec quelques cas de néoplasies plus fréquents dans le groupe ocrelizumab) et l'efficacité au long cours.

Deux autres essais, OPERA I et OPERA II, ont comparé l'efficacité de l'ocrelizumab intraveineux tous les 6 mois (selon des modalités légèrement différentes avec 300 mg à J1 et J15 le 1^{er} cycle, puis

600 mg en une fois) à un traitement par interféron bêta-1a en 3 injections sous-cutané par semaine, chez 1656 patients ayant une SEP rémittente avec un suivi de 24 mois environ. L'originalité de ces 2 essais a été d'une part l'utilisation d'un double placebo (un placebo de l'ocrelizumab tous les 6 mois, et un placebo de l'interféron 3 fois / semaine) et d'autre part des neurologues évaluateurs des signes permettant de définir la rechute et la progression du handicap (selon l'échelle EDSS) différents des neurologues soignants, tous en insu des traitements reçus. Le taux annualisé de rechute (critère principal des 2 essais) était plus bas chez les patients traités par ocrelizumab (0,16) comparativement aux patients traités par interféron bêta (0,29), avec une réduction relative de risque d'environ 46 % ($p < 0,001$). D'autres bénéfices étaient suggérés dans le groupe ocrelizumab : un moindre taux de patients ayant une progression du handicap à 3 mois (RRR de 40 %, $p < 0,001$), bénéfice qui se maintenait à 6 mois (RRR de 40 %, $p = 0,003$) et une moindre progression des lésions cérébrales à 24 mois. Une moindre aggravation du score composite fonctionnel de la SEP (MSFC) et une amélioration de la qualité de vie (SF-36) étaient suggérés dans un seul des 2 essais. Un peu moins d'effets indésirables graves étaient notés dans le groupe ocrelizumab, mais un peu plus d'infections (respiratoires hautes et pharyngites, herpétiques) et bien plus de réactions liées à la perfusion (34% vs 9.7%). Les néoplasies étaient numériquement rares (4 cas vs 2 cas). Ces essais ont montré un bénéfice de ce nouvel anticorps humanisé dirigé contre les lymphocytes B CD20+ dans deux formes évolutives de SEP, ce qui a permis à l'ocrelizumab d'obtenir

son AMM aux Etats-Unis (mars 2017). Bien entendu, l'efficacité et la tolérance au long cours continueront à être surveillées de près afin d'affiner la balance bénéfice-risques.

*New England Journal of Medicine*2017;376:209-20
*New England Journal of Medicine*2017;376:221-34

Bezlotoxumab, anti toxine B dans la prévention des infections du Clostridium difficile **Essais MODIFY I et II**

Le bezlotoxumab et l'actoxumab sont 2 anticorps thérapeutiques humanisés qui se lient et neutralisent les 2 toxines B et A respectivement du *Clostridium difficile*. L'argumentaire du développement de ces 2 anticorps tient au fait que l'immunisation, active ou passive (les concentrations d'anticorps circulants) contre ces toxines (et notamment la toxine B) semble corrélée à une protection contre la récurrence d'infection à *C. difficile*. Dans ces 2 essais cliniques (MODIFY I et II), les auteurs ont randomisé 2559 patients ayant une infection à *C. difficile* (première ou récidive) en plus du traitement antibiotique standard (métronidazole, vancomycine, fidaxomicine, pour une durée de 10-14 jours) pour recevoir une seule dose de bezlotoxumab (n = 781), de bezlotoxumab + actoxumab (n = 773 patients), d'actoxumab (n = 232, bras arrêté rapidement car inefficace d'après une analyse intermédiaire) ou de placebo (n = 773) avec un suivi de 3 mois. Ces essais ont montré une moindre récurrence des infections à *C. difficile* avec le bezlotoxumab comparativement au placebo (réduction absolue d'environ 10 %, p < 0,001, dans les 2 essais), sans bénéfice supplémentaire de l'ajout d'actoxumab (réduction absolue de 11 %, p < 0,001 dans le groupe associant les deux anticorps comparativement au placebo). La fréquence de survenue d'effets indésirables était globalement similaire entre les 2 anticorps thérapeutiques et le placebo, les effets les plus fréquents étant les troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales).

*New England Journal of Medicine*2017;376:305-17

Crizanlizumab, un anti P-sélectines, dans la prévention des crises douloureuses drépanocytaires **Essai SUSTAIN**

Le crizanlizumab est un anticorps humanisé dirigé contre les molécules d'adhésion P sélectine. La surexpression des P-sélectines sur les cellules endothéliales et les plaquettes semble contribuer aux interactions cellulaires responsables des crises

vaso-occlusives, douloureuses, survenant chez des patients porteurs d'une drépanocytose. Dans cet essai clinique en double insu de phase 2, 198 patients drépanocytaires (16 à 65 ans) ayant eu 2 à 10 crises dans l'année précédente, ont été randomisés entre 2 doses de crizanlizumab (2,5 et 5 mg/kg, intraveineux, en dose de charge à J1 et J15, puis une perfusion tous les mois) et le placebo, traités et suivis environ 1 an. Le nombre médian de crises douloureuses a été significativement plus faible avec la forte dose de crizanlizumab seulement comparativement au placebo (1,6 vs 3, réduction relative de risque 45 %, p = 0,01). Il n'y avait pas de différence entre les patients traités par crizanlizumab et les patients traités par placebo en ce qui concerne le nombre d'effets indésirables sévères, mais un peu plus de nausées, d'arthralgies, de douleurs dorsales, de fièvre et de diarrhées ont été rapportées dans les groupes crizanlizumab.

