

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr • Twitter : @CRPVCentreVdL ou @Reseau_CRPV



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

Répond à toutes vos questions sur les médicaments

Reçoit et analyse vos notifications
d'effets indésirables

Est facile à joindre : 02 47 47 37 37

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

L'essentiel

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Chez un patient traité par inhibiteur de la pompe à protons au long cours, savoir évoquer une hypomagnésémie.....	2
Aggravation de psoriasis : si le lithium était en cause ?	2
Extravasation de fer injectable : risque de tatouage permanent et de nécrose cutanée.....	2
Angioedème avec l'altéplase : histaminique ou bradykinique ?	3

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Les gabapentinoïdes majorent le risque d'exacerbation grave de bronchopneumopathie chronique obstructive	3
Traitement substitutif pendant la grossesse : préférer la buprénorphine à la méthadone ?	4

Œdème pulmonaire non cardiogénique au décours de la prise d'acétazolamide	4
Rationaliser les prescriptions d'opioïdes après chirurgie : un levier pour réduire la iatrogénie et le mésusage ?	4

EN BREF !

Analogues de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et cancer de la thyroïde	5
Clopixol® : coexistence de plusieurs formes à action (semi)-prolongées	5
La myasthénie nouvel effet indésirable des statines.....	6

ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

Infections streptococciques graves favorisées par les AINS utilisés pour fièvre ou douleur.....	6
--	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS.....

BILAN 2023.....





Chez un patient traité par inhibiteur de la pompe à protons au long cours, savoir évoquer une hypomagnésémie

Il s'agit d'un patient de 93 ans, hospitalisé pour nausées et vomissements incoercibles évoluant depuis 20 jours alors qu'il est traité au long cours par pantoprazole depuis plusieurs années. Le bilan biologique a alors mis en évidence une hypomagnésémie profonde (< 0.20 mmol/l) associée à une hypocalcémie (1.80 mmol/L) avec PTH normale (donc inadaptée). Une supplémentation calcique et en magnésium a été mise en place par voie IV et le pantoprazole a été arrêté, ce qui a permis une amélioration clinique et biologique. En l'absence d'autre étiologie retrouvée, il a alors été conclu à une hypomagnésémie profonde en lien avec la prise chronique d'IPP, à l'origine d'un freinage de la parathormone (PTH) induisant une hypocalcémie, elle-même à l'origine de la symptomatologie digestive. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole sont largement prescrits. Malgré la durée de traitement recommandée, qui n'excède généralement pas 3 mois, il n'est pas rare de voir des utilisations prolongées. Cette utilisation à long terme expose les patients à des effets indésirables parfois graves (infections, fractures osseuses, insuffisance rénale chronique...). La survenue d'une hypomagnésémie sévère est une des complications de l'utilisation prolongée d'un IPP. Elle est en lien avec une diminution de l'absorption intestinale du magnésium, dont le mécanisme reposerait sur une altération des canaux TRPM6/7 présents sur les entérocytes et les cellules rénales par modification du pH intestinal par les IPP. Elle peut être asymptomatique, ou se manifester par des signes cliniques à type d'asthénie, sensations vertigineuses, crampes, fasciculations, convulsions, voire arythmie ventriculaire. Dans certains cas, elle est à l'origine d'une hypoparathyroïdie ou d'une pseudo-parahypothyroïdie conduisant à une hypocalcémie associée. Dans la littérature, de nombreux cas d'hypomagnésémie sont rapportés avec tous les IPP avec une durée de traitement variant de 2 mois à 13 ans (médiane = 9 ans). Dans tous les cas, la magnésémie se corrige après supplémentation et arrêt de l'IPP. Ainsi, le RCP des IPP recommande un dosage régulier du magnésium plasmatique chez les patients ayant un traitement prolongé ou en cas d'association à la digoxine (potentialisation de son effet proarythmogène) ou à des médicaments hypomagnésémiant (diurétiques...).

Garrigues P, Su C, Navarro M, Paillous P, Janin C, Mathieu A. Hypomagnésémie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons : un trouble métabolique à ne pas méconnaître. La Revue de Médecine Interne. 2017 Jun;38:A150-1.

Aggravation de psoriasis : si le lithium était en cause ?

Ce patient de 28 ans, qui a un psoriasis connu depuis plus de 15 ans, se plaint d'une aggravation de celui-ci depuis environ 1 an. Il a débuté un traitement par lithium il y a 14 mois pour troubles bipolaires. Les lésions se sont étendues au niveau lombaire, des coudes et des membres inférieurs. Un traitement local a permis de diminuer les lésions, mais son dermatologue évoque le rôle éventuel du lithium.

En effet, le risque d'aggravation ou de déclenchement de psoriasis ou d'éruption psoriasiforme est rapporté dans le RCP du lithium. Dans la littérature, l'incidence est estimée entre 2% à 6% des patients traités. Différents types sont rapportés (psoriasis palmoplantaire, psoriasis pustuleux, arthrite psoriasique...), qui surviennent dans un délai d'environ 1 mois pour les exacerbations et environ 10 mois pour les déclenchements. Plusieurs mécanismes sont évoqués 1) une diminution de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et de l'inositol qui entraîne

de faibles niveaux intracellulaires de calcium, entraînant un manque de différenciation et une prolifération accrue des kératinocytes, une chimiotaxie accrue et une activité phagocytaire des leucocytes polymorphonucléaires 2) un dérèglement des cytokines pro-inflammatoires. Certains auteurs évoquent un lien avec une posologie élevée, mais cet effet peut survenir à concentration thérapeutique. Les traitements conventionnels tels que les corticoïdes topiques, les kératolytiques, les analogues de la vitamine D, les rétinoïdes oraux, la thérapie PUVA (psoralène et ultraviolet A) et le méthotrexate ne sont pas toujours efficaces dans les psoriasis secondaires au lithium. En revanche, dans des essais randomisés, en double aveugle versus placebo, la supplémentation en inositol ou en acide gras-oméga-3 s'est avérée bénéfique chez les patients ayant un psoriasis sous lithium. D'autres auteurs ont également utilisé avec succès un inhibiteur du TNF- α (étanercept).

Jafferany M. Lithium and Psoriasis: What Primary Care and Family Physicians Should Know. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2008 Dec 15;10(06):435-9

Extravasation de fer injectable : risque de tatouage permanent et de nécrose cutanée

Au décours d'une perfusion de Ferinject® (carboxymaltose ferrique) pour anémie, un patient signale à l'infirmière lors de la perfusion la semaine suivante, la présence d'une tache brune étendue au niveau du site de perfusion. Quelques minutes après le début de la perfusion de Ferinject®, le patient s'était plaint de douleurs au site de perfusion, mais celle-ci avait été poursuivie devant la présence d'un retour veineux, afin d'éviter une reperfusion chez ce patient à faible capital veineux. Devant la persistance de la douleur, le patient avait été déperfusé quelques minutes plus tard, mais aucun signe d'extravasation n'avait été observé (pas d'œdème en particulier) à ce moment-là. Il est alors conclu à un tatouage cutané, secondaire à l'extravasation du fer.

