

Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance
et d'Information sur le Médicament Centre - Val de Loire

Numéro 105 Avril-Septembre 2016

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

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



Éditorial

Ce numéro est l'occasion de célébrer les 40 ans des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament (CRPV) ! En effet, c'est en décembre 1976, qu'un décret officialisa les structures hospitalières de pharmacovigilance. Cet anniversaire est l'occasion de faire connaître au public et aux professionnels de santé, qui n'entendent parler de la pharmacovigilance qu'à l'occasion des tempêtes médiatiques, le travail quotidien des équipes qui constituent ce réseau. Faire connaître le quotidien et tordre le cou à quelques idées reçues... car le travail des CRPV ne se limite pas au simple recueil des déclarations d'effets indésirables médicamenteux ! En dernière page, vous découvrirez le bilan 2015 du réseau français et les multiples activités des CRPV. Ce réseau tire sa richesse et sa force à la fois de procédures communes et de la grande diversité de compétences de ses membres en lien avec les équipes locales de pharmacologie clinique. Il réalise un maillage territorial au service des professionnels de santé et des patients, original en Europe, et extrêmement précieux pour la santé publique. Les différents « affaires » ont été sources de rapports qui ont tous donné l'impression aux patients que la pharmacovigilance française (que beaucoup nous envient !) ne faisait pas ou faisait mal son travail ! Ces rapports, comme certains articles, proposent de « Repenser la pharmacovigilance » et incitent à faire table rase du passé. C'est une mauvaise idée car cela ne conduirait qu'à affaiblir le système français de pharmacovigilance qui, fort de ses 40 ans d'expérience, ne faillira pas si on ne l'ampute pas dans son fonctionnement et dans sa vitalité.

AP Jonville-Béra

L'essentiel

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Azithromycine dans l'infection après césarienne.....	2
Essais cliniques en pédiatrie : résultats insuffisamment publiés !.....	2
Andexanet alfa : antidote des anticoagulants anti-Xa.....	2
Rivaroxaban versus dabigatran : plus de risque de saignements.....	3

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Prégabaline et gabapentine : risque de mésusage.....	3
Hypersensibilité au cétuximab : identifier les patients à risque.....	4

SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE

Colokit®.....	4
---------------	---

VOS DÉCLARATIONS AU CRPV

Allergie à la viande rouge, Gélofusine® et anticancéreux.....	5
---	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

Commission de suivi du rapport bénéfice/risque.....	5
Idélalisib (Zydelig®) : restrictions d'utilisation.....	5
Aflibercept (Zaltrap®) : ostéonécrose de mâchoire.....	5
Glivec®, Sprycel®, Tassigna®, Bosulif®, Iclusig® : réactivation du VHB.....	6
Pomalidomide (Imnovid®) : réactivation du VHB.....	6
Nitrofurantoïne (Furadantine®) : modifications de l'AMM.....	6
Tramadol en pédiatrie : erreurs d'administration.....	6
Thalidomide : réactivation virale et HTAP.....	6
Riociguat (Adempas®) : rappel des indications.....	7
Ifosfamide EG® et encéphalopathie : réduction de la durée de conservation.....	7
Tiapride (Tiapridal®) : restriction des indications.....	7
Colchicine : Rappel des règles de bon usage.....	7
Posaconazole (Noxafil®) : risque d'erreur.....	8
Hemoleven® (facteur XI) : événements thromboemboliques.....	8
Idélalisib (Zydelig®) : risque infectieux et de neutropénie.....	8
Eligard® (leuproréline) : inefficacité en cas d'erreur d'administration.....	8

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS

ASMR II :	
- Nouveaux médicaments : Kalydeco®, Strensiq®.....	9
ASMR III :	
- Nouveaux médicaments : Cotelllic®.....	9
- Extension d'indication : Opdivo®.....	9
ASMR IV :	
- Nouveaux médicaments : Entresto®, Kyprolis®, Nucala®, Odomzo®, Orkambi®, Wakix®.....	9

ASMR V :

- Nouveaux médicaments : Benepali®, Biphosyl®, Cosentyx®, Elocta®, Cresemba®, Dopaview®, Farydak®, Fluorochole®, Genvoya®, Fluorocholeline CIS bio international®, Kengrexal®, Praxbind®, Oncaspar®, Spinafol®, Regiocit®, Somatuline®, Skudexum®, Tardyferon®, Zalviso®.....	9
Zimino®.....	10
- Extensions d'indication : Cosentyx®, Humira®, Mikicort®, Prezista®, Simponi®, Stelara®, Sustiva®, Targinact®, Ursolvan®, Voncento®, Xalatan® ...	10

SMR insuffisant : Avastin®, Brimica Genuair®, Caelyx®, Cetorphan®, Duaklir Genuair®, Florgynal®, Herceptin®, Humira®, Januvia®, Lyxumia®, Praluent®, Raxone®, Trophigil®, Utrogestan®, Velcade®, Xelevia®.....	10
---	----

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

Avastin®, Caelyx®, Cimzia®.....	10
Cholib®, Herceptin®, Januvia®, Levact®, Timoferol®, Valdoxan®, Vfend®, Xarelto®, Xelevia®.....	11

SYNTHÈSE

Les Centres Régionaux français de Pharmacovigilance ont 40 ans.....	11
---	----

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

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>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

L'azithromycine réduit-elle le risque d'infection après une césarienne

Th. Bejan-Angoulvant

Partant du constat que les infections du site chirurgical post-césarienne (endométrite, infection de la plaie, ...) peuvent survenir chez une femme sur 10, les auteurs de cet essai ont évalué les bénéfices et les risques d'une antibioprophylaxie par azithromycine, antibiotique à spectre large (500 mg IV) comparativement au placebo (sérum salé IV) administrés avant l'incision de la césarienne. Cet essai a été mené dans 14 centres aux États-Unis et a inclus 2013 femmes enceintes >24 SA nécessitant une césarienne non programmée pendant le travail ou après rupture des membranes. Les grossesses gémellaires, les femmes ayant une infection nécessitant une antibiothérapie post-partum ou les femmes avec une insuffisance rénale ou une contre-indication cardiovasculaire étaient exclues. 1019 femmes ont reçu l'azithromycine et 994 ont reçu un placebo, en plus de l'antibioprophylaxie standard (céphalosporine ou clindamycine/gentamycine). Le critère d'efficacité, associant l'endométrite, l'infection de la plaie ou autre infection survenant dans les 6 semaines après la césarienne a été observé chez 62 femmes (6,1 %) qui ont reçu de l'azithromycine contre 119 (12 %) qui ont reçu un placebo, soit une réduction relative de risque de 49 % (32 à 62 %, $p < 0,001$). Significativement moins d'endométrite (3,8 versus 6,1 %), d'infection de la plaie (2,4 versus 6,6 %) et évènement indésirable maternel grave (1,5 versus 2,9 %) sont survenus dans le groupe azithromycine comparativement au placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les complications néonatales (un critère incluant les décès néonataux, les complications néonatales graves). Les auteurs concluent que parmi les femmes ayant besoin d'une césarienne non programmée, une dose unique d'azithromycine en plus du traitement antibiotique standard permettait de réduire de près de la moitié le risque de survenue de complication infectieuse post-césarienne.

NEJM 2016;375:1231-41

Essais cliniques en pédiatrie : les résultats sont insuffisamment publiés !