*New England Journal of Medicine*2017;376:429-39

Lanadelumab, un anti-kallikreine, dans la prévention de l'angioedème héréditaire

Le lanadelumab est un anticorps dirigé contre la kallikréine. Un déficit en C1, régulateur du système du complément, de la coagulation et du système kallikréine-kininogène, entraîne une activation de ce dernier, résultant dans la production de bradykinines, responsables d'œdèmes sous-cutanés et sous-muqueux dans l'angioedème héréditaire. A ce jour, seul le Danatrol® (danazol) et le Cinryze® (inhibiteur de C1 produit à partir de plasma de donneurs humains) ont l'indication dans le traitement et la prévention de l'angioedème héréditaire. Le lanadelumab a été évalué dans cet essai de phase 1B randomisé en double insu contre placebo, ayant inclus 24 patients dans le groupe lanadelumab et 13 patients dans le groupe placebo, tous ayant un angioedème héréditaire avec déficit en inhibiteur de C1. Le lanadelumab était donné à une posologie progressivement croissante entre 30 et 400 mg, en 2 administrations espacées de 14 jours. Dès cette étude précoce, les auteurs ont observé une réduction d'environ 88 à 100 % des crises d'angioedème entre le 8^{ème} et le 50^{ème} jour du suivi dans les groupes ayant reçu la dose la plus forte (300 et 400 mg) comparativement au placebo. Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables chez les patients traités par lanadelumab comparativement au placebo.

*New England Journal of Medicine*2017;376:717-28

Synthèse

Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique en cancérologie : de quoi parle-t-on ?

Mélissa Yéléhé - Avec l'aimable autorisation du CRPV de Nancy

Les thérapies ciblées et l'immunothérapie en cancérologie sont la base de la médecine personnalisée qui vise à proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur, en complément des traitements conventionnels. Compte-tenu d'un risque de confusion entre ces deux concepts, il convient de faire le point notamment sur leur mécanisme d'action et leur toxicité.

Les Thérapies ciblées

Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées sont dirigées contre des molécules jouant un rôle dans les processus de tumorigénèse (gènes, récepteurs, protéines effectrices). Elles peuvent agir dans la cellule cancéreuse (petites molécules chimiques, identifiables au suffixe « -nib ») ou à sa surface (anticorps monoclonaux, suffixe « -mab » et protéines de fusion, suffixe « -cept »). Ces thérapies, dont l'objectif est d'inhiber la transduction des signaux intracellulaires de tumorigénèse, sont classées selon leur cible moléculaire, par

exemple les protéines kinases, l'épidermal growth factor receptor (EGFR) ou encore le vascular endothelial growth factor (VEGF).

1- Les inhibiteurs de protéines kinases, très nombreux, empêchent la phosphorylation de protéines cytosoliques ou de récepteurs transmembranaires à activité kinase. Ainsi, le récepteur anaplastic lymphoma kinase (ALK) est la cible du crizotinib et du céritinib dont la toxicité est principalement digestive (dans les 2 à 4 jours suivant le début du traitement), mais aussi oculaire (dans les 15 jours suivant le début du traitement) et cardiovasculaire. Le récepteur Janus kinase (JAK) est ciblé par le ruxolitinib, la Bruton tyrosine kinase (BTK) par l'ibrutinib et la protéine Break point Cluster Region - Abelson (BCR-ABL) l'est par l'imatinib, le bosutinib et le ponatinib. Ces 3 types d'inhibiteurs sont pourvoyeurs de cytopénies, d'hémorragies, d'ischémies et de réactivations du virus de l'hépatite B. Enfin, le vémurafénib et le dabrafénib ciblent la sérine-thréonine kinase BRAF et présentent un profil de sécurité principalement marqué par une toxicité cutanée quasi systématique survenant dans les jours suivant le début du traitement, ainsi que par une carcinogénèse paradoxale.

2- Les inhibiteurs de l'EGFR ont deux mécanismes d'action possibles : inhibition de la phosphorylation du domaine kinase du récepteur (lapatinib, erlotinib, géfitinib) ou de la liaison de ses ligands endogènes (trastuzumab, cétuximab). Ces molécules présentent une cardiotoxicité marquée par la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pouvant être majorée en cas de chimiothérapie associée, en particulier avec des anthracyclines. Elles présentent également une toxicité cutanée très fréquente : folliculites dose-dépendantes (50 à 80%), syndromes mains-pieds (15 à 60%), xérose, eczéma...

3- Les inhibiteurs du VEGF empêchent la néovascularisation de la tumeur soit en ciblant spécifiquement le VEGF (bévaccizumab) ou son récepteur (ramucirumab), soit en agissant comme un récepteur « leurre » (aflibercept). Certains d'entre eux ciblent également d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase (sunitinib, sorafénib). Les principales toxicités des inhibiteurs du VEGF sont de type cardiovasculaire (hypertension artérielle : 20 à 60% des cas, insuffisance cardiaque : 0,6 à 3,8% des cas), rénal (protéinurie > 3 g/24 h), hémorragique (hémoptysies, épistaxis) ou encore thromboembolique.