Les conséquences d'une extravasation de fer injectable peuvent se manifester par une douleur, une rougeur, une inflammation, une induration et un œdème pouvant apparaître dès le début de l'injection, ainsi que par la formation secondaire d'un abcès stérile ou d'une coloration à type de pigmentation brune de la peau (tatouage) qui, souvent, persiste à long terme. Avec le fer saccharose (Venofer® et ses génériques), il peut également se développer une nécrose tissulaire car, à la différence du carboxymaltose ferrique (Ferinject®), le fer saccharose est vésicant (en raison de son osmolarité plus élevée). Ainsi, si au cours d'une perfusion de fer, une extravasation survient ou est suspectée, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Il n'existe pas de prise en charge symptomatique spécifique totalement efficace. Si des troubles de la pigmentation cutanée sont signalés après l'extravasation, un avis médical spécialisé doit être demandé et un suivi des lésions pigmentaires devra être réalisé. En effet, dans une étude réalisée par le réseau des CRPV français [1], parmi les 51 cas d'extravasation au fer injectable (57 % avec carboxymaltose ferrique et 43 % avec fer-saccharose) déclarés en pharmacovigilance française entre 2000 et 2016, la pigmentation (le plus souvent de couleur brune) persistait au-delà d'un mois dans 19 cas (37,2 %) et au-delà de 6 mois dans 9 cas (17,6 %). Dans les 2 cas où elle a été réalisée, la biopsie cutanée confirmait la présence de dépôts ferriques. Les prises en charge de l'extravasation et de la pigmentation étaient hétérogènes (compresses alcoolisées, rinçage de la veine, application locale de divers produits...) et n'étaient que rarement associées à une amélioration. Les hôpitaux Universitaires de Genève préconisent d'aspirer autant que possible le liquide extravasé, d'appliquer du froid (15 minutes 4x/j pendant 24h) afin de limiter la propagation du mé-

dicament extravasé (vasoconstriction) et d'éviter de masser la zone [2]. Dans la littérature, 3 case-reports décrivent l'efficacité du laser dans la décoloration de ces tatouages induits par le fer injectable [3-5]. Par ailleurs, afin de prévenir les conséquences d'une extravasation, le RCP du Venofer® préconise de rincer avec du sérum physiologique après l'administration et d'étendre le bras du patient après la perfusion. Ce cas est l'occasion de rappeler que les risques et conséquences liés à une extravasation ne concernent pas seulement les médicaments cytotoxiques mais aussi d'autres médicaments plus conventionnels !

1) *Hermitte-Gandoliere A, et al. Pigmentation cutanée liée à l'extravasation de fer injectable. Analyse de la base française de pharmacovigilance de 2000 à 2016. Therapies. 2018 May;73(3):193-8* ; 2) *Extravasation de médicaments non-cytostatiques. Disponible en ligne sur <http://pharmacie.hug.ch/> [consulté le 27/05/2024]* ; 3) *C. Raulin, et al. Circumscribed pigmentations after iron injections-treatment with Q-switched laser systems. Lasers Surg Med, 28 (2001), pp. 456-460* ; 4) *S.D. Gan, et al. Hemosiderin hyperpigmentation: successful treatment with Q-switched 755-nm laser therapy. Dermatol Surg, 41 (2015), pp. 1443-1444* ; 5) *H. Hammami Ghorbel, et al. Successful treatment with 532-nm Q-switched Nd:YAG laser of cutaneous siderosis following intravenous iron extravasation. J Eur Acad Dermatol Venereol, 29 (2015), pp. 818-819*

Angioedème avec l'altéplase : histaminique ou bradykinique ?

Ce patient de 80 ans, diabétique, hypertendu, qui a une cardiopathie ischémique stentée est traité au long cours par clopidogrel, énalapril, vérapamil, furosémide, glimépiride et sitagliptine. Il est pris en charge pour un AVC ischémique sylvien par thrombolyse avec de l'Actilyse® (altéplase). Dès la fin de la perfusion, il présente un œdème lingual majeur compliqué de détresse respiratoire nécessitant une intubation. Mais il ne répond pas à la prise en charge habituelle d'un angioedème histaminique et devant l'absence de manifestation cutanée et de bronchospasme, un angioedème bradykinique est évoqué. Il reçoit alors 30 mg d'icatibant et l'évolution est rapidement favorable.

L'angioedème résulte d'un œdème dermo-hypodermique ou sous muqueux, induit par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, cette dernière étant secondaire à la libération d'histamine (via une allergie IgE médiée ou non) ou à un excès de bradykinine (héréditaire ou acquis). L'angioedème bradykinique (AOB) se différencie de l'angioedème

histaminique, par l'absence de manifestation histaminergique (pas d'urticaire, de prurit ou de bronchospasme). Sa présentation classique est un œdème de la langue et/ou des lèvres, le plus souvent asymétrique, mais une atteinte digestive (se manifestant par des douleurs abdominales) ou des organes génitaux est également possible. Cet effet peut être sévère et engager le pronostic vital par obstruction des voies aériennes. Les angioedèmes bradykinines acquis d'origine médicamenteuse sont classiquement rapportés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de type IV (gliptines), les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase de type IV (gliptines), le racécadotril, les activateurs de mTOR (everolimus, sirolimus, temsirolimus) et les activateurs tissulaires du plasminogène (altéplase, tenecteplase).

Avec les activateurs tissulaires du plasminogène, l'incidence des AOB est élevée (2 à 8% des patients), en lien avec leur mécanisme d'action. En effet, lors de l'activation de la voie de la kinine, l'hydrolyse du plasminogène en plasmine entraîne la synthèse de bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire. Ce risque est bien sûr majoré chez les patients déjà traités par un médicament qui augmente la bradykinine (IEC, ...). Cependant, malgré l'incidence élevée de cet effet indésirable, seul le risque de manifestation allergique (donc histaminique) est mentionné dans les RCP d'altéplase et tenecteplase, le risque d'AOB n'y figure pas. Il est même source de confusion dans le RCP d'Actilyse® (altéplase), puisqu'à la rubrique interaction il est noté qu'un traitement concomitant par IEC expose à une augmentation du risque de « réaction d'hypersensibilité ». Le risque d'AOB avec les activateurs tissulaires du plasminogène doit être connu des professionnels de santé, leur prise en charge étant différente des angioedèmes histaminiques. En effet, en cas de forme sévère, les traitements utilisés sont les concentrés de C1 inhibiteur (Berinert®, Cinryze®) ou un antagoniste des récepteurs bêta2 bradykinine (Firazyr® = icatibant).

Petitpierre et al. Mutiples étiologies de l'angioedème. Rev Med Suisse 2008;4:1030-8 ; Vigneron et al. Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. J Intern Med. 2019;286(6):702-710 ; Molinaro et al. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: an in vitro experimental approach. Stroke. 2002 Jun;33(6):1712-6 ; Hill et al. Hemi-oro-lingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. Neurology. 2003 May 13;60(9):1525-7.

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• AP. Jonville-Béra • B. Largeau



Les gabapentinoïdes majorent le risque d'exacerbation grave de bronchopneumopathie chronique obstructive

Les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) sont indiqués dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Des cas de détresse respiratoire sévère sont rapportés avec ces médicaments, effet qui semble concentration-dépendant. Ainsi, selon leur RCP, les patients dont la fonction respiratoire est altérée ou atteints d'une affection respiratoire, d'une maladie neurologique, d'insuffisance rénale, ou utilisant en association des médicaments dépresseurs du système nerveux central, ainsi que les personnes âgées sont plus à risque de présenter cet effet indésirable grave. Ceci a conduit des chercheurs canadiens à vérifier l'innocuité de ces 2 gabapentinoïdes chez les patients souffrant de maladies respiratoires telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), chez qui cet effet pourrait être particulièrement préoccupant. À partir d'une base de données,

tous les patients atteints de BPCO et nouveaux utilisateurs de gabapentinoïdes entre 1994 et 2015 ont été sélectionnés et appariés à des non-utilisateurs sur la durée de la BPCO, l'indication du gabapentinoïde, l'âge, le sexe et l'année civile. Le critère de jugement principal était une exacerbation sévère de la BPCO nécessitant une hospitalisation. Ainsi, 356 patients avec BPCO nouveaux utilisateurs de gabapentinoïdes souffrant d'épilepsie, 9 411 de douleurs neuropathiques et 3 737 d'autres douleurs chroniques ont été appariés. Par rapport à la non-utilisation, l'utilisation d'un gabapentinoïde était associée à un risque accru d'exacerbation sévère de la BPCO globalement (HR 1,39 [1,29 - 1,50]), ainsi que pour chaque indication : épilepsie (HR 1,58 [1,08 - 2,30]), douleurs neuropathiques (HR 1,35 [1,24 - 1,48]) et autres douleurs chroniques (HR 1,49 [1,27 - 1,73]). L'augmentation maximale du risque d'exacerbation sévère de la BPCO survenait après environ six mois d'utilisation continue. Chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques et d'autres douleurs chroniques, le risque a été observé indépendamment de l'âge, du sexe, du nombre d'exa-

cerbations antérieures de la BPCO, de l'utilisation antérieure de corticostéroïdes inhalés, du nombre de médicaments à visée respiratoire utilisés, ou de l'utilisation d'opioïdes ou de benzodiazépines. Suite à la déclaration de plusieurs cas de décès, ce risque a d'ailleurs fait l'objet d'une communication par la Food and Drug Administration en décembre 2019, avertissant que de graves difficultés respiratoires pouvaient survenir chez les patients porteurs de facteurs de risque respiratoires et utilisant la gabapentine ou la prégabaline. Chez les patients atteints de BPCO, l'utilisation d'un gabapentinoïde est associée à un risque accru d'exacerbation sévère. Cette étude souligne l'importance de prendre en compte ce risque potentiel lors de la prescription de gabapentine et de prégabaline à un patient atteint de BPCO.