AP. Jonville-Bera

L'arrêt d'un essai clinique en cours et l'absence de publication des résultats d'un essai terminé ne sont pas rares et les difficultés de mise en place des essais cliniques en pédiatrie (accord des parents, faible recrutement, durée plus longue ...) les rendent plus vulnérables à ces 2 écueils. Les auteurs de cette étude ont déterminé le taux d'arrêt des essais cliniques médicamenteux en pédiatrie et le taux de non publication pour ceux ayant été menés à terme en utilisant la base *ClinicalTrial.gov* de laquelle ils ont extrait les essais cliniques randomisés réalisés chez des enfants âgés de moins de 17 ans enregistrés entre 2008 et 2010. Ils ont identifié 559 études

cliniques, dont à peu près un quart portait sur un vaccin. Les essais cliniques portant sur les médicaments étaient les plus fréquents (68 %), 44 % étaient académiques, 64 % étaient en double aveugle et la taille moyenne de l'étude était d'environ 160 enfants (interquartile 60 à 424). Parmi les 559 études, 104 (19 %) ont été arrêtées, soit près de 8400 enfants inclus. Dans un tiers des cas, le motif était une difficulté de recrutement des patients, ce qui est comparable au taux d'interruption des essais cliniques réalisés chez l'adulte. Les essais arrêtés précocement étaient plus souvent les essais académiques et de petite taille. Ainsi, près d'un quart des études cliniques académiques se terminent prématurément contre seulement 15 % de celles financées par l'industrie (d'après les auteurs probablement en raison de meilleures conditions de recherche en terme d'infrastructure et de ressources humaines). A contrario, dans les essais terminés, un essai financé par l'industrie avait un taux de non publication 2 fois plus élevé à 2 ans qu'un essai académique et un taux 3 fois plus élevé à 3 ans. Ceci représente plus de 70 000 enfants inclus dans des essais cliniques menés à terme pour lesquels aucun résultat n'a été publié à 5 ans. Les auteurs signalent toutefois que si pour un tiers des essais non publiés les résultats figurent sur le site *ClinicalTrial.gov*, il est difficile de les interpréter, car l'hypothèse testée et l'analyse statistique n'y figurent pas. Les auteurs concluent qu'environ un tiers des essais cliniques portant sur un médicament en pédiatrie qui sont menés à terme ne sont pas publiés, ce qui pose un réel problème à la fois éthique et de santé publique. Un essai stoppé prématurément, représente plus qu'une simple perte financière, car il n'apporte pas de réponse à la question posée et est dommageable pour les patients inclus, vis-à-vis desquels le promoteur se doit de le mener à terme. L'absence de publication modifie la perception du produit à l'étude, car les essais non publiés sont en général ceux dont les résultats sont négatifs. Ceci conduit à mettre en place d'autres essais sur la même problématique, ce qui est délétère pour les patients inclus, puisque la réponse à la question posée existe déjà. Enfin, la non publication introduit un biais dans l'analyse de la littérature médicale, en faisant abstraction des pathologies où le médicament n'aura pas été efficace. Ainsi, après les incitations visant à compenser la difficulté à réaliser des essais cliniques en pédiatrie, il paraît important de poursuivre les efforts en essayant également de les mener à terme et surtout de publier les résultats, et ce, quels qu'ils soient.

Pediatrics 2016 ;138 :e20160223

L'andexanet alfa : un nouvel antidote contre les anticoagulants anti-Xa

Essai clinique (ANNEXA-4)

Th Bejan-Angoulvant

Les premiers résultats sur l'efficacité de réversion de l'anticoagulation des anti-Xa (rivaroxaban, apixaban,

edoxaban, énoxaparine) par l'andexanet alfa viennent d'être publiés. Il s'agit cette fois d'une cohorte de patients traités par des anti-Xa qui ont présenté une hémorragie sévère mettant en jeu le pronostic vital. Deux doses d'andexanet alfa par voie IV sont en cours d'évaluation sur l'efficacité clinique (arrêt de l'hémorragie dans les 24h suivant la perfusion). L'andexanet alfa est un dérivé inactif du facteur X humain jouant le rôle d'un leurre vis-à-vis des anticoagulants ciblant le facteur Xa. Ces résultats portent sur les premiers 67 patients (270 attendus dont 162 pour l'analyse d'efficacité, avant 2022) ayant des données complètes en juin 2016. Il s'agit de 32 femmes et 35 hommes, d'âge moyen 77 ans, traités par ribaroxaban (32), apixaban (31) ou énoxaparine (4). L'indication de l'anticoagulant était majoritairement la fibrillation atriale (70%). Au moins 1/3 des patients avaient des antécédents cardiovasculaires ; 33 (49%) patients avaient eu une hémorragie digestive (dont 20 sous rivaroxaban) et 28 (42%) une hémorragie intracérébrale (dont 17 sous apixaban). Tous ces patients ont reçu un bolus de 400 mg d'andexanet, en moyenne 4,8h après leur prise en charge aux urgences, suivi d'une perfusion de 480 mg sur 2h et d'un suivi jusqu'à 30 jours. L'andexanet a été efficace pour réduire l'activité anti-Xa de 89% et 93% après le bolus, de 86% et 92% après la perfusion et de 39% et 30% 4h après la fin de la perfusion, pour le rivaroxaban et l'apixaban respectivement. Le saignement a été considéré comme cliniquement maîtrisé à 12h chez 37 (79%) des 47 patients évaluables. 12 (18%) patients ont présenté un évènement thromboembolique dans les 30 jours (1 infarctus du myocarde, 5 accidents vasculaires cérébraux, 7 thromboses veineuses, 1 embolie pulmonaire) dont 4 l'ont présenté dans les 3 jours suivant le traitement par andexanet. Cependant, il faut noter qu'aucun traitement anticoagulant n'avait été repris chez ces 12 patients à distance de la perfusion d'andexanet.

NEJM 2016;375:1131-1141

Plus de risque de saignement avec le rivaroxaban 20 mg qu'avec le dabigatran 300mg !

*Etude pharmacoépidémiologique sur base de données en santé Medicare
Th Bejan-Angoulvant*

Alors qu'aucun essai n'a directement comparé les différents anticoagulants oraux directs en termes d'efficacité ou tolérance, cette étude pharmacoépidémiologique rétrospective, menée aux Etats-Unis, a étudié le risque de saignement et d'AVC du rivaroxaban (AMM en 2011) comparativement au dabigatran (AMM en 2010) pour tous les patients >65 ans ayant une FA non valvulaire et ayant débuté ces traitements entre 2011 et 2014 (étaient exclus les patients ayant déjà pris un traitement anticoagulant oral). Les analyses statistiques étaient ajustées (scores de propension) afin de tenir compte des caractéristiques des patients en début du traitement. Les auteurs ont observé plus de saignements intracérébraux (+65%, $p = 0,002$, soit +2,3 saignements/1000 patients-année) et extra-cérébraux (+48%, $p < 0,001$, soit +13 saignements/1000 patients-année) dont des saignements digestifs (+40%, $p < 0,001$, +9,4 saignements/1000 patients-année) chez des patients traités par rivaroxaban comparativement aux patients traités par dabigatran. Le risque de décès était non significativement plus élevé avec le rivaroxaban (+15%, $p = 0,05$, +3,1 décès/1000 patients-année). Le risque thrombo-embolique cérébral n'était pas significativement différent entre les 2 traitements. Il est étonnant que les auteurs n'aient étudié que ces deux médicaments, sans inclure l'apixaban ni les AVK dans leur étude. D'autres cohortes (danoise, UK) ont été publiées avec des résultats paraissant discordants : une méta-analyse en réseau de ces études permettrait de clarifier les résultats à la lumière du risque de biais de chaque étude.

