

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

La 1^{ère} Journée sur le Bon usage et les Bonnes pratiques d'utilisation des Médicaments que nous organisons en collaboration avec l'OMEDIT Centre val de Loire se déroulera le 30 Novembre prochain à Blois et aura pour thème « les antalgiques dans tous leurs états »..... Réservez cette date et venez nombreux !

L'essentiel

ESSAIS CLINIQUES

Acide tranéxamique : même les médias en parlent !..... 2

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Effets indésirables de la quinine dans les crampes idiopathiques..... 3

Problèmes de vigilance avec 1/3 des nouveaux médicaments !..... 3

Vaccin anti rotavirus et invagination intestinales aiguë et: on en reparle..... 3

Exposition in utero au distilbène et troubles psychiatriques..... 4

Cotrimoxazole et hyperkaliémie..... 4

SYNTHESE

PRES syndrome : pensez à l'étiologie médicamenteuse..... 5

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

Kétamine : Inscription sur la liste des stupéfiants..... 5

Alitréinoïne (Toctino®) : Prescription initiale par les dermatologues..... 6

Bendamustine (Levact®) : Risque infectieux et augmentation de mortalité..... 6

Cobimetinib (Cotellic®) : Risque d'hémorragie sévère et de rhabdomyolyse..... 6

Mitomycine C (Amétycine®) : HTAP et maladie veino-occlusive pulmonaire..... 7

Amphotéricine B: Risques d'erreur médicamenteuse..... 7

Cytarabine (Dépocyt®) : Alternatives thérapeutiques recommandées..... 7

Rétingabine (Trobalt®) : Arrêt de commercialisation..... 7

Halopéridol buvable (Haldol®) : Risque d'erreur médicamenteuse..... 8

Fluindione (Préviscan®) : Effets indésirables immunoallergiques..... 8

Kétamine : Atteintes hépatiques graves..... 8

Levetiracétam (Keppra®) : Risque d'erreur médicamenteuse..... 8

Solutés à base de glucose : Risque d'hyponatrémie..... 9

Potassium injectable : Risque d'erreur médicamenteuse..... 9

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS

ASMR III :

- Extensions d'indication : Emend®, Halaven®, Keytruda®..... 10

ASMR IV :

- Nouveaux médicaments : Ibrance®..... 10

- Extensions d'indication : Adcetris®, Keytruda®, Xalkori®, Zinforo®..... 10

ASMR V :

- Nouveaux médicaments : Akynzeo®, Albumine Humaine Iodée (125I)

Cis Bio International, Seralb-125, Descovy®, lasotoc®, Intuniv®,

Ocaliva®, Onivyde®, Parsabiv®, Rekovelle®..... 10

- Extensions d'indication : Ezetrol®, Novorapid®, Opdivo®..... 11

SMR faible :

- Extension d'indication : Lyrica®..... 11

SMR insuffisant : Akynzeo®, Debridat®, Dacarbazine, Deticene®,

Ezetrol®, Femadexil®, Ibrance®, Palexia®, Praluent®, Tamiflu®,

Trulicity®, Xultophy®, Zinforo®..... 11

Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique :

Dacarbazine, Imbruvica®, Increlex®, Praluent®, Zydelig®..... 11

INTERVIEW

Pharmacovigilance : « La France ne s'est pas donnée les moyens d'avancer » 12

Page

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>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

ESSAIS CLINIQUES

AP Jonville-Bera

Acide tranéxamique : même les medias en parlent !

L'acide tranéxamique sous forme injectable (EXACYL®) est un anti-fibrinolytique disponible en France depuis plus de 40 ans, il fait de nouveau parler de lui au travers d'un essai clinique en obstétrique, mais aussi de plusieurs cas de nécrose rénale corticale source d'insuffisance rénale irréversible et du risque de convulsion chez l'enfant.

- un essai clinique

Les résultats de l'étude Women, menée dans 21 pays essentiellement d'Afrique et d'Asie étaient très attendus. Elle a inclus 20 060 femmes ayant une hémorragie du post-partum après un accouchement par voie basse ou par césarienne. En plus de la prise en charge habituelle, les femmes étaient randomisées en double aveugle entre l'administration d'1 g d'acide tranéxamique IV et un placebo. En cas de non régression de l'hémorragie après 30 minutes ou d'arrêt puis de reprise dans les 24 heures, une seconde dose d'1 g d'acide tranéxamique ou de placebo pouvait être administrée. Il était prévu d'inclure 15 000 femmes avec un critère d'efficacité composite associant décès toute cause ou hystérectomie dans les 42 jours suivant l'accouchement. Cependant, il est apparu aux coordonateurs pendant l'essai que la décision de faire une hystérectomie était souvent prise au moment de la randomisation. Ils ont donc décidé (pendant l'essai !) d'augmenter la taille de l'échantillon pour inclure 20 000 femmes et de ne plus prendre en compte le risque d'hystérectomie ! Ainsi, 20 060 femmes ont été incluses et randomisées pour recevoir de l'acide tranéxamique (n = 10 051) ou le placebo (n = 10 009). Le critère principal, c'est-à-dire le taux de décès toute cause à J42, n'était pas différent entre les 2 groupes (2.3% vs 2.6%), de même que le taux d'hystérectomie (3,6 vs 3,5 %) et (bien évidemment) le critère de jugement composite (5,3 vs 5,5 %). Mais les auteurs pointent le risque de décès par hémorragie chez les femmes ayant reçu l'acide tranéxamique dans les 3 heures suivant l'accouchement, qui est significativement plus bas dans le groupe traité (1,2 % vs 1,7 %) (RR 0.69 [0.52-0.91]) alors qu'il n'est pas significativement réduit lorsque le délai d'injection n'est pas pris en compte (1,5 % vs 1,9 %) (RR 0,81 [0.65-1] et qu'il est identique au placebo si l'injection est réalisée plus de 3 heures après l'accouchement (6.3% vs 6.3%). Les auteurs concluent, que l'incidence des événements indésirables était similaire dans les 2 groupes, ce qui pourrait rassurer sur le risque d'insuffisance rénale attribué à l'acide tranéxamique (cf ci-dessous). Mais la taille de l'effectif (insuffisante pour mettre en évidence ce risque) et les modalités d'administration (2 g maximum et non les 4 g à partir desquels semble survenir la toxicité rénale) ne permettent pas d'être rassuré. Le taux d'AVC (0.08% vs 0.06%) et d'insuffisance rénale (1.3% vs 1.2%) est légèrement plus élevé dans le groupe traité mais seule une étude de plus grande taille pourrait le confirmer, car