L'immunothérapie spécifique

Les traitements d'immunothérapie spécifique visent à restaurer l'efficacité du système immunitaire anti tumoral en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, par exemple Programmed cell death-1 (PD-1) et Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4 (CTLA-4). En condition pathologique, l'interaction de PD-1 et de CTLA-4 avec leurs ligands endogènes engendre des signaux inhibiteurs sur les lymphocytes T cytotoxiques à qui, par conséquent, les cellules tumorales échappent, permettant ainsi le développement de la tumeur. Les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et l'anti-CTLA-4 (ipilimumab) présentent un profil de sécurité principalement axé sur des effets indésirables immunologiques dont la gravité serait corrélée à l'efficacité du traitement. De nombreux organes et systèmes peuvent être concernés, notamment la peau (exanthème, vitiligo), le tube digestif (gastrite, diarrhée, colite), le foie (hépatite, insuffisance hépatique), les poumons (pneumopathie inflammatoire), les reins (néphrite tubulo-interstitielle) et le système endocrinien (hypophysite, thyroïdite, diabète). Les cinétiques de survenue et de régression de ces toxicités sont variables selon leur nature. Ainsi, classiquement, les atteintes cutanées sont observées en 2 à 4 semaines et régressent en 6 semaines, les colites surviennent en 5 semaines pour régresser en autant de temps, tandis que les atteintes hépatiques et endocrinienne se produisent en 7 semaines et persistent plusieurs mois, pouvant parfois être irréversibles.

Pour conclure, thérapies ciblées et immunothérapie spécifique sont deux approches différentes dont le mécanisme d'action permet d'en comprendre la toxicité. Plusieurs de ces molécules font l'objet d'une surveillance renforcée, dispositif permettant une identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Ainsi, déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable susceptible d'être lié à ces thérapies, concourt à une plus grande connaissance de leur profil de sécurité pour une meilleure prise en charge des patients. Alors, pensez-y !

Pathol Biol. 2012;60(4):234-8 ; Dermatol Res Pract. 2016;536:1569 ; Chin Clin Oncol. 2014;3(3):29 ; J Am Soc Clin Oncol. 2012;30(21):2691-7; J Dtsch Dermatol Ges 2016;14(7):662-81

VOS DECLARATIONS AU CRPV

Ispaghul : Pensez aussi au risque de réaction allergique chez les soignants.

L. Vrignaud – Th Bejan-Angoulvant

Une infirmière, traitée au long cours par Sérétide® et Ventoline® pour un asthme signale une irritation de la gorge, des éternuements, une toux sèche après l'ouverture d'un sachet de Spagulax® (ispaghul) en poudre effervescente lors de l'administration à un patient. Les symptômes ont persisté plusieurs jours nécessitant une augmentation de la consommation de Ventoline®. Elle se souvient avoir présenté un mois plus tôt, un épisode de toux asthmatique lors de l'ouverture d'un sachet de Spagulax®, la toux avait persisté pendant une semaine.

Une infirmière aux antécédents d'allergie aux acariens et pollen s'est aperçue au cours du temps qu'elle présentait, dans le cadre de son activité professionnelle, après chaque ouverture de sachet de Spagulax® (ispaghul) en poudre effervescente, une toux, une rhinorrhée, des éternuements disparaissant en quelques heures. Progressivement, les signes persistaient plus longtemps avec l'apparition d'une dyspnée. Elle a également présenté, lors de la consommation de pain sans gluten mais contenant des fibres de psyllium, un œdème du visage, des lèvres, des mains et des pieds associé à un prurit, une éruption et une dyspnée asthmatiforme.

Pour ces 2 infirmières des mesures de minimisation du risque de contact dans le cadre professionnel (port de gants, de masque) ont été mise en place permettant l'absence de récurrence des symptômes lors des manipulations ultérieures. Le tégument des graines d'ispaghul (Spagulax® ou autre), une plante du genre *Plantago*, a des

propriétés laxatives par un effet mécanique et physique en augmentant le volume des selles et leur teneur en eau (laxatif dit de lest). En France, l'ispaghul entre dans la composition de spécialités autorisées dans la constipation sous forme de poudre à diluer ou de granulés, mais c'est également un complément alimentaire. En Espagne, 31 cas de réactions allergiques ont été rapportés en lien avec une exposition à la poudre d'ispaghul, notamment par inhalation. Parmi eux, 25 cas ont concerné les soignants manipulant la poudre, avec parfois des troubles respiratoires graves dont des crises d'asthme. Par ailleurs, une étude a estimé à environ 9% la prévalence des réactions allergiques chez les soignants régulièrement exposés à des produits à base d'ispaghul. La présentation sous forme poudre est un facteur favorisant, car lors de la manipulation elle favorise la dispersion de particules dans l'air. En France, les RCP des spécialités Spagulax® ont été modifiés par l'ajout notamment d'une mise en garde sur le risque de réaction d'hypersensibilité « chez les personnes pouvant être en contact prolongé avec le tégument de la graine d'ispaghul ». L'ispaghul est un laxatif fréquemment prescrit, les prescripteurs doivent donc savoir que c'est un allergène qui expose le personnel de soins à des réactions allergiques (surtout respiratoires) en cas de contact prolongé avec la peau ou d'inhalation. Le port de masque de protection est à envisager pour les asthmatiques exposés de façon répétée.

Allergy. 2013;68:595 ; J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18(3):181-189 ; <https://www.anses.fr>

Devant ulcère des membres inférieurs, pensez à un effet indésirable de la fluindione !