JAMA Intern Med. Published online October 03, 2016

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Prégabaline et gabapentine : attention au risque de mésusage

AP. Jonville-Bera

La prégabaline et la gabapentine sont 2 gabamimétiques indirects initialement indiqués dans l'épilepsie. La gabapentine augmente la synthèse de GABA en stimulant l'activité de la glutamate décarboxylase alors que le mode d'action de la prégabaline est, lui, mal connu. Ces 2 médicaments sont maintenant largement utilisés dans d'autres indications autorisées ou non, comme la douleur ou les troubles anxieux en psychiatrie. Dans l'enquête de pharmacovigilance présentée en 2013, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec ces 2 médicaments étaient les troubles neuropsychiques (sommolence, agitations et comportements agressifs envers autrui, confusions et hallucinations), suivis des atteintes hépatiques plus spécifiques à la gabapentine (dont des hépatites fulminantes), et des atteintes hématologiques, plus spécifiques à la prégabaline

(neutropénies, thrombopénies, etc.). Depuis, des cas de mésusage sont de plus en plus souvent rapportés avec la prégabaline et, un peu moins fréquemment, avec la gabapentine. En effet, le risque d'addiction de ces 2 médicaments est faible à posologie thérapeutique, mais l'ingestion d'une grande quantité peut entraîner des effets euphoriques et dissociatifs similaires à ceux de certains produits illicites. Enfin, des syndromes de sevrage sont rapportés lors de l'arrêt de la surconsommation.

Les auteurs de cette étude ont analysé à partir de la base européenne de pharmacovigilance toutes les déclarations de mésusage avec ces 2 principes actifs. Parmi plus de 115 000 effets indésirables graves rapportés avec la prégabaline, ils ont dénombré 1 315 cas de mésusage ou d'abus. Le nombre de déclarations augmente au fil des ans avec un pic très net depuis 2013. Il s'agit le plus souvent de femmes (sex ratio : 1,13) et la prégabaline était le plus souvent associée à des opiacés, des antidépresseurs et des benzodiazépines. Parmi les 90 000 effets indésirables graves rapportés avec la gabapentine,

410 cas de dépendance ou d'abus ont été enregistrés. Là aussi, il s'agit plus souvent de femmes et les médicaments associés étaient également des opiacés, des antidépresseurs ou des benzodiazépines. A noter que l'abus a conduit au décès dans 2 % des cas avec la prégabaline et 21 % des cas avec la gabapentine. Les auteurs indiquent que la prédominance féminine tient sans doute aux indications qui, en dehors de l'épilepsie, concernent plus souvent les femmes (anxiété généralisée, fibromyalgie, migraine, symptôme vasomoteur de la ménopause...). Ils précisent également que le taux de décès élevé s'explique probablement par l'association fréquente à d'autres substances récréatives comme l'alcool, une amphétamine, du cannabis, de la kétamine, ou des opiacés... et que la plus forte mortalité dans le groupe gabapentine serait secondaire à une augmentation de sa biodisponibilité de 50 % lorsqu'elle est associée à la morphine, ce qui majore son effet sédatif. Les professionnels de santé doivent donc rester vigilants lorsqu'ils prescrivent ces médicaments en particulier chez les patients à risque de mésusage.

CNS Drugs 2016 ;30 :647-54

Hypersensibilité au cétuximab : identifier les patients à risque

AP. Jonville-Bera

Le cétuximab est un anticorps anti-EGFR indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique et en cancérologie de la sphère ORL. Les réactions d'hypersensibilité immédiate, fréquentes et quelquefois fatales, peuvent survenir dès la première perfusion, si le patient est porteur d'IgE anti-alpha-gal. Cette réaction IgE médiée se produit si le patient a des IgE anti-alpha-gal, ces dernières réagissant avec le galactose alpha-1,3-galactose présent sur le

cétuximab. Ces IgE sont habituellement retrouvées chez les patients allergiques à la viande rouge (cf *notre rubrique vos déclarations au CRPV*), qui sont donc plus à risque de développer une réaction immunoallergique aiguë lors d'une perfusion de cétuximab. Les auteurs de cette étude ont voulu confirmer que la présence d'un taux élevé d'anti-alpha-gal augmentait le risque de choc anaphylactique au cétuximab. Des patients ayant bénéficié d'une recherche d'anticorps anti-alpha-gal avant la 1^{ère} administration de cétuximab ont été inclus. Les patients ayant un taux bas (défini à partir d'une étude historique comme < 29 EAU) ont reçu leur perfusion de cétuximab normalement alors que pour ceux ayant un taux élevé (> 29 EAU), le médecin pouvait choisir d'administrer la perfusion de cétuximab ou non en fonction du rapport bénéfice-risque et des alternatives disponibles. Dans la cohorte de 301 patients, 66 (22 %) avaient un taux élevé d'Ac anti-alpha-gal et 235 patients un taux bas. Parmi les 247 patients ayant reçu du cétuximab, 12 (soit 5 %) ont fait une réaction anaphylactique dont 8 (3,2 %) sévère (5 réactions grade 3 et 3 réactions grade 4). La proportion de réaction sévère était significativement plus élevée chez les patients ayant un taux élevé de cétuximab par rapport à ceux ayant un taux bas (13,2 % versus 1,4 %), soit un risque 10 fois supérieur de développer une réaction d'hypersensibilité sévère (OR 10 [2,4-45,6]). En dehors du taux élevé d'anticorps anti-alpha-gal, aucun autre facteur de risque de survenue d'une réaction sévère n'a été mis en évidence. Ainsi, la détection d'IgE anti-alpha-gal est une aide utile au clinicien pour prédire le risque de réaction allergique grave avant le début d'un traitement par cétuximab.

Br J Clin Pharmacol 2016 (in press)

SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE

AP. Jonville-Bera, F Beau-Salinas

Colokit® est un laxatif osmotique contenant du phosphate monosodique monohydraté et du phosphate disodique anhydre indiqué chez l'adulte en lavage colique avant chirurgie ou exploration endoscopique ou radiologique colique. Le 1^{er} bilan de pharmacovigilance portant sur 27 mois avait permis d'identifier 3 types d'effets indésirables particuliers: les gastrites, ulcérations gastriques et colites, les hyponatrémies sévères compliquées de troubles neurologiques, et les réactions aiguës d'hypersensibilité (secondaires au macrogol ?).

Ce second bilan porte sur 35 mois. Sur les 46 cas d'effets indésirables (EI) déclarés, 27 sont graves (59%) et 19 non graves (41%). Les EI graves les plus fréquemment rapportés sont les effets métaboliques (30 %) et gastro-intestinaux (23%), suivent ensuite les effets rénaux (11%), allergiques (11%), généraux (11%), cardiaques (7%) et neurologiques (7%). Les EI non graves sont majoritairement gastro-intestinaux (42%), viennent ensuite les effets allergiques (21%), métaboliques (16%), généraux (11%), rénaux (5%) et neurologiques (5%). Les EI graves sont globalement du même type et leur incidence est à peu près identique à ceux du 1^{er} bilan de pharmacovigilance. Il s'agit de troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypo ou hypercalcémie, hyperphosphatémie) sévères et souvent symptomatiques (asthénie, hypotension, confusion, convulsions). Les troubles cardiaques sont des fibrillations auriculaires possiblement favorisées par l'hypervolémie et les effets rénaux incluent 3 cas graves d'insuffisance rénale aiguë sévère dont une néphropathie aux phosphates chez des patients avec facteurs de risque. Les manifestations allergiques (choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire) confortent les données du 1^{er} bilan, qui avaient permis de préciser le rôle possible du macrogol, excipient de Colokit®. Les effets indésirables rénaux sont listés dans le RCP mais apparaissent graves et potentiellement évitables. Une communication sur le bon usage et les risques des préparations coliques a été souhaitée par le comité technique.