la comparaison réalisée par les auteurs ne peut être interprétée en raison du manque de puissance. On est donc étonné que cet article, qui pose plusieurs problèmes méthodologiques, soit publié dans une grande revue et qu'il ait autant été repris dans la presse. Enfin, l'effet bénéfique sur le risque de décès lié à l'hémorragie n'a été démontré que si l'acide tranéxamique est donné moins de 3 heures après l'accouchement, et pas s'il est administré avec un délai supérieur.

- la nécrose rénale corticale : un risque à prendre en compte! (avec l'aimable autorisation du CRPV de Nancy)

L'article de Frimat *et al*, 2016, identifie 18 cas de nécroses corticales survenues en France sur la période 2009-2013 lors de la prise en charge d'hémorragies du post-partum. La dose cumulée d'acide tranéxamique variait en fonction des patientes, de 2 à 11 g. Les grades d'insuffisance rénale chronique variaient du grade 2 au grade d'insuffisance rénale terminale (pour 7 d'entre-elles). Aucune des patientes n'avait retrouvé une fonction rénale normale lors de la dernière consultation. Le mécanisme physiologique de cette atteinte rénale n'est pas connu à ce jour et cet effet indésirable n'est pas encore mentionné dans les résumés des caractéristiques du produit des substances à base d'acide tranéxamique.... A noter que les nouvelles recommandations du collège français des gynécologues et obstétriciens restent prudentes quant à l'utilisation de l'acide tranéxamique. Elles indiquent, en particulier, de ne pas dépasser l'administration d'une dose d'1 g, renouvelée une fois si inefficace. Ainsi, compte tenu de son extrême gravité, il convient de prendre en considération le risque de nécrose rénale corticale avec l'acide tranéxamique dans le cadre du post-partum et possiblement dans d'autres contextes.

- le risque convulsif : aussi chez l'enfant

Une publication récente confirme le risque de convulsions lors de l'utilisation d'acide tranéxamique en pédiatrie. Cette étude japonaise avait pour objectif d'évaluer le risque de complications de l'acide tranéxamique en chirurgie cardiaque pédiatrique. L'étude de type cohorte rétrospective a inclus 3 739 paires d'enfants ayant subi une chirurgie cardiaque pédiatrique avec ou sans acide tranéxamique et a comparé la survenue d'évènements indésirables. Chez les enfants ayant reçu de l'acide tranéxamique, le risque de convulsions est de 1,4 [1-1,9]. En revanche, le risque d'accident thromboembolique et d'insuffisance rénale est similaire. Cette étude peut également être largement discutée en raison de sa méthodologie rétrospective et de l'appariement sur le score de propension, ce qui rend ses conclusions fragiles. Mais elle tend à confirmer le risque convulsivant de l'acide tranéxamique chez l'enfant, risque déjà connu chez l'adulte.

Lancet 2017;389:2105-16

Am J Kidney Dis 2016;68(1):50-7.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;198:12-21.

J Cardiothor Vascr Anesth 2017;31:549-553

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

Effets délétères de la quinine dans les crampes idiopathiques

La quinine est utilisée depuis les années 30 dans le traitement idiopathique des crampes mais elle est également présente dans de nombreuses boissons (bitter lemon, tonics...). En France, plusieurs spécialités à base de quinine sont commercialisées dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles (Hexaquine®, Okimus®, Quinine vitamine C®, ...). En 2012, une enquête de pharmacovigilance avait conclu à un risque d'effet indésirable immunoallergique (pancytopenie, thrombopénie, choc anaphylactique, hépatite) ou à type de cinchonisme (acouphènes et baisse aiguë de l'acuité auditive, vertiges, céphalées, nausées, troubles de vision, voire anémie hémolytique) et ce, même à posologie usuelle. Lors de la réévaluation du bénéfice/risque conduite par l'ANSM, la conclusion avait été « l'existence d'une efficacité dans la diminution du nombre de crampes même si cet effet n'est pas précisément quantifiable et s'il ne repose que sur des données bibliographiques ». Ceci avait conduit à limiter les indications de la quinine au « traitement de la crampe idiopathique nocturne après échec des mesures non pharmacologiques pour une durée inférieure à 4 semaines ».

Une étude récente coordonnée par une équipe française alerte à nouveau sur le risque d'effet indésirable de ce médicament. Les auteurs ont identifié dans une base de données de remboursement anglaise tous les patients ayant eu une prescription de quinine. Ils ont été appariés à 30 témoins non exposés et stratifiés sur le sexe et l'âge. Ainsi, 175 195 patients d'âge médian 70 ans dont 58 % étaient des femmes ont été suivis pour une durée médiane de 5,7 ans parmi lesquels 44 699 avaient eu une prescription de quinine et 130 496 ont été considérés comme témoin. La mortalité toute cause a été estimée à 4,2 pour 100 personnes/année chez les patients exposés à la quinine vs 3,2 pour 100 personnes/année chez les non exposés, soit un risque multiplié par 1.24 [1.21-1.27]. Le risque de décès était plus élevé chez les moins de 50 ans (risque relatif 3.06 [2.5-3.7]) que la prescription ait été faite pour des crampes nocturnes ou pour un syndrome des jambes sans repos. Il existait un effet dose-dépendant, le risque étant estimé à 1.25 pour 200 à 299 mg/j, à 1.83 pour 300 à 399 mg/j et à 2.24 pour 400 mg/j ou plus. Les résultats de cette étude sont difficiles à prendre en compte, car les patients traités avaient un profil différents des autres (plus souvent hypertendus, plus souvent diabétiques, plus souvent coronariens,...) et on ne connaît pas les causes de décès, or les crampes peuvent être le symptôme d'une autre pathologie. Mais elle a au moins une vertu, celle de rappeler que la quinine, chimiquement proche de la quinidine (source de troubles du rythme cardiaque), n'est pas anodine et que son utilisation doit être limitée, à faible posologie et pour une courte durée.