Rahman AA, et al. Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2024. doi: 10.7326/M23-0849. <https://doi.org/10.7326/M23-0849>; Mahase E. Gabapentinoids can cause severe exacerbation in patients with COPD, research warns. BMJ 2024; 384: q103 <https://doi.org/10.1136/bmj.q103>

Traitement substitutif pendant la grossesse : préférer la buprénorphine à la méthadone ?

Dans un contexte de trouble d'usage des opioïdes (TUO), en raison de taux élevés de rechute de consommation d'héroïne, il est recommandé de maintenir ou d'instaurer un traitement de substitution aux opioïdes pendant la grossesse, afin de prévenir le risque de surdose et de limiter le risque de complications prénatales associées aux cycles intoxication/sevrage et de syndrome de sevrage néonatal. Selon les recommandations de la HAS de 2022, le choix du médicament de substitution aux opioïdes (MSO) doit être fait en concertation avec la patiente, la méthadone et la buprénorphine étant d'efficacité comparable pendant la grossesse. Cependant, dans une première étude, des chercheurs américains avaient mis en évidence avec la buprénorphine, un plus faible taux de syndrome de sevrage à la naissance (52% versus 69% avec la méthadone), de prématurité (14,5% versus 25% avec la méthadone) et de petit poids de naissance (8% versus 15% avec la méthadone). Les mêmes auteurs ont réalisé une seconde étude afin de mieux évaluer le potentiel tératogène de ces 2 médicaments. L'objectif était de comparer le risque de malformations congénitales suite à une exposition in utero à la buprénorphine par rapport à la méthadone. Cette étude de cohorte américaine a utilisé les données des soins de santé Medicaid de 2000 à 2018. Ainsi 13 360 grossesses ont été incluses dont 9 514 grossesses avec délivrance de buprénorphine au premier trimestre et 3846 de méthadone. Le risque global de malformations était de 50,9 [46,5-55,3] pour 1000 grossesses pour la buprénorphine et de 60,6 [53,0-68,1] pour 1000 grossesses pour la méthadone. Après ajustement, la buprénorphine était associée à un risque plus faible de malformations par rapport à la méthadone (RR 0,82 [0,69-0,97]). Ce risque était plus faible pour les malformations cardiaques (RR 0,63 [0,47-0,85]), y compris la communication interventriculaire (RR 0,62 [0,39-0,98]) et la communication interauriculaire secundum/foramen ovale perméable non lié à la prématurité (RR 0,54 [0,30-0,97]), les fentes buccales (RR 0,65 [0,35-1,19]) et le pied bot (RR 0,55 [0,32-0,94]). Dans les analyses secondaires, la buprénorphine était associée à une diminution du risque de malformations du système nerveux central, des voies urinaires et des membres, mais à un risque plus élevé de malformations gastro-intestinales par rapport à la méthadone. Ces résultats étaient cohérents dans les analyses de sensibilité et de biais. Ainsi, avec la buprénorphine la réduction du risque relatif de malformations globale était de 18%, ce qui se traduit par 1 événement de moins pour 100 patients traités par la buprénorphine par rapport à la méthadone. Même si ce type d'étude (sur base de données de soins) nécessite confirmation, les conditions de délivrance, les comorbidités psychiatriques, le milieu socio-économique devant être prises

en compte pour l'analyse des évolutions de grossesse dans la première étude, les données suggèrent que, tant pour le risque malformatif que foetotoxique, la buprénorphine semble plus favorable pour le nouveau-né que la méthadone.

Suarez, EA et al. Buprenorphine versus methadone for opioid use disorder in pregnancy. New England Journal of Medicine 2022, 387(22), 2033-2044. DOI: 10.1056/NEJMoa2203318

Suarez EA et al. First Trimester Use of Buprenorphine or Methadone and the Risk of Congenital Malformations. JAMA Intern Med. 2024;184(3):242-251. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6986

Œdème pulmonaire non cardiogénique au décours de la prise d'acétazolamide

L'acétazolamide est un diurétique de structure sulfamide, inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique, indiqué en particulier dans le traitement des hypertonies oculaires non jugulaires par un traitement topique, de certaines alcaloses métaboliques (en particulier au cours des décompensations des insuffisances respiratoires chroniques) et dans le traitement symptomatique du mal des montagnes. Parmi ses effets indésirables figurent le risque d'œdème pulmonaire non cardiogénique, dit « à perméabilité accrue ». Le tableau est celui d'une détresse respiratoire aiguë qui survient très rapidement après la prise. L'objectif de cette étude était d'utiliser les données de la base européenne de pharmacovigilance afin de confirmer cette association. Les auteurs ont réalisé une analyse de disproportionnalité (méthode cas-non-cas), en calculant les rapports de cotes (ROR). Parmi les 11 684 208 cas d'effet indésirable enregistrés dans EudraVigilance jusqu'au 22 février 2024, 38 275 étaient des œdèmes pulmonaires. L'acétazolamide était en cause dans 31 cas. Le ROR pour l'acétazolamide était de 3,63 [2,5-5,2] et une disproportion a également été observée dans la base mondiale (VigiBase®) avec un ROR à 4,44 [3,3-5,9]. Le délai de survenue était de 10 à 90 minutes et chez 6 patients l'effet s'est compliqué du décès. Dans plus de la moitié de ces cas, les patients avaient reçu une dose unique d'acétazolamide en post-opératoire d'une intervention sur la cataracte. Enfin, chez 5 patients il est indiqué que la reprise d'acétazolamide a été suivie d'une récurrence. Le mécanisme exact de l'association entre l'acétazolamide et l'œdème pulmonaire est inconnu. Toutefois, une étiologie allergique est suggérée, avec un mécanisme similaire aux cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique observés avec l'hydrochlorothiazide. Dans une revue portant sur 35 cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique secondaires à l'hydrochlorothiazide, le délai de survenue était également très court (moyenne 53 ± 6,3 min). En revanche, si 90 % des cas sont survenus chez des femmes, le sexe ratio est inversé avec l'acétazolamide (71 % des cas chez des hommes). Cette étude confirme l'association entre l'acétazolamide et le risque rare, mais grave, d'œdème pulmonaire non cardiogénique avec un signal de disproportionnalité positif, une séquence temporelle compatible, l'existence de cas avec réintroduction positive ce qui soutient une association causale. Ce risque est également rapporté avec l'hydrochlorothiazide. S'agissant d'un effet indésirable grave, il est important à connaître afin de ne pas reprendre le médicament en cause.

García M et al. Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database. British Journal of Clinical Pharmacology 2024 <https://doi.org/10.1111/bcp.16117>

Rationaliser les prescriptions d'opioïdes après chirurgie : un levier pour réduire la iatrogénie et le mésusage ?