CT Pharmacovigilance du 19/01/2016 - Compte-rendu CT012016013

VOS DECLARATIONS AU CRPV*Gwenaëlle VEYRAC et Anaïs PIPET, avec l'aimable autorisation du CRPV de Nantes***Allergie à la viande rouge et choc anaphylactique à la GELOFUSINE® ou quel rapport entre un anticancéreux, des tiques et un steak ?**

Homme de 80 ans vu en allergologie pour le bilan d'un choc anaphylactique survenu au cours d'un pontage coronarien sous CEC : survenue d'une cardioplégie 4 minutes après une 1ère perfusion de Gelofusine® (gélatine), puis nouvelle chute tensionnelle lors d'une 2ème perfusion de Gelofusine® en fin d'intervention. Les prick et IDR sont positifs pour la Gelofusine® et négatifs pour les autres médicaments. La tryptase est à 42,7 µg/ml puis à 4,58 µg/ml 16 h après. Le patient a une allergie alimentaire aux viandes rouges (boeuf, mouton, porc, veau) depuis 2006. L'allergie apparaît plusieurs heures après le repas. Il a consommé beaucoup de viande et d'abats dans sa vie de chasseur. Quel point commun entre l'allergie à la viande et une allergie à la Gelofusine® ?

Tout a commencé par la découverte dans les années 2008 par des médecins américains de la cause d'anaphylaxies sévères IgE médiées à un anticancéreux utilisé en perfusion le cetuximab (Erbixim®), découverte qui a permis de mettre en évidence un nouvel allergène : l'alpha 1-3 galactose appelé alpha-gal. Il s'agit d'un hydrate de carbone abondamment exprimé chez les mammifères non primates. L'Homme, les oiseaux et les poissons n'en possèdent pas. Le cetuximab est un anticorps monoclonal humanisé dont la partie anticorps provient de la Souris, mammifère non primate. Le choc survenait à la première injection, il existait donc une source de sensibilisation autre. La prévalence des réactions variait de 1% à 20% selon les états américains. Les chercheurs firent le lien avec des piqûres de tiques abondantes dans les régions à forte prévalence comme la Louisiane. La production d'IgE anti-alpha-gal a été mise en évidence chez des patients après des réactions suite à des piqûres de tiques. Les tiques inoculaient du matériel alpha-gal dans la peau. Les IgE responsables de l'anaphylaxie au cetuximab étaient dirigées contre l'alpha-gal présent sur la partie murine variable des chaînes lourdes. En parallèle, des patients présentant des phénomènes allergiques sévères, inexpliqués depuis des années possédaient également des IgE anti-alpha-gal. Les patients présentaient des réactions anaphylactiques à la viande de mammifères mais pas à la volaille ni aux poissons dépourvus de résidus alpha-gal. Les morsures de tiques joueraient donc un rôle important dans l'induction d'anticorps IgE anti-alpha-gal. Les patients sensibilisés peuvent développer une hypersensibilité à la viande rouge. Notre patient chasseur a pu se faire piquer par des tiques et développer une allergie à la viande et aux abats. Un bilan allergologique détaillé doit être effectué dans ces cas. Les patients avec un syndrome alpha-gal ne doivent pas recevoir de médicaments contenant de l'alpha-gal comme le cetuximab ou la gélatine des solutions colloïdales.

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

F. Beau-Salinas, C. Lengellé, AP. Jonville-Béra

**Commission de suivi du rapport bénéfice/risque
des produits de santé**

Lors de la réunion du 5 avril et du 21 juin 2016, ont été abordées : la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Desferal®, Dicotel®, Débridat®, Debricalm®, Transacalm®, Trimébutine, Marsilid®, et Photofrin®.

Les compte-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordre-s-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Commissions>.

ANSM - Mars 2016

Idélalisib (Zydelig®) : Restrictions d'utilisation en raison du risque infectieux et de neutropénie

L'idélalisib est indiqué chez l'adulte dans certaines formes de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de lymphome folliculaire (LF). Des résultats intermédiaires de 3 essais cliniques évaluant l'ajout d'idélalisib au traitement standard en 1ère ligne dans la LLC et au traitement du LMNH indolent et du lymphome lymphocytaire en rechute, ont montré une augmentation du nombre de décès lié à des infections dans le bras de traitement par idélalisib.

Dans l'attente d'une évaluation de ces données l'ANSM informe: - l'idélalisib ne doit pas être instauré en 1ère intention en cas de LLC avec délétion 17p ou mutation TP53. La poursuite ou non du traitement chez les patients traités en 1ère intention doit être décidée après une évaluation du bénéfice/risque; - les autres indications sont maintenues; - l'idélalisib ne doit pas être initié en cas de signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale. Les patients doivent : - recevoir une prophylaxie du pneumocystis jirovecii; - avoir une surveillance clinique et un dépistage biologique d'infection à cytomégalovirus réguliers. En cas d'infection ou de virémie à CMV positive, l'idélalisib doit être arrêté; - avoir une surveillance des polynucléaires neutrophiles. En cas de PNN < 500/mm³, l'idélalisib doit être arrêté. Il pourra être repris mais à posologie réduite après retour à des PNN ≥ 500/mm³; - être surveillés à la recherche de symptômes respiratoires et être prévenus de la nécessité de signaler tout symptôme respiratoire; - être informés des risques d'infection sévère parfois fatale.

**Zaltrap® (aflibercept) : Ostéonécrose de
mâchoire**

L'aflibercept, antiangiogénique ciblant les voies du VEGF, est indiqué en 2e ligne en association avec une chimiothérapie de type FOLFIRI*, pour le

traitement des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique. Une méta-analyse a mis en évidence une incidence plus importante d'ostéonécrose de la mâchoire avec aflibercept, par rapport au placebo. Les cas rapportés d'ostéonécrose de la mâchoire, ont permis d'identifier 2 facteurs de risque : un traitement concomitant ou séquentiel par biphosphonate IV et une intervention dentaire invasive. Il est dorénavant recommandé de : - réaliser un examen bucco-dentaire et des soins dentaires préventifs, avant traitement; - d'éviter les interventions dentaires chez les patients en cours de traitement, et précédemment traités ou en cours de traitement par biphosphonate IV.

* FOLFIRI : irinotécan/5-fluorouracile/acide folique

ANSM - Avril 2016

Glivec®, Sprycel®, Tassigna®, Bosulif®, Iclusig® : Dépistage systématique de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B sont rapportés chez des patients porteurs chroniques du VHB et traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase BCR : Glivec® (imatinib), Sprycel® (dasatinib), Tassigna® (nilotinib), Bosulif® (bosutinib) et Iclusig® (ponatinib)). Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant conduit à une transplantation hépatique ou d'issue fatale. La réactivation du VHB peut survenir à tout moment durant le traitement et être à l'origine d'une augmentation de la charge virale ou d'une sérologie positive. L'EMA et l'ANSM recommandent que : - tous les patients fassent l'objet d'un dépistage d'une infection VHB avant traitement par un ITK BCR-ABL ; - En cas de sérologie positive (y compris ceux ayant une hépatite B active) ou se positivant, une consultation spécialisée est recommandée avant le traitement ; - Les patients porteurs du VHB et traités par un ITK BCR-ABL doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

ANSM - Mai 2016

Pomalidomide (Imnovid®) : Dépistage du virus de l'hépatite B avant le traitement

Imnovid® est indiqué en association à la dexaméthasone en traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les adultes ayant déjà reçu au moins 2 traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. De rares cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés (< 1/1000 patients), généralement en début du traitement (pendant le 1er cycle). Certains cas ont évolué vers une insuffisance hépatique. Le laboratoire Celgène, en accord avec l'EMA et l'ANSM recommande : - Une sérologie VHB doit être faite avant traitement ; - En cas de résultat positif, une consultation spécialisée est recommandée ; - La prudence s'impose en cas de traitement par pomalidomide et dexaméthasone chez les patients infectés par le VHB (y compris les patients avec Ac anti- HBc positifs et Ag HBs négatif), qui doivent être étroitement surveillés.