JAMA 2017;317(18):1907-1909

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

C'est le triste constat de cette étude américaine qui, malheureusement, vaut également pour les médicaments commercialisés en Europe. Ces auteurs ont analysé pour chacun des 222 nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2001 et 2010 toutes les mesures de sécurité prises après leur AMM : retrait du marché pour problème de sécurité, communication sur la sécurité ou ajout d'une mise en garde. Les auteurs ont ainsi comptabilisé 123 actions de sécurité portant sur 71 des 222 nouveaux médicaments autorisés (soit 32 %). Il s'agissait de 3 retraits du marché (valdecocix, tégasérod, éfalizumab), de 61 ajouts d'une mise en garde dans le RCP (black box) et de 59 communications sur la sécurité du médicament. Ces actions sont survenues avec un délai médian de 4,2 ans après l'AMM. Après analyse multivariée, il est intéressant de noter que les médicaments biologiques avaient un risque d'évènement de sécurité presque doublé (29.7 % vs 36.1 %) par rapport aux autres médicaments dits « classiques » avec un risque relatif 1.93 [1.06-3.52]. L'analyse par classe thérapeutique indique que le risque d'action de sécurité dans les 10 ans est 4 fois supérieur pour les médicaments utilisés en psychiatrie. Les auteurs concluent, à notre grand plaisir, que la fréquence élevée d'évènement de sécurité en post AMM rend indispensable une surveillance continue de la sécurité des nouveaux médicaments durant tout leur cycle de vie (donc la pharmacovigilance) et que la mise en évidence de médicaments « à risque » (médicaments biologiques, indiqués en psychiatrie,...) justifie une surveillance plus intensive de ces médicaments. La question d'une meilleure évaluation des risques avant l'AMM se pose également.

JAMA 2017;317(18):1854-1863

Invagination intestinale aiguë et vaccin anti rotavirus : on en reparle

Le 1^{er} vaccin anti rotavirus commercialisé aux Etats-Unis en 1998 (Rotashield®) avait été rapidement retiré du marché l'année suivante en raison de la survenue de cas d'invagination intestinale aiguë (IIA). Des études avaient permis d'estimer le risque attribuable au vaccin après la 1^{ère} dose à environ 1 cas pour 10 000 enfants vaccinés de plus de 2 mois. Depuis 2005, 2 nouveaux vaccins anti rotavirus ont été commercialisés pour lesquels il avait d'abord été annoncé l'absence de risque d'invagination intestinale aiguë aux vues des essais cliniques réalisés lors du développement de ces vaccins. Mais depuis, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un risque d'IIA avec ces 2 vaccins, le nombre d'enfants inclus dans les essais cliniques étant insuffisant pour mettre en évidence un risque de base plus faible que Rotashield®, mais non nul. Deux publications récentes apportent des

informations complémentaires. La 1^{ère} est une méta-analyse de l'ensemble des études de cohorte et des études cas témoin sur le risque d'IIA avec les 2 vaccins anti rotavirus. Elle prend en compte 6 études de cohorte totalisant plus de 4 506 000 enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin anti rotavirus et 5 études cas témoin ayant inclus 9 643 enfants. Les études de cohorte permettent d'estimer qu'il existe un triplement du risque d'IIA dans les 7 jours suivant la 1^{ère} dose du vaccin (risque multiplié par 3,71 [1.08-12.7]) et les études cas témoin concluent que le risque d'invagination intestinale dans la semaine suivant la 1^{ère} dose est multiplié par 8,45 [4.08-17.50] par rapport à l'absence de vaccin. Cette étude confirme également que le risque diminue après la 2^{ème} et la 3^{ème} dose, ce qui est logiquement attendu de par le mécanisme de survenue de ces invaginations intestinales, l'enfant s'étant immunisé, la réplication virale source d'adénolymphite est moindre lors des doses suivantes. L'auteur de cette méta-analyse conclut que ce risque doit être mis en balance avec les bénéfices attendus de cette vaccination en fonction du risque de complication des gastroentérites à rotavirus et de la possibilité de dépister et de prendre en charge une invagination intestinale aiguë.

La seconde publication, allemande, est plus intéressante car elle a cherché à estimer à partir des études de cohorte et des études cas témoin, le risque attribuable d'invagination lié à la vaccination en prenant en compte l'incidence spontanée des invaginations intestinales aiguës en Allemagne. Cette incidence est de 19,2 cas pour 100 000 enfants chez les moins de 3 mois et 61,4 cas pour 100 000 enfants chez les 3 mois et plus. Les auteurs évaluent le risque attribuable d'invagination dû à la vaccination anti rotavirus à 1,7 cas pour 100 000 enfants vaccinés chez les moins de 3 mois après la 1^{ère} dose et à 5,6 cas supplémentaires pour 100 000 enfants vaccinés chez les 3 mois et plus. Ainsi chez les moins de 3 mois, 1 à 3 cas supplémentaires d'invagination seraient attendus tous les 100 000 enfants vaccinés alors que chez les 3 mois et plus, 4 à 8 cas supplémentaires d'invagination induites par le vaccin seraient attendus tous les 100 000 enfants vaccinés. L'interprétation des chiffres donnée par l'auteur est intéressante : sans vaccination 1 enfant sur 5 208 fait une IIA, avec la vaccination 1 enfant sur 4 785 fait une IIA, ce qui semble peu différent. Mais, le risque spontané d'IIA étant d'autant plus faible que l'enfant est jeune, on aurait aimé que pour l'estimation du risque attribuable le niveau de risque d'IIA lié au vaccin soit pris en compte en fonction de l'âge de la vaccination. Les auteurs concluent qu'il est important de dépister cette complication et que, si la décision de vacciner est prise, il est nécessaire de le faire entre 6 et 12 semaines, le risque d'invagination induite semblant plus faible à cet âge, ce qui reste néanmoins à démontrer.