E. Bouquet

Une patiente de 80 ans est hospitalisée pour des ulcères des membres inférieurs évoluant depuis plusieurs semaines sans amélioration malgré la réalisation de pansements quotidiens. Elle a une fibrillation auriculaire et un syndrome anxieux délirant et est traitée depuis plus d'un an et demi par fluindione, nébivolol, ramipril et rispéridone. Le bilan permet d'exclure une étiologie vasculaire pouvant expliquer ces ulcères et l'absence d'amélioration fait suspecter une étiologie médicamenteuse. La rispéridone est stoppée mais deux semaines plus tard les lésions persistent. La fluindione est alors substituée par du rivaroxaban, ce qui permet la régression des ulcères. Les ulcères cutanés sont des effets rares rapportés avec la fluindione. Deux types sont décrits : la « nécrose aux AVK » est la forme la plus connue, qui survient chez des patients porteurs d'un déficit en protéine C et S. L'autre forme, moins connue, a un aspect clinique évocateur d'angiodermite nécrotique ou de vascularite, sans maladie dysimmunitaire associée, et un aspect histologique variable associant des images inconstantes de vascularite leucocytoclasique et de micro-thrombus sans infiltrat de polynucléaires neutrophiles. Le délai de survenue après l'initiation de la fluindione varie de 1 mois à 3 ans. Quelques cas de récurrence après relai par warfarine sont rapportés. Ainsi si une anticoagulation est nécessaire, la substitution par un anticoagulant oral direct est si possible à préférer.

Ann Dermatol Venerol 2014 ;141 :34-8 ; Ann Dermatol Venerol 2011 ;138 :657-63

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

F. Beau-Salinas, C. Lengellé

ANSM - Janvier 2017

Gélatine fluide modifiée (Gélofusine®, Gélaspán® et Plasmion®) : Risque de réaction anaphylactique en cas d'allergie à la viande

Des réactions anaphylactiques (parfois sévères à type de choc), après perfusion de gélatine fluide modifiée, consommation de gélatine ou consommation de viande rouge ou d'abats sont rapportées. Un risque de réaction allergique croisée entre gélatine et viande rouge a été mis en évidence. Une sensibilisation par morsure de tiques a également été évoquée. En raison de sa présence dans la gélatine, le rôle de l'allergène galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) est évoqué, des IgE anti-alpha-gal étant retrouvées chez les patients ayant présenté ces réactions. Les laboratoires, en accord avec l'ANSM, informent que : - Le risque de réaction anaphylactique à la gélatine fluide modifiée pourrait être fortement majoré chez les patients ayant une allergie à la viande rouge ou aux abats et/ou porteurs d'IgE anti-alpha-gal (dont la recherche est possible) ; - Les spécialités contenant de la gélatine fluide modifiée sont désormais contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la gélatine fluide modifiée, en particulier d'hypersensibilité à l'alpha-gal ou d'allergie connue à la viande rouge et aux abats.

Uvestérol® : Suspension de commercialisation d'Uvestérol D® et restriction de l'Uvestérol® ADEC à l'hôpital

A la suite du décès d'un nouveau-né au décours de l'administration d'Uvestérol D® (ergocalciférol), l'ANSM a suspendu la commercialisation de l'Uvestérol D®, dont les lots ont été retirés du marché. L'Uvestérol A.D.E.C.® (ergocalciférol, α -tocophérol, acide ascorbique, vitamine D) est maintenant réservé à l'hôpital en raison de ses indications dans des situations pathologiques particulières et les lots d'Uvestérol A.D.E.C.® ont été retirés des pharmacies d'officine. Les autres spécialités à base de vitamine D ne sont pas concernées par ces mesures en raison de leur spécificité et de leur mode d'administration différent. NB : L'Uvestérol® ADEC® peut depuis février 2017 être délivré en rétrocession en cas de prescription dans le cadre d'une RTU pour l'indication syndrome de malabsorption chez les enfants d'âge ≥ 1 mois.

Prodilantin® (fosphénytoïne sodique) : Risque d'erreur potentiellement fatale, en particulier chez les moins de 5 ans (utilisation hors AMM)

Des erreurs médicamenteuses sont rapportées avec le Prodilantin® (fosphénytoïne sodique), prodrogue de la phénytoïne : dose trop élevée, vitesse de

perfusion trop rapide, délai trop court entre dose de charge et d'entretien, confusion relative aux équivalents phénytoïne sodique (EP), confusion entre concentration et quantité totale dans un flacon. Ces erreurs ont des conséquences potentiellement graves, en particulier un arrêt cardiaque, en cas de surdosage. Les cas d'issue fatale sont survenus plus souvent chez des enfants < 5 ans (hors AMM) que dans les autres groupes d'âge.

Le laboratoire Keocyt, en accord avec l'ANSM, rappelle que : - Prodilantin® n'est pas indiqué chez l'enfant < 5 ans. L'état de mal épileptique chez ces enfants peut être traité par Dilantin® (phénytoïne sodique) ; - Les prescriptions et l'administration de Prodilantin® doivent toujours être réalisées en équivalent phénytoïne sodique (EP). Chaque flacon de 10 ml de Prodilantin® contient 500 mg de phénytoïne sodique (EP) ; - Il est nécessaire de privilégier l'affichage de la quantité totale de substance active dans le volume total plutôt que sa concentration par ml pour éviter les confusions ; - Les pharmaciens sont invités à diffuser des guides posologiques pour l'administration des doses de charge chez l'enfant > 5 ans et l'adulte.