Les recommandations préconisent, en général, de ne pas prescrire plus de 7 jours d'opioïdes après une intervention chirurgicale afin d'encourager les patients, dont la douleur n'est pas correctement soulagée, à consulter tout en permettant de rationaliser les volumes de prescription d'opioïdes. Les données

étant encore limitées concernant la prescription appropriée d'opioïdes à la sortie d'une intervention chirurgicale, une récente étude internationale prospective s'est attachée à évaluer les facteurs associés à la consommation d'opioïdes en sortie d'hospitalisation après une intervention de chirurgie (générale, orthopédique, gynécologique ou urologique). Le critère de jugement principal était la proportion de la quantité d'opioïdes prescrite qui était réellement consommée par les patients à 7 jours de leur sortie de l'hôpital. Cette variable a été recueillie à l'aide d'un questionnaire téléphonique standardisé. La quantité d'opioïdes a été exprimée en milligrammes d'équivalent morphine par voie orale. La survenue d'effets indésirables attribuables aux opioïdes (nausées, vomissements, prurit, étourdissement, constipation) a également été recueillie. Les facteurs associés à un risque de prescription d'opioïdes en excès (dépassant les besoins des patients) ont été identifiés au moyen de modèles de régression logistique multivariés.

Cette étude a inclus 4 273 patients issus de 144 hôpitaux de 25 pays différents. Un total de 1 311 patients (30,7%) se sont vus prescrire des opioïdes à leur sortie d'hospitalisation. La prescription d'opioïdes était d'autant plus fréquente dans les pays à haut revenu comparativement à ceux à revenu faible et intermédiaire (53,7% vs 11,8%, respectivement). Pour ces patients, seulement 81 des 179 mg d'équivalents morphine pres-

crits ont été consommés dans les 7 jours suivant leur sortie de l'hôpital, soit 45%. Le risque de prescrire des opioïdes en excès augmentait lorsque les quantités d'opioïdes prescrites dépassaient 100 mg équivalents morphine, et ce indépendamment des comorbidités du patient, du type d'intervention et de la douleur évaluée à la sortie de l'hôpital. L'augmentation des quantités prescrites était également associée à une augmentation linéaire du risque de survenue d'effets indésirables opioïdiques.

Au total, cette étude suggère que les quantités d'opioïdes actuellement prescrites en sortie d'hospitalisation pour chirurgie dépassent les besoins des patients et peuvent contribuer à augmenter l'utilisation et la circulation des opioïdes en dehors d'une prise en charge spécifique, situation reconnue comme étant à risque de mésusage secondaire et d'entrée dans les troubles de l'usage.

*TASMAN Collaborative Project Management Group. 2022. "Opioid Prescriptions and Usage After Surgery (OPERAS): Protocol for a Prospective Multicentre Observational Cohort Study of Opioid Use after Surgery." *BMJ Open* 12 (11): e063577. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063577>.*

*TASMAN Collaborative. 2024. "Patterns of Opioid Use after Surgical Discharge: A Multicentre, Prospective Cohort Study in 25 Countries." *Anaesthesia*, May. <https://doi.org/10.1111/anae.16297>.*

EN BREF

• AP. Jonville-Béra • EM. Thillard

Analogues de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et cancer de la thyroïde

Jean-Luc Faillie (CRPV Montpellier)

Les analogues de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) (semaglutide, liraglutide, exenatide, dulaglutide) sont utilisés pour traiter le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique et certains sont autorisés pour le traitement de l'obésité et du surpoids. Suite à la publication d'une étude française suggérant un risque accru de cancers de la thyroïde avec l'utilisation des analogues de GLP-1 chez les patients atteints de diabète de type 2, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a évalué ce signal de sécurité. En novembre 2023, le PRAC a conclu que les données disponibles ne permettaient pas d'établir, à ce jour, un lien entre la prise de médicaments de la classe des analogues de GLP-1 et la survenue de cancers de la thyroïde. Il considère qu'aucune mise à jour du RCP (résumé des caractéristiques du produit) et de la notice n'est justifiée sur la base des données disponibles. Le risque de cancers de la thyroïde reste étroitement surveillé dans l'attente de nouvelles données.

Cependant, d'après les données actuellement disponibles, il existe un faisceau d'arguments suggérant fortement un risque rare, mais présent, de cancer de la thyroïde chez les patients traités par analogues du GLP-1. En effet, 1/un mécanisme potentiel est suggéré par l'intermédiaire des récepteurs au GLP-1 exprimés dans les tissus thyroïdiens 2/dans les données pré-cliniques, les études de carcinogénicité chez le rat et la souris ont démontré un risque accru de carcinomes médullaires dose et temps dépendant avec les analogues du GLP-1, même si la pertinence pour l'homme est inconnue 3/dans les données des essais cliniques, sans toutefois atteindre la signification statistique (probablement par manque de puissance statistique nécessaire pour étudier ce risque), les méta-analyses d'essais cliniques ont montré une tendance à l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les patients traités par analogues

du GLP-1 4/ en pharmacovigilance internationale, les cas rapportés génèrent un signal sur les cancers thyroïdiens (données de disproportionnalité) 5/une grande étude pharmaco-épidémiologique cas-témoin dans le SNDS français (système national des données de santé) retrouve un risque accru de cancer thyroïdien et de cancer médullaire de la thyroïde avec la classe des analogues du GLP-1. Enfin, 6/aux Etats-Unis, la Food & Drug Administration contre-indique ces médicaments chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde et chez les patients présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), en raison notamment de données animales dont la pertinence chez l'homme reste incertaine et le risque de cancer thyroïdien est mentionné en précaution d'emploi et dans les effets indésirables. Ces arguments semblent suffisants pour recommander que les professionnels de santé et patients soient informés de ce risque potentiel.

Bezin et al Diabetes Care. 2023 Feb 1;46(2):384-390. doi: 10.2337/dc22-1148 ; <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre> ; BIP Occitanie 2023 - n°4

Clopixol® : coexistence de plusieurs formes à action (semi)-prolongées

Le Clopixol® (zuclopenthixol) est un antipsychotique disponible sous plusieurs formes galéniques : comprimés, solution buvable et solution injectable. Nous avons été alertés par un pharmacien de ville d'une erreur de délivrance entre la forme à « action semi prolongée » (ASP) et la forme à « action prolongée » (AP). Le risque de confusion est majeur, alors que les doses et les indications sont différentes. La forme à action semi-prolongée, réservée à l'usage hospitalier, est indiquée dans la phase aiguë des états psychotiques. Elle s'administre en une seule injection, de 50 à 150 mg, par voie IM, et peut être éventuellement répétée une seule fois, 48h plus tard si nécessaire. La forme à action prolongée, seule forme injectable disponible en ville, est indiquée dans le traitement d'entretien des états psychotiques à une dose variant de 200 à 400 mg,



toutes les deux à quatre semaines. L'erreur peut être faite lors de la prescription (méconnaissance du statut de médicament réservé à l'usage hospitalier, des dosages et rythme d'injection différents), de la délivrance (prescription mal rédigée, méconnaissance par le pharmacien de ville de l'existence d'une forme semi-prolongée à l'hôpital) ou lors de l'administration (confusion entre les 2 formes). Ce cas n'est pas isolé puisque 5 autres cas d'erreurs médicamenteuses en lien avec une confusion entre ces deux formes ont été rapportés aux CRPV. Nous recommandons donc aux médecins d'indiquer en toutes lettres la forme galénique de Clopixon® lors de la prescription, et aux pharmaciens de ville de bien vérifier la spécialité et la posologie prescrite et, en cas de doute, de se rapprocher du prescripteur.

La myasthénie nouvel effet indésirable des statines (CRPV Amiens)

Sous l'impulsion de la pharmacovigilance française, à la suite de données provenant du CRPV d'Amiens qui ont fait l'objet

de deux publications, un signal concernant la possible survenue de myasthénie ou d'aggravation d'une myasthénie avec un traitement par statine a été discuté et validé par le Comité de Pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) début janvier 2023. Le PRAC a demandé aux titulaires d'AMM de l'ensemble des statines de faire apparaître ce risque à la fois dans la rubrique « effets indésirables » (« myasthénie » au niveau des effets neurologiques et « myasthénie oculaire » au niveau des effets oculaires ainsi que dans la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », avec la notion de possible apparition « de novo » mais également la possibilité de récurrence lors de la reprise d'une autre statine.