ANSM - Juin 2016

Furadantine® (nitrofurantoïne) : Modifications de l'AMM et rappels du bon usage

La nitrofurantoïne, est un antibiotique indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles, chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale. En raison du risque de pneumopathie compliquée de fibrose pulmonaire (en traitement chronique intermittent) et d'hépatite (en traitement court), elle est réservée au traitement curatif, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5-7 jours). Une étude conduite par l'ANSM en 2015, a mis en évidence des prescriptions non conformes à l'AMM dans 60 % des cas. Au vu de ces résultats, l'AMM a été modifiée afin de renforcer le bon usage, soit : - prescription limitée à 7 jours ; - révision des schémas posologiques avec 300 mg/j en 3 prises chez la femme, et 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille et l'adolescente ; - les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques devront être précisés aux patientes ainsi que les risques liés à la reprise de la nitrofurantoïne, dans la mesure où ces atteintes peuvent être d'origine immuno-allergique ; - une surveillance particulière est recommandée chez les patients âgés, population pour laquelle la prescription devra tenir compte de la fonction rénale.

Tramadol en pédiatrie : Attention aux erreurs d'administration

Le tramadol solution buvable (Topalgic® et Contramal®) est réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent. Des erreurs d'administration pouvant être fatales car ayant conduit à d'importants surdosages sont rapportées, essentiellement liées à des difficultés de compréhension de la posologie prescrite. En effet, cette formulation ayant une concentration élevée en tramadol (2,5 mg/goutte), toute erreur de prescription ou d'administration se traduit par un surdosage important.

Dans ce contexte, l'ANSM demande aux prescripteurs de : - rédiger la posologie en nombre de gouttes/prise et de prises/jour ; - informer les parents de la nécessité de respecter la posologie prescrite, de tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants, des signes de surdosage (vomissements, myosis, troubles de conscience, convulsions, difficultés respiratoires voire arrêt respiratoire,...) et de la nécessité de consulter immédiatement s'ils surviennent, notamment lors de la 1ère administration, - aux pharmaciens de : - s'assurer de la rédaction adaptée de la posologie ; - inscrire sur la boîte ou le flacon le nombre de gouttes/prise et de prises/jour ; - informer les parents de la nécessité de respecter la posologie, sur le fonctionnement du flacon compte-goutte, la nécessité de consulter immédiatement en cas de signes de surdosage.

Thalidomide Celgène® : Risque de réactivation virale et d'hypertension artérielle pulmonaire

Thalidomide Celgène® est indiqué, en association au melphalan et à la prednisone, en traitement du myélome multiple chez les patients de plus de 65

ans en 1er intention ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie haute dose. Des cas de réactivation virale parfois graves ont été rapportés, notamment du virus varicelle/zona et du virus de l'hépatite B (VHB). Certains ont évolué vers un zona disséminé nécessitant un traitement antiviral et l'interruption temporaire du thalidomide, d'autres (VHB) ont évolué vers une insuffisance hépatique conduisant à l'arrêt du thalidomide. L'effet immunosuppresseur du thalidomide peut augmenter le risque de réactivation virale. Par ailleurs, des cas d'hypertension artérielle pulmonaire d'issue parfois fatale ont également été rapportés au cours du traitement. Le laboratoire Celgène recommande : - La sérologie VHB doit être déterminée avant traitement ; - En cas de résultat positif, une consultation spécialisée est recommandée ; - Les patients ayant des antécédents d'infection VHB doivent être étroitement surveillés ; - Les signes et symptômes de maladie cardio-pulmonaire sous-jacente doivent être évalués avant l'instauration et pendant le traitement par thalidomide.

Riociguat (Adempas®) : Ne pas utiliser dans l'HTAP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique

Le riociguat, stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble, est indiqué en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) thromboembolique chronique non opérable ou récurrente/persistante après endartériectomie et de l'HTAP idiopathique héréditaire ou associée à une connectivité. Un essai clinique comparant le riociguat au placebo chez les patients atteints d'HTAP associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique, a été arrêté prématurément en raison d'une augmentation de la mortalité et des événements indésirables graves dans le groupe traité par riociguat, prédominant à l'initiation du traitement et lors de la phase d'ascension de dose. Depuis, le riociguat est contre indiqué dans l'HTAP associée à une pneumopathie interstitielle.

Ifosfamide EG® et risque d'encéphalopathie : réduction de la durée de conservation à 7 mois

L'ifosfamide (Holoxan®, Ifosfamide EG®), agent alkylant indiqué en traitement de diverses pathologies en oncologie et hématologie, expose à un risque d'encéphalopathie connu de longue date. L'augmentation du nombre de cas rapportés avec l'ifosfamide EG® a conduit à l'ouverture par l'ANSM d'une enquête de pharmacovigilance. Cette enquête a révélé une incidence plus élevée des cas avec ifosfamide EG® qu'avec d'Holoxan®, notamment, mais pas exclusivement, en pédiatrie. Les spécifications montrent un taux d'impuretés supérieur pour la spécialité Ifosfamide EG®, en particulier pour la chloroéthylamine (suspectée d'être impliquée dans les troubles neurologiques centraux) avec une grande variabilité des taux d'impureté selon les lots et en fonction du temps (notamment à partir de 6 mois) et de la température.

En accord avec l'ANSM, le laboratoire EG Labo informe : d'une durée de conservation de l'ifosfamide EG® réduite à 7 mois à titre conservatoire. Pour mémoire, l'ifosfamide EG® est à conserver avant dilution entre 2°C et 8°C, à utiliser immédiatement après dilution, la durée de

conservation ne devant pas dépasser 24 h entre 2°C et 8°C.

ANSM - Juillet 2016

Tiapridal® (tiapride et ses génériques) : Restriction des indications

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride, a conduit à - Restreindre les indications : - chez l'adulte : au traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, et au traitement de la chorée sévère dans la maladie de Huntington ; - chez l'adulte et l'enfant, en seconde intention, pour le traitement de la forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette, lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant. - Une nouvelle mise en garde sur le risque de diminution du péristaltisme intestinal et d'effet anticholinergique, au cours des traitements prolongés. - Contre-indiquer son association à l'hydroxyzine ou à la pipéraquline (risque majoré de torsades de pointe).

Colchicine : Rappel des règles de bon usage pour limiter le risque de surdosage

La colchicine, est un poison du fuseau à marge thérapeutique étroite, indiquée pour le traitement curatif et préventif des accès aigus de goutte, les autres accès micro-cristallins, la maladie périodique et la maladie de Behcet. La survenue de nouveaux cas d'effets indésirables graves dont certains d'issue fatale, secondaires à un surdosage, conduit l'ANSM à rappeler qu'il faut : - Évaluer les facteurs de risque (insuffisances rénale et hépatique) avant initiation du traitement ; - Respecter les indications, les contre-indications : insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 mL/min), insuffisance hépatique sévère, association à la pristinamycine et aux macrolides (sauf la spiramycine) ; - Vérifier le risque d'interaction médicamenteuse ; - Adapter la posologie et assurer un suivi particulier chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou hépatique, ou à risque d'insuffisance rénale et/ou hépatique ; - Débuter le traitement le plus tôt possible (dans les 12 à 36 heures) et privilégier la posologie la plus faible possible sans dépasser 1 mg/prise (3 mg correspond à la posologie à ne jamais dépasser et doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et uniquement le 1er jour de traitement.