Procoralan® (ivabradine) : Risque d'effets indésirables cardiaques chez les patients avec angor symptomatique et modifications des conditions d'utilisation

Afin de réduire le risque d'effet indésirable cardiaque observé chez les patients présentant un angor symptomatique et traités par ivabradine, l'ANSM a modifié les conditions d'utilisation : - Initiation du Procoralan® et réévaluation à minima tous les ans ou à chaque augmentation de dose par un cardiologue ; - Renouvellement possible par tout médecin dans l'intervalle. L'ANSM rappelle qu'il est nécessaire d'effectuer : - Plusieurs mesures de fréquence cardiaque, un ECG ou holter ECG/24 heures avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose ; - Une surveillance clinique régulière (recherche de bradycardie, symptomatique ou non et de fibrillation atriale), avec si besoin un ECG ; - Une interruption du traitement en cas de fibrillation atriale, ainsi que si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas dans les 3 mois. Et que l'ivabradine : - Est uniquement un traitement symptomatique de l'angor stable chronique ; - Est contre-indiquée en association au diltiazem ou au vérapamil. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée ; - La dose d'initiation ne doit pas dépasser 5 mg x 2/jour. Si le patient reste symptomatique après 3 à 4 semaines et si le médicament est bien toléré (notamment, fréquence cardiaque > 60/mn), la posologie peut être augmentée jusqu'à la posologie maximale de 7,5 mg x 2/jour.

Rappel : Contre-indication de tous les AINS à partir du 6ème mois de grossesse en raison de risques fœtotoxiques potentiellement fatals

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués à partir du début du 6ème mois de grossesse (> 24 semaines d'aménorrhée) en raison de leur toxicité fœtale et néonatale pouvant être fatale, liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales : - Constriction du canal artériel avec risque de mort fœtale in utero, d'insuffisance cardiaque droite ou d'hypertension

artérielle pulmonaire fœtale et néonatale, même après une prise unique à posologie usuelle, risque d'autant plus important que la prise est proche du terme ; - Toxicité rénale parfois irréversible (oligoamnios voire anamnios, insuffisance rénale chez le nouveau-né). Selon une étude récente, un nombre important de femmes enceintes sont encore exposées à des AINS prescrits à partir du début du 6ème mois de grossesse. L'ANSM rappelle aux femmes enceintes et aux professionnels de santé que : - Tous les AINS, y compris l'aspirine (en dehors de l'aspirine ≤ 100 mg/j dans des indications cardiovasculaires ou obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée), sont formellement contre-indiqués à partir du début du 6ème mois de grossesse (> 24 SA), quelle que soit la durée du traitement, la voie d'administration (orale, injectable, cutanée,...), qu'ils soient prescrits ou en vente libre ; - Une attention particulière est indispensable pour prévenir et éviter l'automédication par AINS chez les femmes enceintes en cas de fièvre ou de douleur ; - Il est nécessaire de réévaluer tout traitement médicamenteux pendant la grossesse. En particulier, les AINS jusqu'au 5ème mois de grossesse ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont indispensables, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte ; Pour mémoire, le célécoxib (Célébrix®) et l'étoricoxib (Arcoxia®) sont contre-indiqués pendant toute la grossesse.

ANSM - Février 2017

Docétaxel (Taxotère® et génériques) : A éviter dans les cancers du sein localisés opérables suite à des cas d'entérocolite d'issue fatale

Cinq cas d'entérocolite sur terrain neutropénique d'issue fatale au cours d'un traitement par docétaxel en monothérapie ou en association, en situation adjuvante ou néo-adjuvante du cancer du sein, ont été rapportés entre août 2016 et février 2017. Une enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel est en cours. Compte tenu de l'existence d'une alternative thérapeutique, le paclitaxel, en situation adjuvante, l'Institut National du cancer, en lien avec l'ANSM, recommande à titre de précaution d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés opérables. Cette recommandation ne concerne pas à ce stade l'utilisation du docétaxel dans ses autres indications thérapeutiques. La plus grande vigilance reste néanmoins nécessaire et chaque indication doit être individuellement évaluée avec information des patients sur les différentes options thérapeutiques.

Restriction d'indication du fluor par voie orale (Zymaduo®, Fluorex® et Fluostérol®) aux enfants de plus de 6 mois

Le fluor est efficace en prévention de la carie dentaire. Cependant, les recommandations de l'HAS ne prévoient pas de supplémentation en fluor par voie orale chez les enfants de moins de 6 mois. L'ANSM a par conséquent décidé de restreindre les indications des spécialités suivantes à base de fluor par voie orale aux enfants de plus de 6 mois : - Zymaduo® (fluor, colécalciférol) 150 et 300 UI, solution buvable en gouttes ; - Fluorex® (fluor) 1

mg/1 ml solution buvable en flacon ; - Fluostérol® (fluor, colécalciférol) 0,25 mg/800 UI/dose, solution buvable. Cette restriction d'indication a pris effet le 07 février 2017.