Gras-Champel V et al. Statin-induced myasthenia : a disproportionality analysis of WHO's Vigibase pharmacovigilance database. Muscle Nerve. 2019 ; 60 : 382-6 ; Gras-Champel V et al. Statin-associated myasthenia : a case reports and literature review. Therapies 2020 ; 75 : 301-9 ; EMA. PRAC recommendations on signals. 2/01/23. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf

Enquêtes de Pharmacovigilance

- AP. Jonville-Béra

Infections streptococciques graves favorisées par les AINS utilisés pour fièvre ou douleur (CRPV Tours et Marseille)

En 2019, le troisième rapport de pharmacovigilance sur le risque majoré d'infection grave avec les AINS utilisés dans la fièvre et la douleur non rhumatologique avait conclu que les cas rapportés associés aux données pharmaco-épidémiologiques étaient en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) dans certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires à streptocoque pyogènes ou à pneumocoque, ce qui avait conduit à un signal européen (EPITT 19415, avril 2019). Le PRAC a alors demandé (avril 2020) une mise à jour de l'information produit des spécialités à base d'ibuprofène et de kétoprofène précisant seulement « qu'ils pouvaient masquer les signes d'infection et retarder la prise en charge pouvant entraîner l'aggravation d'une infection ». En parallèle, l'ANSM a réalisé plusieurs actions et communications en 2019 (point d'information et retrait des spécialités à base d'ibuprofène de la liste des médicaments à médication officinale, suppression de la mise à disposition en accès direct en officine) et en 2020.

En avril 2023, 4 cas pédiatriques dont 3 décès d'infection grave à streptocoque A avec prise d'ibuprofène dans les 48h précédentes, ont conduit l'ANSM à faire une nouvelle communication et une mise à jour de l'enquête de pharmacovigilance a été décidée, en la ciblant sur le risque d'aggravation des infections streptococciques (streptocoques A et B, pneumocoque), germes pour lesquels les arguments notamment expérimentaux (mécanismes et études expérimentales animales) sont les plus contributifs. L'objectif de ce nouveau rapport était de refaire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène, de kétoprofène ou de fénopropène pour la fièvre ou la douleur dans l'aggravation des infections streptococciques.

Tous les cas graves d'infection invasive streptococcique déclarés aux CRPV entre le 01/01/2019 et le 30/06/2023 où l'ibuprofène, le kétoprofène ou le fénopropène étaient imputés suspects ont été classés en cas « certain », « probable » ou « possible ». Les résultats de la détection automatisée de signal dans la BNPV, Eudravigilance et Vigilyze ont également été pris en compte. L'analyse de la littérature a pris en compte les études expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes et les

études pharmaco-épidémiologiques (recherche systématique sur PubMed sur la période 2019-2023).

Pour l'ibuprofène, 162 cas d'infection bactérienne ont été retenus (21% de la totalité des cas), dont 65 cas d'infection streptococcique qui étaient 63 fois invasives (58 certaines, 2 possibles et 3 probables) concernant 12 enfants (19%) (âge médian 4 ans) et 51 adultes (81%) (âge médian 44 ans). Parmi eux, 9 (14%) sont décédés (5 enfants et 4 jeunes adultes), pour 24 (38%) le pronostic vital a été engagé et 3 (5%) gardent des séquelles. Il s'agissait de 24 cas (38%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou défaillance multiviscérale, de 13 (20%) pleuro-pneumopathies ou pneumopathies, de 7 (11%) méningites ou méningoencéphalites, de 5 (8%) dermo-hypodermes nécrosantes et de 14 (21%) autres cas d'infection invasive. Les streptocoques les plus fréquemment en cause étaient : pyogenes (46%), pneumoniae (29%) et intermedius (11%). Les 24 cas de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou défaillance multiviscérale sont survenus chez 6 enfants (25%) et 18 adultes (75%), dont 8 (33%) sont décédés (5 enfants et 3 adultes). Pour 3 patients, il s'agissait d'un tableau de choc/sepsis d'emblée sans foyer infectieux individualisé. L'indication était essentiellement un syndrome grippal (26%) ou une infection ORL (21%). L'ibuprofène a été pris en automédication par 23 (43%) patients, et prescrit chez 31 (57%) dont 7 fois (23%) associé à une antibiothérapie. La durée médiane de traitement était de 3 jours (extrêmes: 1-15 jours). Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 12 (18%) patients. Pour le kétoprofène, 54 cas d'infection bactérienne ont été retenus (8% de la totalité des cas), dont 17 cas d'infection streptococcique, qui étaient 16 fois invasives (14 certaines, 1 possible et 1 probable). Les 16 infections invasives concernaient 16 adultes (100%) (âge médian 46.5 ans). Parmi eux, 3 (18%) sont décédés, pour 3 (18%) le pronostic vital a été engagé et 1 (6%) garde des séquelles. Il s'agissait de 8 cas (50%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale, de 2 (12%) pleuro-pneumopathies ou pneumopathies, de 2 (12%) abcès cérébral ou empyème et de 4 (2%) autres cas d'infection invasive. Les streptocoques les plus fréquemment en cause étaient : pyogenes (40%), intermedius (20%) et constellatus (20%). En dehors des traitements chroniques ou intermittents (25%), l'indication était essentiellement une douleur post-traumatique (19%), pariétale ou articulaire (19%). Le kétoprofène a été pris en automédication par 3 (25%) patients, et prescrit chez 9 (75%). Dans la mesure

où l'indication n'était jamais une pathologie fébrile, aucun des patients n'a eu d'antibiothérapie associée. La durée médiane de traitement était de 3 jours (ext : 1-7). Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 3 (19%) patients. Aucun cas n'a été déclaré avec le fénoprophène, mais ce médicament n'est pratiquement pas utilisé.

L'analyse de la littérature a retrouvé des travaux expérimentaux in vitro et in vivo montrant qu'une lésion musculaire (traumatisme mineur non pénétrant, sans porte d'entrée) entraînait la production de vimentine (protéine du cytosquelette) qui agit comme médiateur de l'adhésion locale des streptocoques (Bryant et al, 2006 ; Hamilton et al, 2008 ; Bryant et al, 2015). D'autres études sont également en faveur du rôle fonctionnel de la vimentine dans la diffusion des streptocoques (Pan Z et al, 2022 ; Manzer et al 2022 ; Meng Y et al, 2022 ; Icenogle et al, Chem.2012 ; Beninati et al, 2019 ; Meng et al, 2023). Or, lors de l'administration d'AINS, ce phénomène d'expression de la vimentine est amplifié (Hamilton et al, 2008 ; Hamilton et al, 2014 ; Bryant et al 2015) ce qui constitue un rôle direct des AINS, sur la prolifération des streptocoques via ce mécanisme. Dans l'étude de Hamilton réalisée sur des rats, tous les AINS non sélectifs (dont ibuprofène) accélèrent la mortalité et ont réduit l'efficacité des antibiotiques.

Ainsi, les données actualisées de ce rapport sur les infections streptococciques aggravées par la prise ponctuelle d'AINS pour fièvre et/ou douleurs sont particulièrement préoccupantes, par la sévérité des tableaux cliniques, par leur nombre et par le type de population touchée (pédiatrie et jeunes adultes sans facteur de risque), a fortiori dans un contexte de diminution des ventes. Les infections et complications d'infections bactériennes représentent une part très importante des effets indésirables graves déclarés avec l'ibuprofène. Les données expérimentales soulignent le risque intrinsèque lié à un effet propre des AINS sur l'amplification de la diffusion des streptocoques. Les infections invasives à streptocoque pyogenes sont un réel problème de santé publique, et tout facteur de risque potentiel d'aggravation doit être pris en compte. Une part de ces infections graves est probablement évitable. Dans un contexte de recrudescence réelle des infections invasives à streptocoques A, la délivrance et la prescription d'ibuprofène, de kétoprofène

et de fénoprophène pour la fièvre et/ou douleur non rhumatologique est donc une pratique particulièrement à risque, même sur une courte durée, et même associée à un antibiotique. La grippe et le syndrome grippal, regroupant presque un tiers des indications dans les cas graves avec l'ibuprofène, amènent également à ne pas banaliser ce contexte d'utilisation et, bien au contraire, à sensibiliser les prescripteurs et les patients sur les risques de l'utilisation dans cette situation, ce d'autant que de nombreuses études portent sur des surinfections bactériennes post grippales par streptocoque particulièrement sévères avec des mécanismes explicatifs solides.