	Prise en charge précoce (12 à 36 h après début de crise) et patient sans facteur de risque	Prise en charge tardive (>36 h après début de la crise) patient sans facteur de risque posologie maximale
J1	1 mg x 1 à 2 fois/jour	1 mg x 3 fois/jour
J2	1 mg x 1 à 2 fois/jour	1 mg x 1 à 2 fois/jour
J3	1 mg x 1 à 2 fois/jour	1 mg x 1 à 2 fois/jour
J4 et suivants	1 mg /jour	1 mg /jour

- Diminuer la posologie, voire arrêter le traitement en cas de signes de surdosage (douleurs abdominales, diarrhées profuses, nausées, vomissements) ; - Informer les patients sur les risques liés au traitement par colchicine, à l'automédication et sur les signes cliniques de surdosage devant conduire à une consultation.

ANSM - Août 2016**Noxafil® (posaconazole) : Comprimés et suspension buvable non interchangeables**

Le posaconazole, antifongique triazolé à large spectre, est indiqué pour le traitement curatif des infections fongiques invasives (IFI) réfractaires et candidoses oropharyngées, et le traitement prophylactique des IFI.

Des erreurs médicamenteuses sont rapportées suite à la substitution entre comprimés et suspension buvable. L'ANSM informe que : - les formulations comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables, en raison de posologies, modalités de prise et concentrations plasmatiques différentes : - pour les comprimés dosés à 100 mg : 600 mg/j à J1 puis 300 mg/j; - pour la suspension buvable 40 mg/mL : 100 à 800 mg/j (selon l'indication); - les prescripteurs doivent préciser la forme galénique et la posologie de posaconazole ; - les pharmaciens doivent dispenser la formulation galénique prescrite.

Hemoleven® (facteur XI) : Risque d'évènements thromboemboliques

Hemoleven® est indiqué en cas de déficit congénital sévère en facteur XI à titre curatif ou préventif en l'absence alternative thérapeutique. Douze cas graves de thromboses artérielles ou veineuses, parfois fatales, ont été rapportés chez des patients traités le plus souvent lors d'un acte chirurgical et ayant au moins 2 facteurs de risques : âge > 65 ans, IMC > 30 kg/m², administration concomitante d'acide tranexamique, posologie initiale > 20 UI/kg. Le laboratoire LFB informe de nouvelles modalités d'utilisation : - prise en charge des patients par une équipe multidisciplinaire avec un spécialiste de l'hémostase ; - évaluation systématique de la nécessité d'un acte chirurgical, indication selon les risques hémorragiques et thromboemboliques de l'acte et l'existence de facteurs de risques thromboemboliques ; - surveillance régulière clinique et biologique du risque thromboembolique tout au long du traitement. Les patients ayant un facteur de risque doivent être surveillés: >65 ans, IMC > 30 kg/m², grossesse, antécédents thromboemboliques, cancer, thrombophilie congénitale ou acquise ; - Posologie calculée pour un taux cible de 30 à 40% de facteur XI (dose usuelle maximale de 15 UI/kg ; ne pas dépasser 30 UI/kg) ; - renouvellement

uniquement si nécessaire, toutes les 48 heures selon le taux de facteur XI et après réévaluation du risque thromboembolique ; - éviter l'usage concomitant d'acide tranexamique ; - une thromboprophylaxie est indiquée.

Idélalisib (Zydelig®) : risque infectieux et de neutropénie

Suite à la réévaluation européenne le laboratoire Gilead informe: - L'idélalisib ne doit être instauré en 1ère intention dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53, en association au rituximab, que chez les patients sans alternative. Les patients doivent avoir : - une prophylaxie du pneumocystis jirovecii (pendant et 2 à 6 mois après arrêt) ; - un dépistage du CMV avant puis régulièrement si la sérologie est positive ou en cas d'antécédent d'infection à CMV. Envisager l'arrêt de l'idélalisib en cas de virémie symptomatique et un traitement préventif d'infection à CMV s'il est repris (après guérison de l'infection et si le bénéfice/risque est estimé positif). Les recommandations précédemment émises, sont inchangées (cf supra Information ANSM, mars 2016).

ANSM - Septembre 2016**Eligard® (leuproréline) : Risque d'erreur d'administration et d'inefficacité**

Eligard® est indiqué en traitement du cancer de prostate hormonodépendant à un stade avancé et en association à la radiothérapie en traitement du cancer de prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant. La majorité des patients traités ont une testostéronémie diminuée en dessous du seuil de castration standard (≤ 50 ng/dl ; $\leq 1,7$ nmol/l). Eligard® est conditionné en solution injectable à reconstituer. Des erreurs liées à des modalités d'administration inappropriées notamment lors de la préparation de la reconstitution ou de l'administration d'Eligard® ont été signalées, associées pour certaines à un manque d'efficacité clinique. Astellas informe que le prescripteur doit s'assurer au moins tous les 3 mois que la testostéronémie atteint des taux de castration ou se maintient à ces taux et mentionner sur l'ordonnance de renouvellement que ce dosage a été réalisé.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant

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 22/02/2016 et le 29/07/2016 sont les suivants (liste non exhaustive, et 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 II : amélioration importanteNouveaux médicaments :

- **Kalydeco®** (ivacaftor) : traitement des enfants avec mucoviscidose (mutations de défaut de régulation du gène CFTR) à partir de 2 ans et pesant moins de 25 kg.
- **Strensiq®** (asfotase alfa) : traitement enzymatique substitutif au long cours pour des patients atteints d'hypophosphatasie avec premiers signes avant l'âge de 18 ans.

ASMR III : amélioration modéréeNouveaux médicaments :

- **Cotellic®** (cobimetinib) : en association au vemurafenib pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Extensions d'indication :

- **Opdivo®** (nivolumab) : indiqué en 2^e ligne pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique.

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Entresto®** (sacubitril/valsartan) : indiqué chez les patients adultes dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classe II ou III) à fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 35%) et symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan.
- **Kyprolis®** (carfilzomib) : en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, en 2^e ligne, pour le traitement du myélome multiple des patients adultes.
- **Nucala®** (mépolizumab) : traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte.
- **Odomzo®** (sonidegib) : traitement des adultes avec un carcinome basocellulaire localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.
- **Orkambi®** (lumacaftor/ivacaftor) : traitement de la mucoviscidose chez les patients à partir de 12 ans et homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.
- **Wakix®** (pitolisant) : traitement de la narcolepsie avec ou sans catalepsie chez l'adulte.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Benepali®** (étanercept) : biosimilaire d'Enbrel® en rhumatologie et dermatologie de l'adulte.
- **Biphozyl®** (sodium, potassium, magnésium, chlorure, bicarbonate, phosphate d'hydrogène) : solution de substitution et solution de dialyse pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë durant la thérapie d'épuration extra-rénale continue, et peut être également utilisé en cas d'empoisonnement ou d'intoxications médicamenteuses avec des substances dialysables ou filtrables.
- **Cosentyx®** (sécukinumab) : traitement de la spondylarthrite ankylosante active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