ANSM - Mars 2017

Nouvelle formule de Lévothyrox® (lévothyroxine) : Suivi des patients à risque pendant la période de transition

Une nouvelle formule de Lévothyrox®, mise à disposition fin mars 2017, est caractérisée par une amélioration de la stabilité en substance active durant toute la durée de conservation et par la suppression d'un excipient à effet notoire. Le risque de déséquilibre (dans le sens d'une hypothyroïdie) conduit à recommander, chez les patients à risque (patients traités pour un cancer de la thyroïde et qui ont une insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme, femmes enceintes, enfants, personnes âgées ; patients dont l'équilibre thérapeutique a été difficile à atteindre), une évaluation clinique et biologique (TSH) 6 à 8 semaines après la transition, sauf chez les femmes enceintes chez lesquelles un dosage toutes les 4 semaines est recommandé ; - Le dosage de T4 reste indiqué dans certaines conditions particulières (notamment insuffisance antéhypophysaire). Les pharmaciens devront informer les patients des changements de couleur des boîtes et des blisters.

Zolpidem (Stilnox®, Edluar® et génériques) : Risque d'abus et de dépendance

Le risque d'abus et de pharmacodépendance est connu depuis plusieurs années. Il persiste actuellement avec une augmentation du nombre et de la sévérité des cas, se manifestant par : - Une utilisation dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes ; - Un mésusage ou abus à la recherche d'effet notamment récréatif ; - Une utilisation détournée par les usagers de drogue avec notamment des cas d'injection ; - Une augmentation depuis plusieurs années des cas de soumission chimique, le zolpidem étant maintenant la molécule la plus impliquée. Afin de favoriser le bon usage, une partie de la réglementation des stupéfiants sera appliquée aux médicaments contenant du zolpidem à partir du 10/04/2017 : - Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ; - Maintien de la durée de prescription du zolpidem limitée à 28 jours ; - Sans obligation cependant de stockage sécurisé ni pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la prescription pour la délivrance de la totalité du traitement ni pour le pharmacien d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

Aclotine® (antithrombine humaine) : Risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité chez le nouveau-né prématuré avec détresse respiratoire aiguë

L'analyse par l'EMA d'un essai clinique et de 2 revues systématiques concernant l'utilisation de l'antithrombine humaine chez les prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR), souvent associé à un faible taux d'antithrombine, suggère : - Un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité ; -

L'absence de bénéfice clinique pour ces enfants. Par conséquence, l'EMA en accord avec l'ANSM souhaite rappeler que l'antithrombine humaine n'est pas indiquée chez le prématuré présentant un SDR. Le rapport bénéfice/risque de l'antithrombine humaine reste favorable dans les indications de l'AMM (déficit constitutionnel en traitement préventif en cas de chirurgie ou grossesse et/ou curatif des accidents thromboemboliques, déficit acquis sévère < 60 % dans les CIVD graves évolutives, notamment associées à un état septique).

Vastarel® et génériques (trimétazidine) : Restriction des modalités de prescription

La trimétazidine est, depuis 2012, uniquement indiquée en association, pour le traitement des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une intolérance au traitement antiangineux de première intention, en raison d'effets indésirables neurologiques graves (symptômes parkinsoniens : tremblements, akinésie, hypertonie) et d'une balance bénéfice/risque défavorable en ophtalmologie et ORL. Or les dernières études rapportent un niveau élevé (90 % des prescriptions) d'usage hors AMM en ophtalmologie et ORL et pour le traitement de l'HTA primaire. Désormais la trimétazidine : - doit être initiée par un cardiologue, qui devra réévaluer tous les ans l'intérêt du traitement ; - pourra être renouvelée dans l'intervalle par tout médecin ; - est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

Collyres mydriatiques* en pédiatrie : Effets indésirables graves liés au passage systémique

Deux types de collyres sont utilisés pour obtenir une dilatation pupillaire ou une cycloplégie à visée diagnostique : les collyres atropiniques et dérivés (atropine, cyclopentolate, tropicamide et homatropine) et les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine. Les enfants sont plus à risque d'effets indésirables (neuropsychiatriques et digestifs pour l'atropine et dérivés, et cardiaques pour la phényléphrine) que les adultes lors d'un passage systémique. Dans la mesure où des cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, sont rapportés chez les enfants, notamment en cas d'association de collyres mydriatiques, l'ASM rappelle qu'il convient : - chez le prématuré et nouveau-né : d'adopter une grande prudence lors de l'administration de ces collyres, en raison notamment des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et hémodynamiques ; - chez tous les enfants : de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations) ; - d'appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute pour occlure les points lacrymaux et d'essuyer sur la joue de l'enfant la partie du collyre administré qui s'y écoule, afin d'éviter tout risque d'ingestion, de limiter les effets systémiques, et, chez le prématuré, de prévenir le risque de passage au travers de la peau. Par ailleurs, il est rappelé que la phényléphrine collyre 10% est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans et l'atropine collyre 1% est réservée aux adultes et adolescents de plus de 12 ans.

* Atropine collyre, Skiacol®, Mydriaticum®, Isopto-Homatropine®, Néosynéphrine® Faure.