Dtsch Arztebl Int 2017;114:255-62

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

En dehors des effets connus du distilbène (œstrogène de synthèse) chez les filles de femmes traitées pendant leur grossesse à type de

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

PLoS one 12(4):e0174783

Cotrimoxazole : surveiller la kaliémie

L'association triméthopime et sulfaméthoxazole (Bactrim®) est un antibiotique largement utilisé avec lequel des hyperkaliémies sont fréquemment rapportées. Cet effet épargneur de potassium s'expliquerait par une inhibition du canal sodique identique à celle observée avec l'amiloride. En effet, l'amiloride agit au niveau du tube contourné distal du néphron au niveau des échanges sodium-potassium, en augmentant l'excrétion ionique du sodium et en diminuant l'excrétion du potassium et de l'hydrogène. Afin de confirmer les effets cliniques du cotrimoxazole sur la kaliémie, ces auteurs ont profité d'un essai clinique évaluant ses effets vs placebo dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique pour surveiller la kaliémie des patients inclus à 6 semaines puis 6, 9 et 12 mois de traitement par cotrimoxazole. Les 87 patients traités par cotrimoxazole avaient une moyenne d'âge de 72 ans, 33 % étaient des femmes, 22 % étaient hypertendus. Le groupe traité par placebo comprenait 83 patients d'âge moyen 71 ans, dont 24 % étaient des femmes et 26 % étaient hypertendus. La kaliémie au début de l'étude était similaire dans les 2 groupes (4,24 vs 4,25 mmol/l), de même que la créatininémie (88,9 vs 89 µmol/l). Après 6 semaines de traitement, la kaliémie moyenne chez les patients traités était significativement plus élevée que chez ceux ayant reçu le placebo (4,46 ± 0,41 vs 4.24 ± 0.40 mmol/l). Quelle que soit la période, le risque d'avoir une kaliémie > 5 mmol/l était majoré de 59% [0.9-2.80] (29 % vs 18 %) chez les patients traités et 5 patients (5,7 %) du groupe cotrimoxazole ont eu une kaliémie supérieure à 5,5 (vs 1,2 % de ceux traités par placebo). Dans le groupe cotrimoxazole, 11 % des patients ont développé une altération de la fonction rénale vs 3,5 % des patients du groupe placebo. Les auteurs ont donc mis en évidence une élévation de la kaliémie après 6 semaines de

traitement par cotrimoxazole et ce, même chez les patients ne prenant ni inhibiteur d'enzyme de conversion, ni inhibiteur de l'angiotensine, ni diurétique épargneur de potassium. Le cotrimoxazole ne peut probablement pas, à lui seul, entraîner une hyperkaliémie majeure, mais chez les patients ayant d'autres facteurs de risque (altération

de la fonction rénale) ou prenant un médicament favorisant l'hyperkaliémie (inhibiteurs du système rénine angiotensine, spironolactone, antagonistes béta,...) la kaliémie doit probablement être surveillée de près !

Br J Clin Pharmacol 2017;83:1808-1814

Synthèse

AP Jonville-Bera

PRES syndrome : pensez à l'étiologie médicamenteuse

Le PRES ou encéphalopathie postérieure réversible est une pathologie neurologique grave qui s'installe plus ou moins rapidement. Elle débute fréquemment par des céphalées suivies de troubles de conscience plus ou moins profonds (quelquefois associés à des troubles visuels) puis des convulsions. Elle est presque toujours contemporaine d'une hypertension artérielle (en général non préexistante) ou une crise hypertensive précède parfois les troubles neurologiques d'un ou deux jours. Une insuffisance rénale aiguë est quelques fois présente. Le diagnostic se fait par une imagerie par résonance magnétique qui est en faveur d'un œdème prédominant dans la substance blanche et dans les régions postérieures des hémisphères cérébraux surtout en région pariéto-occipitale. Ce tableau clinique souvent frustrant existe chez l'adulte et chez l'enfant et peut survenir en dehors de toute prise médicamenteuse en cas de pré-éclampsie, d'insuffisance rénale chronique ou de certaines maladies auto-immunes.

Un médicament est souvent en cause et sa recherche doit être systématique devant une confusion contemporaine d'une hypertension artérielle. La physiopathologie n'est pas connue, certains expliquent l'œdème et les lésions cérébrales par une hypoperfusion par perte de l'autorégulation de la perfusion intracérébrale et d'autres par une hypoperfusion secondaire à une vasoconstriction cérébrale.

La plupart des médicaments inducteurs de PRES syndrome sont faciles à mémoriser, pour peu que l'on ait quelques notions de pharmacologie, car ils ont tous des effets vasculaires dus à leur mécanisme d'action propre ou à leurs effets latéraux : cela peut être un effet vasoconstricteur direct, une rétention hydrosodée, une toxicité directe sur l'endothélium des vaisseaux, une fuite capillaire, Un grand nombre de PRES syndrome sont donc rapportés avec les médicaments anti VEGF (bévacizumab, aflibercept, sunitinib, ...). Leurs effets vasculaires expliquent aussi le nombre élevé de cas rapportés avec la ciclosporine, le tacrolimus ou le sirolimus et le bortézomib. Parmi les médicaments vasoconstricteurs directs figurent la cocaïne, l'éphédrine, la naphazoline, la desmopressine, la caféine IV, la venlafaxine (IRS à effet noradrénergique). Les corticoïdes, l'érythropoïétine, et plus rarement les AINS sont également en cause car ils majorent la volémie. Des cas sont également rapportés avec d'autres anticancéreux ayant des mécanismes d'action différents comme le cisplatine, l'oxaliplatine, le carboplatine, la gemcitabine, la cytarabine, le méthotrexate, la vincristine ou l'irinotecan, mais également avec des médicaments ayant d'autres cibles comme les interférons, les sérums anti-lymphocytaires, le rituximab et l'infliximab.