Basé sur les cas graves récents, les données épidémiologiques, les études expérimentales et de pharmaco-épidémiologie, ce rapport de pharmacovigilance sur les infections streptococciques graves rapportées avec l'utilisation des AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique confirme :

- qu'il persiste une automédication et une délivrance de ces AINS dans des indications à fort risque d'infection streptococcique (infections ORL, cutanées), leur modalité d'accès leur conférant, à tort, une image positive et sans risque ;
- que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment sensibilisés aux effets spécifiques et directs des AINS sur les différents streptocoques (dont le pneumocoque). Cette sensibilisation est d'autant plus importante que la prise en charge des angines bactériennes sera possible en officine ;
- que la grippe et le syndrome grippal constituent une situation à risque supplémentaire de complications streptococciques graves en cas d'utilisation d'un AINS ;
- que lors de la prescription d'un antibiotique, l'association à un AINS pour prendre en charge la fièvre ou la douleur, est une pratique fréquente alors que, même pour une durée courte, elle majore le risque d'évolution vers une infection streptococcique plus grave
- qu'il ne s'agit pas tant d'un risque de masquage de l'infection par l'AINS, mais d'un risque lié à l'effet propre de ces AINS favorisant la dissémination des infections streptococciques.

*Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance –
Formation restreinte expertise Séance du 30 janvier 2024 [https://ansm.sante.fr/](https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmacovigilance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-2)
evenements/comite-scientifique-permanent-pharmacovigilance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-2
(Cr du 30/4/2024)*

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

• F. Beau-Salinas • AP. Jonville-Béra

ANSM - Janvier 2024

Krazati® (adagrasib) : risque d'effets indésirables cutanés sévères

Krazati® (adagrasib) est disponible en accès compassionnel pour les patients atteints d'un cancer métastatique du poumon non à petites cellules ou colorectal, et porteurs de la mutation KRAS G12C. Un cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) fatal a été rapporté en France chez une femme de 67 ans traitée pour un cancer du poumon non à petites cellules, et 4 autres cas de réaction cutanée grave et 1 cas non grave de toxicité cutanée ont été rapportés avec l'adagrasib. En accord avec l'ANSM (), le laboratoire Mirati Therapeutics informe :

- d'un risque d'effet indésirable cutané sévère avec l'adagrasib
- les professionnels de santé doivent conseiller aux patients traités par adagrasib de consulter un médecin en cas de symptômes de toxicité cutanée (éruption cutanée douloureuse qui s'étend rapidement, bulles cutanées, érosions des muqueuses,...)

- l'adagrasib doit être immédiatement interrompu en cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de Lyell ou de lésions bulleuses et le patient doit être adressé en urgence à un dermatologue.

- l'adagrasib doit être définitivement arrêté si le diagnostic de SJS ou de Lyell est confirmé.

Les initiations de traitement sont suspendues temporairement dans l'attente des investigations complémentaires en cours pour évaluer ce signal et prendre les mesures appropriées.

Médrogestone (Colprone®), médroxyprogestérone (Dépo Provera®) et promégestone (Surgestone®) : recommandations pour limiter le risque de méningiome et pour le suivi par imagerie

Un risque de méningiome associé au traitement prolongé par médrogestone (Colprone®), acétate (Ac.) de médroxyprogestérone (Dépo Provera®) et promégestone (Surgestone®), comparable à celui de l'Ac. de chlormadinone et de nomegestrol, ayant été mis en évidence (étude EPIPHARE), l'ANSM et le CST*,

après avis des sociétés savantes de gynécologie** précisent les recommandations d'utilisation de ces médicaments et de suivi des personnes traitées.

Ainsi désormais :

La médrogestone (Colprone®) :

- ne doit pas être utilisée en première intention en cas de ménopause, irrégularités du cycle, syndrome prémenstruel, mastodynies non sévères,
- peut rester justifiée en première intention en cas de saignements liés au fibrome, endométriose, mastodynies sévères.

L'Ac. de médroxyprogestérone (Dépo Provera®) est indiqué lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives (non respect de l'observance, intolérance à l'implant sous-cutané ou au dispositif intra-utérin (DIU)...).

Une IRM doit être réalisée :

- Médrogestone et Ac. de médroxyprogestérone : quel que soit l'âge de la patiente,

- à tout moment pendant ou après le traitement si signe de méningiome,
- à un an de traitement lorsqu'il nécessite d'être poursuivi puis 5 ans après la 1ère IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi,
- à l'initiation du traitement si facteur de risque de méningiome (radiothérapie encéphalique dans l'enfance, neurofibromatose de type 2),

- à l'instauration d'un des 5 progestatifs à risque de méningiome (Ac. de cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone ; médrogestone) ou d'un progestatif au risque de méningiome non connu à ce jour (dienogest, drospirone et désogestrel), si la patiente a déjà été traitée plus d'un an par médrogestone ou médroxyprogestérone.

- Promégestone (Surgestone®, non commercialisée depuis 2020), si la patiente :

- a été traitée > 1 an et qu'elle a ensuite été traitée par un des 5 progestatifs à risque, ou par un progestatif au risque de méningiome non connu à ce jour,
- présente des signes évocateurs de méningiome même à distance de l'arrêt de la promégestone.

Un renforcement des conditions de prescription et délivrance de Colprone® et Dépo Provera® et un envoi de courriers nominatifs aux patientes et prescripteurs de ces 2 médicaments dans les 24 derniers mois sont à venir.

(*) CST : comité scientifique temporaire d'experts Progestatifs et risque de méningiome

(**) Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) et Société française de gynécologie (SGF)

ANSM - Février 2024

Pseudoéphédrine : risques de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS)

La pseudoéphédrine* est autorisée, seule ou en association avec d'autres substances, pour le soulagement symptomatique à court terme de la congestion nasale ou sinusale causée par le rhume, la rhinite allergique, la rhinite vasomotrice ou l'otite barotraumatique. Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) ont été rapportés avec ces médicaments. A la suite d'une évaluation européenne, il a été conclu que la pseudoéphédrine est associée à des risques de PRES et de RCVS. Pour mémoire, les risques nouvellement identifiés de PRES ou de RCVS doivent être pris en compte dans le cadre du profil global de sécurité de la pseudoéphédrine, qui inclut également les événements ischémiques cardiovasculaires et cérébrovasculaires. En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA), les laboratoires rappellent que les médicaments contenant de la pseudoéphédrine sont contre-indiqués

chez les patients qui présentent une hypertension sévère ou non contrôlée, ou une maladie rénale et/ou une insuffisance rénale sévères aiguës ou chroniques, car ces pathologies augmentent les risques de PRES ou de RCVS. Les patients doivent être avertis de la nécessité d'arrêter immédiatement d'utiliser ces médicaments et de consulter un médecin si des signes ou des symptômes de PRES ou de RCVS apparaissent (maux de tête soudains et sévères, céphalées en coup de tonnerre, nausées, vomissements, confusion, convulsions et/ou des troubles visuels).