Herceptin® (trastuzumab) : Rappel de l'importance d'une surveillance cardiaque pendant le traitement

Le trastuzumab expose à un risque cardiaque (dysfonctionnement ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque congestive) réversible chez certains patients après l'arrêt du traitement et nécessitant une surveillance de la fonction ventriculaire gauche pendant et après l'arrêt du traitement. Des enquêtes ont montré que le respect de la surveillance cardiaque pouvait être amélioré et le laboratoire Roche, en accord avec l'EMA et l'ANSM, rappelle que : - Le trastuzumab ne doit pas être administré en association aux anthracyclines dans le cancer du sein métastatique, ni en adjuvant dans le cancer du sein précoce ; - L'évaluation de la fonction cardiaque doit être réalisée : - Par mesure de la FEVG ; - Pendant le traitement: à l'initiation et tous les 3 mois ; - Après l'arrêt du traitement : tous les 6 mois pendant 2 ans. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline, une surveillance supplémentaire est recommandée (au-delà de la surveillance biannuelle pendant 2 ans) : 1 fois/an jusqu'à 5 ans après la fin du traitement et plus longtemps en cas de diminution durable de la FEVG ; - Si une insuffisance cardiaque asymptomatique se développe : - Elle doit être traitée avec les médicaments habituellement utilisés dans l'insuffisance cardiaque (IEC ou ARAII et bêtabloquants) ; - Le trastuzumab doit être arrêté si la FEVG diminue de ≥ 10 points par rapport à sa valeur initiale ET est < 50 %. Une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans les 3 semaines ; - Les prescripteurs doivent informer les médecins impliqués dans le suivi du patient de l'importance d'une surveillance cardiaque régulière.

Valproate et dérivés (Dépakine® et génériques, Dépakote®, Depamide®) : Rappel des risques en cas de grossesse

Pour mettre en garde contre les dangers du valproate et de ses dérivés pendant la grossesse (risque tératogène et risque élevé de troubles neuro-développementaux chez l'enfant exposé in utero), une carte doit dorénavant être remise à chaque patiente traitée par le prescripteur ou le pharmacien et un pictogramme sera apposé sur les boîtes.

A cette occasion, l'ANSM rappelle que - le valproate et ses dérivés ne doivent plus être prescrits chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, - la prescription initiale est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (renouvellement possible par tout médecin), - il est nécessaire d'informer les patientes et/ou leur représentant et de recueillir un accord de soins, - les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant toute la durée du traitement.

Céfazoline : Rappel du risque de troubles de coagulation

Suite au signalement récent de troubles sévères de coagulation (baisse du TP et des facteurs vitamine-K dépendants), ayant entraîné des troubles hémorragiques graves chez 4 patients traités par céfazoline pour endocardite infectieuse, l'ANSM rappelle que des modifications du TP peuvent survenir chez certains patients traités par céfazoline ou d'autres céphalosporines. Une surveillance de l'INR et, si besoin, l'administration de vitamine K, sont nécessaires afin d'éviter tout risque hémorragique. La prudence s'impose également chez les patients traités par anticoagulants.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

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 03/01/2017 et le 31/03/2017 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).

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Cabometyx®** (cabozantinib) : carcinome rénal avancé de l'adulte après une thérapie ciblée.

Extensions d'indication :

- **Revestive®** (teduglutide) : chez les enfants > 1an et adolescents ayant un syndrome de grêle court, en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.
- **Revolade®** (eltrombopag) : chez enfant de 1 an et plus avec purpura thrombopénique auto-immun.

ASMR IV : amélioration mineure

Extensions d'indication :

- **Humira®** (adalimumab) : traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, ou nécessitant une épargne cortisonique, ou ayant une CI.

- **Imbruvica®** (ibrutinib) : traitement des adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström en 2^e ligne ou en 1^{ère} ligne chez les patients ayant une CI à une chimio-immunothérapie.
- **Nplate®** (romiplostim) : traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte non splénectomisé.
- **Opdivo®** (nivolumab) : en 2^e ligne pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique de l'adulte.
- **Revolade®** (eltrombopag) : purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte non splénectomisé.
- **Stelara®** (ustékinumab) : maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF ou ayant des CI.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Acarizax®** (extrait allergénique standardisé d'acariens) : chez les adultes avec une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques et/ou un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés.
- **Cortiment®** (budésonide) : en induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une rectocolite hémorragique active de forme légère à modérée non insuffisamment traitée par 5-ASA.
- **Monover®** (fer (III) isomaltoside 1000) : traitement de l'anémie ferriprive en cas de préparations orales de fer inefficaces ou ne pouvant pas être utilisées, ou si besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer.
- **Prostatep®** (fluorochole (18F) : à usage diagnostique chez l'adulte (TEP) pour cancer de la prostate et carcinome hépatocellulaire.
- **Xydalba®** (dalbavancine) : infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous de l'adulte.
- **Zinbryta®** (daclizumab) : sclérose en plaques avec poussées chez l'adulte.

Extensions d'indication :

- **Atacand®** (candésartan cilexetil) : chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans avec HTA.
- **Gazyvaro®** (obinutuzumab) : en induction avec la bendamustine puis en traitement d'entretien chez des patients atteints de lymphome folliculaire non répondeur ou en progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement avec rituximab.
- **Imbruvica®** (ibrutinib) : en monothérapie, pour le traitement des adultes avec une LLC non précédemment traités.
- **Metvixia®** (aminolévulinate de méthyle) : traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.
- **Relistor®** (bromure de méthylnaltrexone) : traitement de la constipation des adultes traités par opioïdes (hors maladie avancée en soins palliatifs) en cas de réponse insuffisante aux laxatifs habituels.