L'évolution est en général favorable lorsqu'on arrête le médicament en cause et que la crise hypertensive est prise en charge, le traitement étant purement symptomatique. Des séquelles neurologiques sont possibles. Il faut donc penser à évoquer un PRES syndrome devant des céphalées inexpliquées associées à une confusion avant que le tableau ne soit installé, en particulier si le patient prend un médicament ayant des effets vasculaires et qu'il existe une modification de la pression artérielle ou une insuffisance rénale.

Lancet Neurol 2015;14:914-25

Mayo Clin Proc 2010;85(5):427-32

Am J Med Sci 2015;349(3):244

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

F. Beau-Salinas, C. Lengellé

ANSM - Avril 2017

Préparation injectable de kétamine : Inscription sur la liste des stupéfiants.

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

Depuis plusieurs années, le potentiel d'abus et de dépendance est connu et un trafic international a été mis en évidence. Le dernier bilan d'addictovigilance a montré une augmentation du nombre de cas d'abus (avec un risque de convulsions,

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

L'ANSM informe de la décision du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé d'inscrire les

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

Toctino® (alitrétinoïne) : Prescription initiale restreinte aux dermatologues

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

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

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

Bendamustine (Levact® et générique) : Risque infectieux et augmentation de mortalité dans des études récentes

La bendamustine est indiquée en traitement de 1ère ligne (lorsque les traitements habituels ne peuvent être utilisés) de certaines formes de leucémie lymphoïde chronique et de myélome multiple, ainsi qu'en monothérapie du lymphome non hodgkinien (LNH) indolent après progression pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement par rituximab seul ou en association.

Une augmentation de mortalité a été observée au cours d'études cliniques récentes avec la bendamustine en association hors AMM ou dans des indications hors AMM. Les toxicités fatales étaient essentiellement infectieuses mais des

événements cardiaques, neurologiques et respiratoires fatals ont également été rapportés.

De plus, une analyse récente des données de tolérance après la commercialisation a mis en évidence une augmentation de la fréquence des infections opportunistes par rapport aux données précédemment disponibles, pouvant être liée à une lymphopénie et un faible taux de lymphocytes CD4+, en particulier en cas d'association au rituximab.

En accord avec l'ANSM, les laboratoires Astellas Pharma GmbH et Accord Healthcare, informent de cette augmentation de mortalité et rappellent qu'avec la bendamustine sont observées : - Des infections graves et fatales, y compris bactériennes (septicémie, pneumonie), opportunistes (telles que *Pneumocystis jirovecii*) et virales (virus varicelle-zona et cytomégalovirus) ; - Une réactivation de l'hépatite B chez des porteurs chroniques, certains cas ayant évolué vers une insuffisance hépatique aiguë parfois fatale ; - Une lymphopénie prolongée (< 600/mm³) et un faible taux de lymphocytes T CD4+ (< 200/mm³) qui peuvent persister au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement notamment lorsque la bendamustine est associée au rituximab.

ANSM - Mai 2017

Cotellic® (cobimetinib) : Risque d'hémorragie sévère et de rhabdomyolyse

Le cobimetinib, est indiqué en association au vémurafénib, pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Les effets indésirables hémorragiques, et musculaires (élévation des CPK et rhabdomyolyse) sont connus.

Des données récentes ont permis d'identifier de nouveaux cas d'hémorragies sévères (intracrâniennes et du tractus gastro-intestinal) chez des patients porteurs de métastases du SNC, d'affections gastro-intestinales pré-existantes, ou traités par des médicaments majorant le risque hémorragique (antiagrégants, anticoagulants), avec une incidence d'environ 1/100 patients. De nouveaux cas de rhabdomyolyse sont également rapportés.

Dorénavant et de façon à limiter les risques, il est important : - D'utiliser le cobimetinib avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de saignement tels que métastases cérébrales, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ; - De mesurer les taux plasmatiques de CPK et créatinine avant le début du traitement, puis mensuellement ou selon le contexte clinique ; - De rechercher les signes ou symptômes évocateurs d'une rhabdomyolyse en cas d'élévation des CPK sériques ; - D'interrompre le cobimetinib (poursuite du vémurafénib est possible) en cas d'événements hémorragiques de grade 3 ou 4, de rhabdomyolyse, d'élévation symptomatique et/ou de grade 4 des CPK. Il ne pourra être repris qu'après évaluation clinique en cas d'hémorragie de grade 3, et sous étroite surveillance à posologie réduite (de 20 mg) après diminution des CPK (amélioration d'au moins 1 grade) dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement ; - De ne pas reprendre le traitement par cobimetinib : - En cas d'hémorragie de grade 4 ou

d'hémorragie intracérébrale ; En l'absence d'amélioration des CPK et/ou de la rhabdomyolyse 4 semaines après l'arrêt du traitement ; - D'informer les patients des risques associés au traitement.

Mitomycine C (Amétycine®) : Hypertension artérielle pulmonaire et maladie veino-occlusive pulmonaire

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

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

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

ANSM - Juin 2017

Amphotéricine B injectable : Risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations, Abelcet®, AmBisome® et Fungizone®

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

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

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

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

Mode d'administration : perfusion IV rapide en 30-60 mn (AmBisome®) ou lente (Abelcet® 2,5 mg/kg/heure ; Fungizone® 2 à 6 heures).

Reconstitution : Fugizone® et AmBisome® : eau PPI uniquement et Abelcet® : pas de reconstitution

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

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

Dépocyt® 50 mg (cytarabine à libération prolongée) : Rupture de stock et recommandations pour l'utilisation des alternatives thérapeutiques

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

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

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

Il est donc nécessaire, afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses, que les médecins et pharmaciens modifient les protocoles de prescription et d'administration après avoir : - vérifié que les alternatives thérapeutiques disposent d'une AMM pour la voie intrathécale ; - privilégié les présentations contenant les plus faibles quantités de substance active ; - adapté les posologies et les modalités de reconstitution du produit selon le Résumé des Caractéristiques Produit, et la fréquence d'administration.