- **Cresemba®** (isavuconazole) : traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les adultes pour lesquels l'amphotéricine B est inappropriée.
- **Dopaview®** (fluorodopa (¹⁸F)) : médicament à usage diagnostique uniquement, indiqué chez l'adulte et l'enfant pour une utilisation en tomographie par émission de positons en neurologie et en oncologie.
- **Elocta®** (efmorococog alfa) : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.
- **Farydak®** (panobinostat) : indiqué en 3^e ligne en association au bortézomib et à la dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute et/ou réfractaire de l'adulte.
- Fluorocholine (¹⁸F) (**Fluorochol®, Fluorocholine CIS bio international®**) : médicament à usage diagnostique uniquement, indiqué chez l'adulte pour une utilisation en tomographie par émission de positons.
- **Genvoya®** (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide) : traitement des adultes et des adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 et dépourvus de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
- **Kengrexal®** (cangrélor) : antiagrégant plaquettaire antagoniste réversible du récepteur P2Y12 par voie IV, est indiqué, en association à l'acide acétylsalicylique, pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée.
- **Praxbind®** (idarucizumab) : agent de réversion spécifique du dabigatran indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa® en cas de réversion rapide, d'urgence chirurgicale, ou de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital.
- **Oncaspar®** (pégaspargase) : formulation pégylée d'asparaginase (issue d'E. Coli), est utilisée chez l'enfant et l'adulte en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë.
- **Regiocit®** (chlorure de sodium et citrate de sodium) : solution de substitution pour la thérapie d'épuration extra-rénale continue.
- **Somatuline®** (lanréotide) : traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro pancréatiques non résecables et non progressives de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou 2.
- **Spinafol®** (acide folique) : en prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes sans antécédent et qui désirent concevoir.
- **Skudexum®** (chlorhydrate de tramadol/dexkétoprofène) : traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes.
- **Tardyferon®** 50 mg (fer) : traitement préventif de la carence martiale chez la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.
- **Zalviso®** comprimés sublinguaux (sufentanil) : est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères.

- **Zimino®** (lévosimendan) : traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë chez l'adulte.

Extensions d'indication :

- **Cosentyx®** (sécukinumab) : traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte seul ou en association avec le méthotrexate lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux antérieurs a été inadéquate.
- **Humira®** (adalimumab) : traitement du psoriasis chronique sévère en plaques chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.
- **Mikicort®** (budésonide) : traitement de l'hépatite auto-immune.
- **Prezista®** (darunavir) : est indiqué, avec une faible dose de ritonavir en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg.
- **Simponi®** (golimumab) : traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation (CRP) et/ou de signes visibles (IRM), et de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.
- **Stelara®** (ustekinumab) : traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.
- **Sustiva®** (efavirenz) : en association avec d'autres antirétroviraux chez l'enfant de 3 mois et plus pesant au moins 3.5 kg, l'adolescent et l'adulte, pour le traitement de l'infection par VIH-1.
- **Targinact®** (oxycodone, naloxone) : traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique.
- **Ursolvan®** (acide ursodésoxycholique) : traitement des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants entre 6 et 18 ans.
- **Voncento®** (facteur VIII humain, facteur von Willebrand) : pour la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de Willebrand, si la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiquée.
- **Xalatan®** (latanoprost) : est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Avastin®** (bevacizumab) : en association à la capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique de l'adulte.
- **Brimica Genuair®** (aclidinium/formotérol) : pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.
- **Caelyx®** (doxorubicine liposomale pégylée) : en association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression.

- **Cetornan®** 10 g (ornithine) : adjuvant de la nutrition (naturelle ou artificielle) chez des sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme.
- **Duaklir Genuair®** (aclidinium/formotérol) : pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.
- **Florgynal®** (estriol, progestérone, Lactobacillus casei) : en soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.
- **Herceptin®** (trastuzumab) : en monothérapie, en 3^e ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif.
- **Humira®** (adalimumab) : traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez l'adulte en cas de réponse insuffisante au traitement systémique.
- **Januvia®** (sitagliptine) : en bithérapie avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2.
- **Lyxumia®** (lixisénatide) : traitement du diabète de type 2 de l'adulte.
- **Praluent®** (alirocumab) : traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte de l'adulte.
- **Raxone®** (idébénone) : traitement des troubles de la vision chez les adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber.
- **Trophigil®** (estriol, progestérone, Lactobacillus casei) : en soins pré et postopératoires de chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique.
- **Utrogestan®** (progestérone) : en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^e semaine de grossesse.
- **Velcade®** (bortézomib) : en association à la doxorubicine liposomale pégylée pour le traitement de myélome multiple en progression.
- **Xelevia®** (sitagliptine) : en bithérapie avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Avastin®** (bevacizumab) : indiqué en première ligne en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine pour le traitement des patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique a maintenant une ASMR V en cas tumeur RAS non muté et une ASMR IV en cas de tumeur RAS muté.
- **Avastin®** (bevacizumab) : a maintenant une ASMR V en association à l'interféron alpha-2a pour le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.
- **Caelyx®** (doxorubicine liposomale pégylée) : a maintenant une ASMR V : - pour le traitement du sarcome de Kaposi associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 et présentant des lésions cutané-muqueuses ou viscérales étendues, - en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. Son SMR devient important dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

- **Cimzia®** (certolizumab pégol) : Réévaluation du Service Médical Rendu important.
- **Cholib®** (simvastatine, fénofibrate) : son SMR est important uniquement chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.
- **Herceptin®** (trastuzumab) : dans le cancer du sein précoce HER2 positif, a une ASMR II en association à la chimiothérapie adjuvante puis en monothérapie d'entretien et une ASMR IV en association à la chimiothérapie néo adjuvante puis en traitement adjuvant.
- **Januvia®** 50 mg (sitagliptine) : son SMR devient faible en association à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2.
- **Levact®** (bendamustine) : a maintenant une ASMR V pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et des lymphomes non-hodgkiniens indolents.
- **Timoferol®** (fer) : son SMR est important pour le traitement de l'anémie par carence martiale et pour le traitement préventif de la carence martiale de la

femme enceinte identifiée à risque d'anémie ferriprive.

- **Valdoxan®** (agomélatine) : a maintenant un SMR faible et une ASMR V pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs.
- **Vfend®** (voriconazole) : a maintenant une ASMR IV pour la prise en charge des infections invasives graves à Candida ou des candidémies, avec résistance au fluconazole.
- **Xarelto®** (rivaroxaban) : présente maintenant un SMR important et une ASMR V pour le traitement prolongé (au-delà de 12 mois) en prévention des récurrences d'EP et de TVP.
- **Xelevia®** 50 mg (sitagliptine) : son SMR devient faible, en association à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2.

SYNTHESE

AP. Jonville-Bera

Les Centres Régionaux français de Pharmacovigilance ont 40 ans !

Ce réseau est constitué de 31 Centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament (CRPV) animés par des pharmacologues cliniciens. Ces structures hospitalo-universitaires à vocation régionale, et indépendantes de l'industrie (le personnel devant déclarer tout lien d'intérêt), sont installées au sein de centres hospitaliers régionaux universitaires (CHRU). La mission, la plus connue du public, est le recueil des effets indésirables médicamenteux (EIM). Ainsi en 2015, 39 000 EIM ont été gérés et transmis à l'ANSM par les CRPV, soit près de 583 000 déclarations en 40 ans d'existence, avec une augmentation exponentielle récente puisque leur nombre a plus que doublé ces 4 dernières années ! Dans 65 % des cas, ces déclarations portent sur un effet grave (qui a donc conduit à l'hospitalisation, à l'a prolongée, a entraîné des séquelles ou mis en jeu le pronostic vital) et si 75 % des déclarations sont faites par un médecin, 5 % émanent maintenant des patients eux-mêmes, soit plus de 2000 en 2015.