- **Revlimid®** (lénalidomide) : traitement des adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
- **Secnol®** (secnidazole) : extension d'indication aux vaginoses bactériennes.
- **Truvada®** (emtricitabine, ténofovir disoproxil) : en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.
- **Volibris®** (ambrisentan) : en association au tadalafil, pour le traitement de l'HTAP chez les adultes en classe fonctionnelle II et III (idiopathique ou associée à une collagénose systémique).
- **Zavedos®** (idarubicine) : en association avec la cytarabine pour le traitement de 1^{ère} ligne d'induction de la rémission chez des patients avec LAM.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Anafranil®** (clomipramine) : énurésie nocturne de l'enfant.
- **Brilique®** (ticagrélor) : au long cours (>1an) chez les adultes avec antécédents d'infarctus du myocarde et à haut risque.
- **Imbruvica®** (ibrutinib) : 1^{ère} ligne de la macroglobulinémie de Waldenström
- **Logiflox®**, **Decalogiflox®** (loméfloxacin) : cystites aiguës simples non compliquées de la femme, cystites compliquées, pyélonéphrites aiguës simples, prostatites aiguës.
- **Misodel®** (misoprostol) : pour le déclenchement artificiel du travail (36 SA, col défavorable).
- **Roferon-A®** (interféron alfa-2a) : hépatite C chronique.
- **Stelara®** (ustékinumab) : maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes naïfs d'anti-TNF.
- **Vizamyl®** (flutémétamol 18F) : radio-pharmaceutique.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Iasocholine®** (fluorochole 18F) : SMR important pour le carcinome hépatocellulaire.
- **Mirena®** (lévonorgestrel) : ASMR V.
- **Myozyme®** (alpha alglucosidase) : ASMR III pour les formes infantiles de la maladie de Pompe.
- **Pradaxa®** (dabigatran) : SMR important (réévaluation provisoire)
- **Revlimid®** (lénalidomide) : ASMR III pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité, en association à la dexaméthasone chez les patients adultes non éligibles à une greffe.
- **Trasyolol®** (aprotinine) : SMR important.

RAPPORT D'ACTIVITE 2016 DU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LA REGION CENTRE - VAL DE LOIRE

En 2016, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) Centre - Val de Loire a géré **2567 dossiers** répartis en:

- 1104 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- 675 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- 185 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- 191 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- 412 autres questions** sur les médicaments ou leur utilisation.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux

Les **1104 déclarations d'effet indésirable médicamenteux (EIM)**, proviennent d'Indre et Loire (65%), du Loiret (20%), du Loir et Cher (7%) et du Cher (6%). Le CHRU de Tours est à l'origine de 602 (54%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (22%) (dont 50% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (11%), des patients (5%), des pharmaciens libéraux (4,5%) et des cliniques (3%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (84%) et 462 (42%) ont fait suite à une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et les données bibliographiques est adressée au déclarant pour 81% des dossiers.

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (52%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (2,4%), enfants et adolescents (6,4%), adultes (52%) et sujets âgés (39%). L'EIM est **grave**¹ dans 60% des cas. Les types d'EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (25%), hématologiques (9%), neurologiques (9%) et respiratoires (7%). Les EIM les plus fréquents sont les éruptions (n=279) (dont 8 DRESS et 5 PEAG), les atteintes hépatiques (n=39), les insuffisances rénales aiguës (n=34), les pneumopathies (n=33) et les chocs anaphylactiques (n=32). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (20%), les anticancéreux (18%) et les médicaments de cardiologie (11%). L'EIM a été jugé **évitable**² **63 fois** (5,7%).

¹ Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

² Effet indésirable secondaire à une prescription non conforme à l'AMM (posologie, interaction, mise en garde non respectée, adaptation au terrain du patient...).

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **675 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 63% des cas, d'un autre établissement (37%) ou d'un professionnel libéral (15%). La question est posée par téléphone (80%) et 94% font l'objet d'une réponse écrite. Parmi elles, 462 (soit 72%) ont conclu au diagnostic d'effet indésirable (ou l'ont confirmé) et ont conduit à une déclaration.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **185 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (47%) ou plus tard (21%) ou en cas d'exposition paternelle (3%); aide à la prescription avant (13%) ou pendant la grossesse (9%); rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale (4%). L'appel émane d'un gynécologue (43%), d'une sage-femme (39%) ou d'un généraliste (22%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **191 questions** proviennent du lactarium (43%), d'une sage-femme (19%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (16%) et d'un généraliste (3,5%). **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 permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre traitement dans 77% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 9% des cas et n'a été contre-indiqué que 53 fois (14%). La plupart des questions (91%) font l'objet d'une réponse écrite.

Questions diverses sur les médicaments

Les **412 questions** sur les médicaments portent le plus souvent sur le risque d'interaction, sur l'adaptation posologique à la fonction rénale ou hépatique, ou sur les conditions d'utilisation. Elles émanent le plus souvent du CHU (37%), d'un professionnel de santé libéral (24,5%), d'un autre établissement de santé (19%), d'un laboratoire (13%), d'un patient (12%), de CRPV (2%) ou de l'ANSM (0,5%).

ISSN : 1777-7267

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

Rédacteurs F. Beau-Salinas, T. Bejan-Angoulvant, E. Bouquet, L. Vrignaud, C. Lengellé AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Relecteurs : MS. Agier, E. Bouquet, C. Simon, L. Vrignaud, C. Lengellé (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Avril 2017

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.