Trobalt® (rétigabine) : Arrêt définitif de commercialisation en juin 2017

Trobalt® est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les épileptiques âgés de 18 ans et plus lorsque les autres associations médicamenteuses se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

Le laboratoire GSK, en accord avec l'ANSM, rappelle l'arrêt de commercialisation à venir de Trobalt® en raison d'une utilisation très limitée et l'indisponibilité du médicament à partir du 30/06/2017. Les stocks restant disponibles feront l'objet d'un rappel.

Par conséquent : - Aucun nouveau patient ne doit être mis sous traitement par Trobalt® dès à présent ;

- Tous les patients traités par Trobalt® devront avoir arrêtés ce traitement d'ici la fin du mois de juin 2017, après diminution progressive de la posologie sur une période d'au moins 3 semaines. L'alternative médicamenteuse est à mettre en place rapidement selon l'évaluation du prescripteur.

**Haldol® 2 mg/ml, solution buvable (halopéridol) :
Nouvelle seringue doseuse graduée en mg.
Attention au risque d'erreur médicamenteuse.**

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

Le laboratoire Janssen-Cilag, en accord avec l'ANSM, informe de cette mise à disposition et attire l'attention sur l'importance de : - Réaliser les prescriptions en milligramme (mg) ; - Noter que 10 gouttes de solution buvable contiennent 1 milligramme d'halopéridol.

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

Fluindione (Préviscan®) : Risque d'effets indésirables immunoallergiques

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

Il s'agit en particulier : de néphropathies tubulo-interstitielles (isolées ou associées à d'autres manifestations allergiques), d'évolution favorable sous corticothérapie si l'arrêt de la fluindione est précoce, mais avec des séquelles dans 43 % des cas (IRC ou aggravation d'une IR préexistante) si la fluindione est stoppée avec retard ; de toxidermies sévères à type de DRESS syndrome ou de PEAG ; de neutropénies sévères, de vascularites et d'hépatites. Il n'a pas été observé de réaction croisée entre fluindione et dérivé coumarinique.

Ainsi, chez les patients traités depuis moins de 6 mois par fluindione il est important : de surveiller régulièrement, les 6 premiers mois, la fonction rénale ; de surveiller l'apparition de tout signe évocateur d'EI immunoallergique cutané, hépatique, hématologique ; d'évoquer systématiquement le rôle éventuel de la fluindione en cas d'atteinte hépatique ou rénale, de neutropénie brutale ou de manifestation cutanée. Et d'arrêter rapidement et définitivement la fluindione en cas d'effet indésirable immunoallergique, d'envisager sa substitution par un autre anticoagulant (notamment un coumarinique) et de débuter une corticothérapie dans les meilleurs délais. Si la fluindione a été temporairement arrêtée puis reprise, la surveillance clinique et biologique doit être réalisée comme si le traitement venait d'être débuté.

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

Kétamine : Risque d'atteinte hépatique grave en utilisation prolongée et/ou à doses élevées

La kétamine est indiquée en anesthésie, seule ou en association. Selon des recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS (ex ANSM) en 2010, elle peut être également utilisée en cas de douleurs rebelles en situation palliative avancée (1).

Dix cas d'hépatite grave dont 4 ayant conduit à une transplantation hépatique ont été déclarés depuis 2014. Il s'agit d'atteintes cholestatiques de type cholangite susceptibles d'être liées à l'administration répétée et/ou prolongée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) et à posologie élevée de kétamine, dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) hors soins palliatifs et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés.

L'ANSM : - informe de la survenue de cas d'hépatite grave ; - rappelle les indications et recommandations d'utilisation de la kétamine. Le respect des posologies préconisées et la surveillance rapprochée du bilan hépatique dans ces utilisations sont indispensables.

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

Keppra® solution buvable et génériques (levetiracétam) : Surdosages secondaires à des erreurs d'utilisation des seringues doseuses

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

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

Il est donc nécessaire que : - les médecins prescrivent toujours la dose en mg avec l'équivalence en mL, en fonction de l'âge, et indiquent la présentation recommandée contenant la seringue doseuse appropriée ; - les pharmaciens délivrent la présentation appropriée à l'âge du patient, contenant la seringue doseuse appropriée.

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

- les médecins et pharmaciens conseillent, à chaque prescription, le patient ou la personne administrant le traitement sur la manière de prélever la dose prescrite, et leur rappellent d'utiliser uniquement la seringue doseuse contenue dans la boîte, et de la jeter lorsque le flacon est vide.

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

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

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

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

L'ANSM rappelle qu'il est important, avant toute prescription de soluté glucosé, de respecter les mises en garde concernant : - Les risques d'hyponatrémie potentiellement fatale, mais aussi d'hyperglycémie et d'hypokaliémie ; - La population pédiatrique ; - La population gériatrique, notamment en cas de maladies cardiaques, rénales ou hépatiques ; - Les modalités d'administration (vitesse et volume de perfusion) ; - Le risque d'extravasation ; - Le risque de syndrome de renutrition chez les patients sévèrement dénutris.

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

Potassium par voie injectable : Erreurs médicamenteuses évitables

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

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

Depuis 2005, des erreurs d'administration par voie intraveineuse directe sans dilution des ampoules concentrées de KCl ont été rapportées. Ces dernières ont entraîné des effets indésirables graves d'évolution parfois fatale, tels que hyperkaliémie, troubles électriques cardiaques (fibrillation

ventriculaire, arrêt cardiaque), nécrose cutanée au site d'injection.

Suite à ces erreurs, des mesures de réduction des risques ont été mises en place entre 2009 et 2011 (modification de l'étiquetage, modification de l'information de l'AMM, communications). Malgré ces mesures, l'ANSM a encore régulièrement connaissance de cas d'erreurs médicamenteuses.