*contenue dans Actifed Rhume, Actifed Rhume Jour et Nuit, Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine, Humex Rhume, Nurofen Rhume, Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine, Rhinadvilcaps Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine

ANSM - Avril 2024

Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) : interactions médicamenteuses, potentiellement fatales, avec certains immunosuppresseurs

Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A, expose à un risque d'interaction pharmacocinétique en cas d'association à des médicaments métabolisés par ce cytochrome. Des cas graves, parfois fatals, résultant d'interactions médicamenteuses entre Paxlovid® et des immunosuppresseurs, notamment le tacrolimus, ont été rapportés. Le laboratoire Pfizer, en accord avec l'EMA et l'ANSM, rappelle le risque d'interaction et informe que la co-administration de Paxlovid® avec certains immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite, tels que les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) et les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus) :

- peut entraîner, par augmentation de la concentration plasmatique de l'immunosuppresseur, des manifestations susceptibles d'engager le pronostic vital voire d'être fatales.
- ne doit se faire :
 - qu'après avis d'un groupe pluridisciplinaire spécialisé dans la prise en charge de ces interactions (médecin habitué à utiliser les immunosuppresseurs, pharmacologue,...)
 - que si une surveillance étroite et régulière des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur est possible avec des résultats rapides
 - la surveillance doit être effectuée pendant le traitement par Paxlovid® et également après la fin du traitement
- le bénéfice potentiel de Paxlovid® doit être soigneusement évalué par rapport aux risques graves encourus si les interactions médicamenteuses ne sont pas gérées de manière appropriée. Par ailleurs, Paxlovid® est contre-indiqué avec certains médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées peuvent entraîner des réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital.

La liste des interactions est régulièrement mise à jour, il convient de consulter systématiquement le résumé des caractéristiques du produit de Paxlovid® (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ainsi que les recommandations de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>) avant de débiter un traitement.

Étoposide injectable : risque accru d'hypersensibilité immédiate avec l'utilisation d'un filtre en ligne

L'étoposide injectable est indiqué en traitement de divers cancers chez l'adulte et chez l'enfant. Il expose à un risque de réaction d'hypersensibilité immédiate.

Plusieurs publications font état d'un risque accru de réaction d'hypersensibilité immédiate lorsque la ligne de perfusion d'étoposide est équipée d'un filtre en ligne. Le mécanisme exact n'est pas connu, mais il est possible que les solubilisants utilisés avec

l'étoposide interagissent avec le filtre ou le système de perfusion et que ces composants (par exemple les plastifiants) se dissolvent.

Les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'étoposide administré par voie intraveineuse, en accord avec l'EMA et l'ANSM informent :

- Il existe un risque accru de réaction d'hypersensibilité immédiate lorsque la ligne de perfusion d'étoposide est équipée d'un filtre en ligne.

- On ignore à ce jour si l'augmentation du risque se produit avec tous les types de filtres en ligne ou uniquement ceux utilisant certains matériaux.

- **Les filtres en ligne ne doivent pas être utilisés pour une perfusion d'étoposide.** Cette recommandation s'applique uniquement à l'étoposide et non au phosphate d'étoposide (Etopophos®).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments injectables à base d'étoposide a été mis à jour, intégrant ces informations.

ANSM - Mai 2024

Progestatifs à risque de méningiome : un suivi renforcé est indispensable

L'acétate de cyprotérone 50 et 100 mg (Androcur et génériques),

l'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, l'acétate de nomégestrol 5 mg (Lutényl et génériques), la médrogestone (Colprone 5 mg) et l'acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera 150 mg / 3 ml) augmentent le risque de méningiome. Les professionnels doivent respecter les conditions particulières d'utilisation et assurer un suivi IRM spécifique des patientes traitées. Le risque de méningiome augmente avec l'âge, la dose et la durée d'exposition. Dans tous les cas, les progestatifs doivent être prescrits à la dose minimale efficace et le moins longtemps possible. Une IRM doit être réalisée si des signes évocateurs d'un méningiome apparaissent au cours ou après un traitement par un progestatif, et même si l'arrêt du traitement remonte à plusieurs années. Par ailleurs, même s'ils sont utiles dans la prise en charge de certaines maladies gynécologiques invalidantes (endométriose et fibromes utérins), du cancer de la prostate, des paraphilies ou de la contraception, la prescription de ces médicaments doit être réévaluée chaque année notamment aux alentours de la ménopause pour les femmes.

Toutes les informations sur les modalités de suivi figurent sur la synthèse de l'ANSM.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/04/20240604-mai-ling-progestatifs-et-meningiome.pdf>

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

• AP. Jonville-Béra



La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis mis en ligne entre le 14/12/2023 et le 10/06/2024 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	
II (importante)	NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M)	Pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS	Profil de sécurité similaire à celui des vaccins à ARNm
III (modérée)	SHINGRIX (vaccin zona (recombinant, avec adjuvant))	Dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 65 ans et plus et les adultes de 18 ans et plus ayant un risque accru de zona, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 29 février 2024	Réactivation du virus en cas d'antécédent de zona et syndrome de Guillain-Barré
IV (mineure)	AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratéron)	En association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), avec mutations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée	Risque de syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë myéloïde
	OPDUALAG (nivolumab/ rélatlimab)	Uniquement « en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active	Effets indésirables immuno-médiés (incluant pneumopathies inflammatoires, colites, hépatites, endocrinopathies, néphrites et dysfonctions rénales, myocardites et autres effets indésirables d'origine immunologique)
	ZILBRYSQ (zilucoplan sodique)	Uniquement dans « En addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) restant symptomatiques	Profil de sécurité cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5, avec des incertitudes à long terme
	LITFULO (ritlécitinib)	Dans le « traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus	Augmentation des infections (rhinopharyngite, voies aériennes), diarrhées et acné ; risques liés aux médicaments de la classe des anti-JAK d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toute causes

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
IV (mineure)	LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique)	Dans le « traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte	Rétention hydrique, œdème généralisé, hypervolémie
	RYSTIGGO (rozanolizumab)	Uniquement « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) restant symptomatiques	Pas de donnée sur le profil de sécurité à long terme
	LOARGYS (pegzilarginase)	Dans le « traitement du déficit en arginase 1 (ARG1-D), également connu sous le nom d'hyperargininémie, chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus	Réactions d'hypersensibilité sévères, Hypoargininémie prolongée et ses conséquences cliniques
V (absence)	ERYNJA (diénogest)	Dans le traitement de l'endométriose	
	GENOPTOL (timolol (maléate))	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant une hypertension oculaire ou un glaucome à angle ouvert chronique	
	VECALMYS (succinate de solifénacine / chlorhydrate de tamsulosine)	Traitement des symptômes modérés à sévères de remplissage (impériosité urinaire [urgence], pollakiurie) et des symptômes de vidange liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les hommes répondant de manière inadéquate sous monothérapie	
	CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine)	Diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection	
	TESTOSTERONE BESINS (testostérone)	Traitement substitutif des hypogonadismes masculins, quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement	
	SOTYKTU (deucravacitinib)	Psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques et chez les adultes naïfs de médicament biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines), faute de données comparatives	Profil de sécurité de la classe des anti-JAK comportant des risques cardio-vasculaires et carcinogènes
	AQUIPTA (atogépant)	Traitement préventif de la migraine chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire	Incertitude sur le risque cardiaque alors que les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères étaient exclus, incertitude qui persiste malgré le recul sur la sécurité de la classe médicamenteuse des anti-CGRP
	LYTGOBI (futibatinib)	Traitement des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2), qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX	Hyperphosphatémie, décollement séreux de la rétine
	CONYDIX et CICLOPIROX SUBSTIPHARM (ciclopirox)	Traitement des onychomycoses légères à modérées, provoquées par des dermatophytes et/ou d'autres champignons sensibles au ciclopirox, sans atteinte de la matrice unguéale	
	CLOSALIS (calcipotriol/ bétaméthasone)	Traitement local des formes stables de psoriasis vulgaire en plaques relevant du traitement topique chez les adultes	
	CABESOL (clobétasol)	Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte	
	YSELTY (linzagolix choline)	Traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer	Effet sur la densité minérale osseuse partiellement atténué, mais non annulé, par l'ajout d'une thérapie estro-progestative
	VIVOTIF (Salmonella enterica sérovar Typhi, souche Ty21a)	Immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par Salmonella enterica sérovar typhi (S. typhi) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant de février 2020	Réactions allergiques et anaphylactiques
	GIAPREZA (acétate d'angiotensine II)	Traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat, l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles	Evénements thromboemboliques et ischémie périphérique nécessitant une surveillance étroite de la pression artérielle, l'utilisation d'une prophylaxie des événements thromboemboliques veineux