La première idée reçue à laquelle je souhaite tordre le cou est que ces 40 000 déclarations annuelles n'arrivent pas « toutes cuites » au CRPV dont le seul travail serait de les saisir dans la base nationale de pharmacovigilance, activité qui ne justifierait pas d'être pharmacologue ! En effet, même si la moitié environ correspondent à ce que l'on appelle des « notifications spontanées »... le médecin déclare une pathologie associée à la prise d'un médicament qu'il désigne comme coupable... ces notifications font l'objet, à la condition qu'elles soient suffisamment informatives, d'une analyse clinique, chronologique, sémiologique et d'une recherche bibliographique avant leur transmission à l'ANSM. Cette analyse peut conduire à corriger le diagnostic ou le médicament mis en cause par le déclarant (dans environ 20 % des cas). Ce travail, peu connu, est fondamental tant pour la sécurité du patient concerné (la reprise du médicament en cause, s'il a été mal identifié, pouvant être lourde de conséquences) que pour la qualité des cas saisis et leur exploitation ultérieure ! Il s'agit donc non seulement de la validation des cas avant leur saisie, mais également d'une **véritable activité d'aide au diagnostic de la maladie médicamenteuse** !

La seconde moitié des déclarations correspond à peu près à parts égales : aux cas d'EIM collectés de façon active par les pharmacovigilants dans les services hospitaliers, lors de visites ou via le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et surtout aux notifications qui font suites à une question. Les questions... Je souhaiterais m'attarder sur ce point qui me paraît une des pierres angulaires de l'alerte en pharmacovigilance ! **Le pharmacovigilant est le premier « lanceur d'alerte »**. Il s'agit d'une question posée par un professionnel de santé hospitalier ou ambulatoire, au sujet d'un patient ayant une pathologie dont il souhaiterait savoir si elle est due à un médicament. Le pharmacologue clinicien va alors l'aider à confirmer qu'il s'agit bien d'une pathologie iatrogène et à trouver le ou les médicaments en cause. Une fois l'EIM confirmé et le patient pris en charge, ce cas sera saisi dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette activité d'aide au diagnostic des effets indésirables, représente environ 20 % des notifications annuellement transmises à l'ANSM (7300/38800 en 2015). Ce sont ces questions qui portent généralement sur des effets indésirables non encore rapportés qui permettent de générer les « signaux » transmis à l'ANSM selon une procédure spécifique. Ces signaux (appelés aussi cas marquants) qui répondent à des critères prédéfinis (en termes de gravité, caractère nouveau ou inhabituel), correspondent à des dangers potentiels à évaluer. En 2015, les CRPV ont ainsi individualisé plus de 200 déclarations comme des signaux potentiels, signaux qui ont été examinés individuellement lors d'une réunion technique mensuelle mixte associant l'ANSM et les CRPV afin de confirmer s'il existait ou non une alerte. Depuis plus de 40 ans, ces milliers d'alertes ont conduit au retrait, à la restriction et/ou à l'amélioration du bon usage de centaines de médicaments. Les Centres de pharmacovigilance et d'information sur le

médicament sont très investis dans cette activité de conseil et d'aide au diagnostic des EIM, particulièrement appréciée des cliniciens, et qui fait toute la richesse de la pharmacovigilance française...

Ce qui me permet de faire la transition avec la seconde idée reçue : les activités des CRPV ne se limitent pas aux effets indésirables et à la iatrogénèse médicamenteuse ! La seconde grande mission régionale : **l'information sur le médicament et son bon usage** a été confiée au réseau des Centres de pharmacovigilance pour créer le lien entre les demandes de renseignements et la surveillance des risques des médicaments. Les CRPV, qui rassemblent compétences médicales et pharmacologiques, assurent une permanence téléphonique qui permet de renseigner les professionnels de santé et les patients sur les médicaments. Ils sont particulièrement sollicités lors de la prescription des médicaments dans des situations ou pathologies complexes : insuffisance rénale ou hépatique, grossesse ou allaitement, risque d'interaction... Ces questions, systématiquement tracées, peuvent également être sources d'un signal, qui sera transmis à l'ANSM afin de conduire à des mesures visant à sécuriser l'utilisation des médicaments. En 2015, les CRPV ont reçu et géré plus de 30 000 demandes de renseignements émanant de professionnels de santé et de 3500 patients.

C'est également par le biais de leurs bulletins d'informations (plus d'une centaine par an) et de leurs sites Internet que les CRPV diffusent une information scientifique indépendante, validée et adaptée sur les médicaments, leurs risques et leur bon usage pharmacologique aux professionnels de santé et aux patients. Ainsi, depuis plus de 30 ans, forts de leur connaissance du médicament et de leur expertise médicale, les CRPV assurent au sein de leur région respective, une activité de conseil et d'information sur le médicament accessible à tous en proposant un service de proximité ! Les demandes d'information et les conseils permettent également d'ajuster et de cibler la formation des professionnels de santé en matière de prévention du risque médicamenteux et de bon usage du médicament, afin de la rendre plus pertinente et de l'adapter aux besoins. Cette mission d'information est donc indissociable des missions de formation initiale ou post-universitaire pour toutes les professions de santé. Ainsi plus de 4000 heures de formation sont dispensées annuellement spécifiquement sur ces thèmes par les équipes des CRPV. Ces services rendus au plus près des professionnels de santé et des patients sont intimement liés aux missions d'alerte et d'expertise européenne et nationale pour l'ANSM et régionale pour les Agences régionales de santé (ARS).

Après la détection des signaux et l'identification des alertes, les CRPV collaborent aux travaux de l'ANSM en apportant leur expertise pour l'évaluation des risques des médicaments dans le cadre des procédures nationales et européennes. Ces rapports intègrent une analyse clinique et pharmacologique des déclarations (reçues par les CRPV et le titulaire d'AMM) complétées des données européennes, voire internationales. En 2015, les CRPV ont effectué 169 expertises dont la plupart ont conduit à modifier les informations ou l'utilisation du médicament étudié. Par ailleurs, les CRPV collaborent à la politique régionale du médicament en lien avec les ARS dans le cadre des activités de vigilance et de gestion des risques liés aux soins, missions qui seront développées dans la mise en œuvre des réseaux régionaux de vigilance et d'appui.

Enfin, s'agissant de structures hospitalo-universitaires, les pharmacovigilants participent au progrès scientifique dans le cadre d'activités de recherche et de publication. En 2015, ils ont produit pas moins de 373 publications indexées ayant trait à la pharmacovigilance.

Le réseau des CRPV tire sa richesse et sa force à la fois de procédures communes et de la grande diversité de compétences de ses membres en lien avec les équipes locales de pharmacologie clinique. Il réalise un maillage territorial au service des professionnels de santé et des patients original en Europe et extrêmement précieux pour la santé publique. Les différentes « affaires » ont été sources de rapports qui ont tous donné l'impression aux patients que la pharmacovigilance française (que beaucoup nous envient !) ne faisait pas ou faisait mal son travail ! Ces rapports, comme certains articles, proposent de « Repenser la pharmacovigilance » et incitent à faire table rase du passé, ce qui ne conduirait qu'à affaiblir le système français de pharmacovigilance qui, fort de ses 40 ans d'expérience, ne faillira pas si on ne l'ampute pas dans son fonctionnement et dans sa vitalité.

Thérapie 2016 ;71 :351-4

ISSN : 1777-7267

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

Comité de rédaction : AP. Jonville-Béra, T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

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

Relecteurs : MS. Agier, L. Vrignaud, C. Simon, F. Beau-Salinas, E. Bouquet (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Octobre 2016

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.