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

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

Aux personnels soignants : - Lire toutes les mentions de l'étiquetage, et préparer la perfusion sans interruption de tâche ; - Toujours diluer les solutions hypertoniques (concentration maximale de 4 g/L de KCl soit 53,6 mmol/L de potassium chez l'adulte) ou utiliser une poche pré-diluée ; - Étiqueter la préparation avec la mention de la quantité de KCl et du volume total ; - Perfuser en IV lente ; - Surveiller les paramètres cliniques et biologiques lors de la perfusion ; - Ne pas administrer en IV directe et ne jamais administrer par voie sous cutanée ou intramusculaire.

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

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

Pour rappel, les erreurs lors de l'administration de KCl injectable font partie de la liste des 12 «événements qui devraient ne jamais arriver ou Never Events», et doivent s'inscrire dans les priorités de prévention des établissements de santé.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR

correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur.

Les avis de la CT doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". Ils sont souvent suivis

d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 04/04/2017 et le 29/06/2017 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR III : amélioration modérée

Extensions d'indication :

- **Emend®** (aprépitant) : est maintenant indiqué pour la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes sans cisplatine chez les adultes.
- **Halaven®** (éribuline) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique.
- **Keytruda®** (pembrolizumab) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) \geq 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Ibrance®** (palbociclib) : pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et HER2 négatif, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ; ou avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

Extensions d'indication :

- **Adcetris®** (brentuximab vedotin) : est maintenant indiqué pour traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches.
- **Keytruda®** (pembrolizumab) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda.
- **Xalkori®** (crizotinib) : est maintenant indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules anaplastique lymphoma kinase (ALK) positif et avancé.
- **Zinforo®** (ceftaroline) : est maintenant indiqué chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Akynzeo®** (nétupitant + palonosétron) : pour la prévention chez l'adulte des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine.
- **Albumine Humaine Iodée (125I) Cis Bio International, Seralb-125** (albumine humaine iodée (125I)) : produit radiopharmaceutique à visée diagnostique, pour la mesure du volume plasmatique et la détermination du taux de renouvellement de l'albumine plasmatique.
- **Descovy®** (emtricitabine/tenofovir alafénamide) : pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, en associations avec d'autres antirétroviraux.
- **lasotoc®** (gallium (68Ga) édotrétotide) : analogue de l'hormone peptidique, la somatostatine, marqué au gallium-68 pour usage diagnostique uniquement. Utilisation en tomographie par émission de positons pour la détection d'une tumeur neuroendocrine primitive inconnue, la caractérisation d'une masse bronchique comme tumeur neuroendocrine, la caractérisation, stadification initiale, détection en cas de récurrence biologique et restadification des tumeurs neuroendocrines de l'intestin antérieur, y compris du thymus ou des bronches, et en complément de l'imagerie morphologique pour l'évaluation préthérapeutique d'un méningiome.
- **Intuniv®** (guanfacine) : antihypertenseur central, agissant par stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques (en particulier les récepteurs α_2A) indiqué pour le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, ou n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.
- **Ocaliva®** (acide obéticholique) : est indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive ») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.
- **Onivyde®** (chlorhydrate d'irinotécan trihydrate liposomal pégylé) : irinotécan encapsulé dans un nanoliposome, est indiqué, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), pour le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.
- **Parsabiv®** (ételcalcétide) : est indiqué pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.
- **Rekovel®** (follitropine delta) : est indiqué chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation tel que la fécondation in vitro (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, pour la

stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples.

Extensions d'indication :

- **Ezetrol®** (ézétimibe) : est maintenant indiqué pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu, en complément d'un traitement en cours par simvastatine.
- **Novorapid®** (insuline asparte) : est maintenant indiqué chez l'enfant à partir d'un an pour le traitement du diabète.
- **Opdivo®** (nivolumab) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

SMR faible

Extension d'indication :

- **Lyrica®** (prégabaline) : pour le traitement du trouble anxieux généralisé de l'adulte.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Akynzeo®** (nétipitant + palonosétron) : chez l'adulte pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.
- **Debridat®** (trimébutine) : ad orénavant un SMR insuffisant chez l'enfant de moins de 2 ans dans les indications de l'AMM (traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires ; et des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux).
- **Dacarbazine (Deticene®, Dacarbazine Lipomed®, Dacarbazine Medac®)** : le SMR est dorénavant insuffisant en première ligne de traitement du mélanome de stade avancé.
- **Deticene®** (dacarbazine) : le SMR est dorénavant insuffisant pour le traitement du lymphome non hodgkinien.
- **Ezetrol®** (ézétimibe) : a un SMR insuffisant chez les patients non prétraités par simvastatine, pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu.
- **Femadexil®** (chlorure de benzalkonium) : est indiqué en contraception locale. Cette méthode diminue le risque de grossesse sans le supprimer totalement.
- **Ibrance®** (palbociclib) : a un SMR insuffisant pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH positifs et HER2 négatif, chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- **Palexia®** (tapentadol) : a un SMR insuffisant pour le traitement des douleurs chroniques sévères de

l'adulte, non cancéreuses, non neuropathiques, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

- **Praluent®** (alirocumab) : a un SMR insuffisant pour toutes les indications qui ne sont pas le traitement de patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse en association à un traitement hypolipémiant optimisé.
- **Tamiflu®** (oseltamivir) : a un SMR insuffisant pour le traitement de la grippe des nouveau-nés à terme jusqu'à l'âge de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
- **Trulicity®** (dulaglutide) : a un SMR insuffisant en association avec un sulfamide hypoglycémiant.
- **Xultophy®** (insuline degludec/liraglutide) : a un SMR insuffisant pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte afin améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- **Zinforo®** (ceftaroline) : a un SMR insuffisant pour le traitement des pneumonies communautaires chez l'enfant à partir de l'âge de 2 mois.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Dacarbazine (Deticene®, Dacarbazine Lipomed®, Dacarbazine Medac®)** : suite à la réévaluation, le SMR devient modéré pour le traitement de recours du mélanome de stade avancé, après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.
- **Imbruvica®** (ibrutinib) : suite à la réévaluation, son ASMR devient modérée (alors qu'elle était mineure) pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
- **Increlex®** (mécasermine) : son ASMR devient mineure (IV), suite à la réévaluation, pour le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1.
- **Praluent®** (alirocumab) : a dorénavant un SMR important et une ASMR mineure (IV), en association, à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.
- **Zydelig®** (idelalisib) : a dorénavant une ASMR V, en association avec le rituximab, pour le traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.