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
V (absence)	KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine)	Traitement intermittent des épisodes « OFF » chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale	
	SCYOVA (foslévodopa/ foscarbidopa)	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants	Réaction cutanée au site de perfusion
	XERAVA (éravacycline)	Traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAC) uniquement en cas d'infections à germes sensibles à l'éravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées	Colite pseudomembraneuse et coloration permanente des dents et retard dans le processus d'ossification (chez le fœtus exposé pendant T2 ou T3, nourrisson exposé pendant l'allaitement et enfants < 8 ans)
	OMVOH (mirikizumab)	Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab	Risque d'infection sévère, de réactions d'hypersensibilité, d'atteinte hépatique grave. Les risques de tumeur maligne et d'événement cardiovasculaire majeur sont surveillés
	SOGROYA (somapacitan)	Traitement substitutif de l'hormone de croissance (GH) endogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et les adolescents présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance (GHD pédiatrique), et chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GHD adulte)	Profil similaire à celui de la somatropine, avec des EI marqués notamment par douleurs, céphalées et fatigue
	HYDAGELAN (hydromorphone)	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes forts chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans	
	TEPKINLY (epcoritamab)	Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique uniquement chez les patients adultes en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T	Profil de sécurité marqué notamment par la survenue fréquente de syndrome de relargage des cytokines, ainsi que des neutropénies de grades 3-4
	ELREXFIO (elranatamab)	Traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement	Profil de sécurité marqué notamment par la survenue de syndrome de relargage des cytokines ainsi qu'une neurotoxicité
	BYFAVO (réximazolam)	Induction et maintien par voie intraveineuse de l'anesthésie générale	Hypotension, dépression respiratoire et bradycardie
	REZZAYO (rezafungine)	Traitement de la candidose invasive chez l'adulte non neutropénique	Hypokaliémie, fièvre, diarrhée, réaction liée à l'injection, tremblements et phototoxicité

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale	-	-	



ISSN : 2610-4512

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

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

Relecteurs : AP. Jonville-Béra, EM. Thillard, A. Maurier, MS. Agier (CRPV Tours)

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

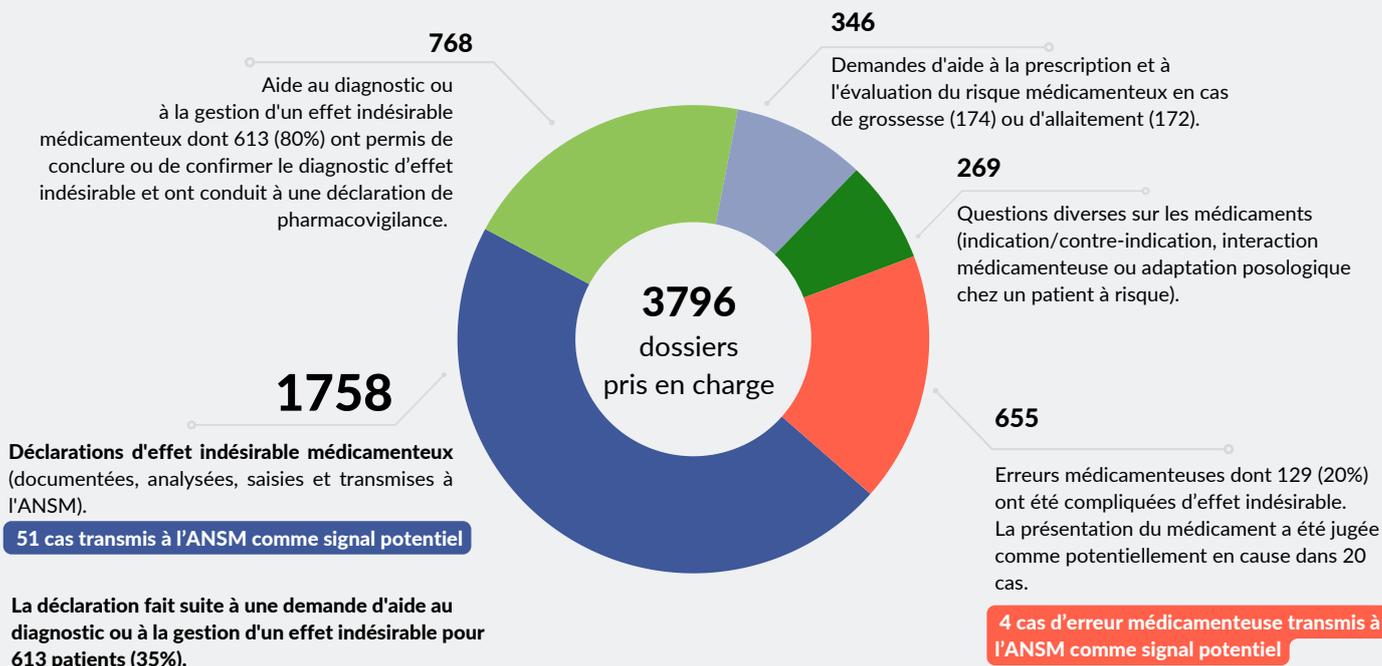
Dépôt légal : juin 2024

Bulletin en ligne : www.pharmacovigilance-tours.fr

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.

CHIFFRES CLÉS - BILAN 2023

(portant sur les missions de veille sanitaire, d'expertise et d'appui auprès des professionnels de santé et des établissements de la région)

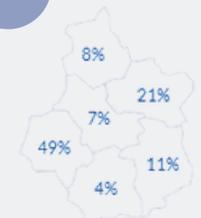


La déclaration fait suite à une demande d'aide au diagnostic ou à la gestion d'un effet indésirable pour 613 patients (35%).

Répartition des déclarations par classe d'âge :

Adultes	52 %
Sujets âgés	38 %
Enfants et adolescents	7 %
Nouveau-nés et nourrissons	3 %

Origine des déclarations



Cette année, les médecins sont à l'origine de 64% des déclarations suivis par les patients (21%). Les déclarations des professionnels de santé émanent du CHRU de Tours (35%), des autres CH (24% dont 67% transmis par les correspondants de PV), des médecins libéraux (10%), des pharmaciens libéraux (3%) et des cliniques (2%).



Questions "Grossesse"

Les 174 questions proviennent du CHRU (57%), d'un professionnel de santé libéral (20%), d'un autre CH (18%), d'un patient (2%) ou d'une clinique (1%). Les questions reçues sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse maternelle/paternelle ; aide à la prescription avant ou pendant la grossesse ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale. Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Questions diverses

Les 269 questions émanent du CHRU (34%), d'un professionnel de santé libéral (27%), d'un autre établissement de santé (17%), d'un patient (14%) ou d'une autre structure (7%). Les questions les plus fréquentes portent sur un risque d'interaction médicamenteuse, une indication ou contre-indication ou une adaptation posologique chez un patient à risque

Questions "Allaitement"

Les 172 questions proviennent du CHRU (79%), d'un professionnel de santé libéral (9%), d'un autre CH (6%) ou d'un patient (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. Dans ces situations, la consultation du service a le plus souvent permis d'autoriser l'allaitement.



RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE



Suivez-nous sur Twitter :

@CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

#PharmacoQuiz sur Twitter : le rendez-vous hebdomadaire du réseau des CRPV pour réviser la pharmacologie de façon ludique !

Le Centre Régional de pharmacovigilance Centre Val de Loire appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
<https://www.rfcrpv.fr>