INTERVIEW

Pharmacovigilance : "La France ne s'est pas donnée les moyens d'avancer"

Interview du Pr Bernard Bégaud, réalisée par Audrey Vaugrente, publiée le 10.06.2017 dans « Pourquoi Docteur : comprendre pour Agir » (publié avec l'aimable autorisation du Pr B Bégaud)

« Les chiffres peuvent paraître alarmants. Chaque année, 18 000 décès et 140 000 hospitalisations sont liés aux effets indésirables médicamenteux. En réalité, nombre de complications sont évitées grâce au système de pharmacovigilance. Voilà plus de 40 ans qu'il surveille les effets secondaires, et alerte les autorités sanitaires des risques. Créé en 1976, il s'organise autour de 31 centres régionaux (CRPV), dont les rapports sont rassemblés au sein de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Depuis sa mise en œuvre, le système a été renforcé progressivement. Des plans de gestion des risques ont fait leur apparition, et les patients peuvent désormais émettre eux-mêmes une déclaration. Mais les crises sanitaires récentes ont jeté le doute sur la pharmacovigilance française. Un chiffre est régulièrement cité : seulement 5 à 6 % des effets indésirables sont signalés aux autorités compétentes. Ces incidents seraient donc sous-déclarés. Ce n'est pas l'avis du Pr Bernard Bégaud, professeur de pharmacologie à l'université de Bordeaux (Gironde), fervent défenseur de ce système de surveillance.

Ce sous-signallement est-il le signe d'une faiblesse ?

Pr Bernard Bégaud : Dire que seule une petite partie des cas est remontée n'a pas de sens. Le système n'a pas été conçu pour tout signaler. La notification spontanée a une fonction d'alerte. Il s'agit donc de notifier ce qui n'est pas connu ou ce qui est anormalement grave. Or, cela ne représente qu'une petite quantité des cas. Donc affirmer que le système est défaillant sur la base de ce taux est absurde. Il est hors de question de faire remonter tous les cas d'effets indésirables. Cela correspondrait à un million de cas chaque année. Rapporter la moindre diarrhée, la moindre éruption cutanée est intéressant... mais si l'effet est déjà connu et inscrit sur la notice, cela ne sert qu'à quantifier.

La pharmacovigilance française est-elle toujours un modèle ?

Pr Bernard Bégaud : Au début des années 1980, la France a été exemplaire parce qu'elle a réussi à organiser un réseau décentralisé de centres de pharmacovigilance, qui se situe au contact des praticiens. Aujourd'hui encore, beaucoup d'alertes proviennent des questions qui sont adressées par les professionnels et les patients aux centres, qui ont aussi un rôle de renseignement. Mais il faut toujours aller de l'avant, et les investissements n'ont pas été accordés dans les années 1990. Je parle d'investissements financiers, mais aussi d'effectifs. La France ne s'est pas donnée les moyens d'avancer, d'effectuer des expériences, alors que tout était prêt. Ensuite, l'affaire Mediator a jeté le doute sur le système de pharmacovigilance. Les spécialistes se sont très mal défendus. Au lieu de provoquer une prise de conscience et de renforcer les systèmes, la crise les a plutôt affaiblis. Mais il y a une confusion complète : l'affaire est due à une défaillance de la décision. D'ailleurs, les pays voisins ont été très surpris qu'on remette en cause la pharmacovigilance française à ce moment. C'était presque un modèle à l'étranger.

Comment le système aurait-il dû évoluer ?

Pr Bernard Bégaud : D'autres systèmes auraient dû être mis en place en complément, comme le système de fouille des bases de données, la fouille textuelle sur les réseaux sociaux... C'est d'autant plus dommage que nombre de ces systèmes ont été théorisés en France. Mais ils n'ont pas été adoptés, par frilosité, par manque d'argent... Aujourd'hui, on évolue de nouveau. Actuellement, l'ANSM soutient deux expériences.

Quelles sont les faiblesses du système ?

Pr Bernard Bégaud : Je l'espère et je le pense. J'espère qu'on avance vers une phase plus constructive. Au fond, personne n'a intérêt à tuer ce système, qui fonctionne bien. Son principal défaut, c'était qu'il n'avait pas connu d'évolution vers des nouvelles techniques. Au cours des cinq dernières années, de nombreuses crises ont eu lieu, avec un impact médiatique et politique énorme. Aujourd'hui, une alternance politique a lieu. Il faut en profiter pour revoir la copie, parce qu'on ne peut pas travailler sereinement avec une crise qui éclate tous les deux mois, et ce à tous les niveaux. On a besoin de sérénité pour prévenir les problèmes, mais aussi pour rétablir la confiance avec la population et les professionnels de santé.

Est-ce qu'il faut faire plus de pédagogie ?

Pr Bernard Bégaud : Je le pense. C'est d'ailleurs le seul reproche que je formule à l'égard des experts de la pharmacovigilance, que j'admire par ailleurs. Ils n'ont pas suffisamment expliqué combien de cas sont recueillis chaque année, les milliers de questions auxquelles ils répondent, les alertes qui ont été données... Le public doit comprendre tout ce qui est fait et tout ce qui fonctionne. La pédagogie doit aussi expliquer qu'un médicament n'est pas anodin et qu'il peut toujours entraîner des effets indésirables. On avait d'ailleurs suggéré, dans un rapport ministériel, d'introduire des informations très tôt à ce sujet, dès l'école. »

ISSN : 1777-7267

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

Rédacteurs : C. Lengellé, AP. Jonville-Béra, (CRPV Tours)

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

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Juillet 2017

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

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - 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.