

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

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

Editorial : La Pharmacovigilance Française dans le top 10 Mondial !

Un rapport, de plus, souligne la place de la Pharmacovigilance Française dans le Monde. Dans la synthèse de 2016 de l'OMS relative à son programme international de Pharmacovigilance, la France figure parmi les 10 pays les plus contributifs à VigiBase, Base Mondiale de Pharmacovigilance à laquelle participent plus de 120 pays dans le monde.....

L'essentiel

	Page		Page
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Hydrochlorothiazide et cancer cutané.....	2	ASMR IV :	
Baclofène haute dose et apnée (SAS).....	2	- Nouveaux médicaments : Alecensa®, Cystadrops collyre®,	9
Fermeture du canal artériel in utero : Une seule prise d'AINS suffit	3	Darzalex®, Dinutuximab beta eusa®, Enstilar® mousse cutanée, Maviret®,	
La « mésaventure » au paracétamol	3	Oxervate collyre®, Vosevi®.....	10
Contraceptifs oestro-progestatifs oraux : Préférer 20 µg d'éthinylestradiol	4	- Extensions d'indication : Ilaris®.....	10
SYNTHESE		ASMR V :	
Complication vésicales, biliaires de la kétamine et risque d'abus : quand dose et		- Nouveaux médicaments : Actynox®, Argatroban Accord®, Darzalex®,	
durée changent la donne	4	Dinutuximab beta eusa®, Dopaceptin®, Fluorocholine (18F) 1,5 GBq/mL	
Thrombopathie et antidépresseurs IRS.....	4	Siemens Healthcare®, Gallipharm® générateur de radionucléides, Iceca®,	
INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA		Influvac Tetra®, Kevzara®, Kyleena®, Ninlaro®, Rixathon®, Upravi®,	
Fingolimod (Gilenya®) : Contre-indications chez les patients présentant des		Varuby®, Vaxelis®,.....	10
maladies cardiaques	5	Vaxigriptetra®.....	11
Litak®, Leustatine® (cladribine) : Cas de LEMP	5	- Extensions d'indication : Cinryze®, Clairgy®, Selexid®, Truvada®, Vimpat®.....	11
Dichlorure de radium 223 (Xofigo®) : Décès et fracture.....	6	SMR important :	
Haldol® (halopéridol) et Haldol Decanoas® (décanoate d'halopéridol) :		- Extension d'indication : Tivicay®, Uridoz®	11
Restriction d'indications et nouvelles posologies.....	6	SMR insuffisant :	
Mexilétine AP-HP : Nouvelles contre-indications.....	6	Betmiga®, Ikervis®, Jetrea®, Tivicay®, Upravi®.....	11
Suxaméthonium (Célocurine® et génériques) : Restriction des indications	6	Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique :	
Produits de contraste avec gadolinium	6	Bilincyto®, Depo-Prodasone®, Entyvio®, Hydrocortancyl®, Polygynax®,	
Buccolam® (chlorhydrate de midazolam) : Risque d'inhalation/ingestion du		Prozac®, Tergynan®, Ultibro Breezhaler®, Xultophy®	11
capuchon	7	ACTIVITE DE RECUEIL EN 2017	12
Metformine : Risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale	7		
Nebcine® solution injectable (tobramycine) : Ne pas utiliser par voie inhalée	7		
Esmya® (ulipristal) : Suspension des initiations de traitement et suivi hépatique			
des patientes	7		
Trasylol® (aprotinine) : Restriction d'indication	7		
5-fluorouracile et capécitabine : Dépistage systématique d'un déficit en DPD			
avant le traitement.....	8		
Saccharomyces boulardii (Ultra-Levure®) : Contre-indiqué chez les patients en			
état critique ou immunodéprimés.....	8		
Amoxicilline injectable : Risque de cristallurie	8		
Ocaliva® (acide obéticholique) : Risque d'hépatite en cas de cholangite biliaire			
primitive	9		
Exacyl® (acide tranexamique) IV : Risque d'atteinte rénale en cas de dose > 2 g			
9			
Dichlorure de radium 223 (Xofigo®) : Contre-indiqué en association à			
l'abiraterone et la prednisolone/prednisone.....	9		

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

Edito : suite

Le score d'informativité médian des observations de pharmacovigilance saisies par la France est égal à 0,80 ce qui la place largement devant des pays plus contributifs en quantité comme les Etats Unis. Que révèle ce score d'informativité ? Il souligne tout simplement le colossal travail de recueil, de complétude d'information, d'expertise pharmacologique et médicale du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance, implanté dans les CHU, travail largement illustré par les nombreux travaux publiés tant sur les notifications en provenance des patients que des professionnels de Santé. L'utilisation croissante des études de disproportionnalité (cas-non cas) sur les bases de Pharmacovigilance dans le monde pour détecter des signaux renforce l'importance de ces chiffres et la valeur de ce travail pharmacologique et médical pour mettre en évidence des risques médicamenteux. Que pourrait-on dire ou déduire de la détection d'un signal sur des bases, dont les données n'ont pas eu de validation médicale et pharmacologique ?...pas grand-chose, bien sûr...

Combinant de façon indissociable, quantité & qualité des données, le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance rends ainsi des avis pharmacologiques et médicaux à l'échelon individuel, contribuant au diagnostic de pathologies médicamenteuses, si important pour la prise en charge médicale des malades comme souligné par Jick en 1977 dans le *New England Journal Of Medicine* et si indispensable pour sa valeur d'alerte à l'échelon régional, national et international.

En tant que Centre d'Informations sur le médicament, ce Réseau répond également, depuis toujours et encore plus encore à l'époque de vecteurs et sources multiples via internet et les réseaux sociaux, à un besoin croissant d'informations & de renseignements sur le Médicament (plus de 40 000 par an), informations factuelles, indépendantes, précises et personnalisées, constituant finalement un observatoire unique et sans équivalent sur les questions que les français se posent sur le médicament.

Autant de constats, autant de DEFI à poursuivre et à amplifier dans le contexte sanitaire et sociétal gravitant autour du Médicament. A l'ère du métrique, ce sont autant d'arguments chiffrés à faire connaître, pour faire savoir le savoir-faire des Centre de Pharmacovigilance Français...tout simplement

Joëlle Micallef (Marseille) & Jean-Luc Faillie (Montpellier) & Annie-Pierre Jonville- Bera (Tours)

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

Hydrochlorothiazide et cancer cutané

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique fréquemment prescrit dans l'hypertension artérielle. Son effet photosensibilisant est connu avec en cas de longues durées de traitement un risque potentiel de cancer cutané. Cette équipe a utilisé le registre danois des cancers et a recensé tous les cancers cutanés (en dehors des mélanomes) entre 2004 et 2012. Chaque cas a été comparé à 20 témoins appariés pour l'âge et le sexe. La consommation d'hydrochlorothiazide était calculée sur la période de 1995 à 2012 grâce au registre danois des prescriptions. Les auteurs ont ainsi montré qu'une consommation élevée d'hydrochlorothiazide (au moins 50 g) soit environ 6 ans de traitement cumulé augmentait de 29 % le risque de carcinome basocellulaire et multipliait par 4 le risque de carcinome spinocellulaire. La relation était dose-dépendante pour ces 2 types de cancer. Chez les patients ayant pris une dose cumulée d'au moins 200 g, le risque de carcinome basocellulaire était augmenté de 54 % et celui de carcinome spinocellulaire multiplié par 7,4. Ainsi, la proportion de cancer de la peau attribuable à l'hydrochlorothiazide serait de 6/1000 pour les carcinomes basocellulaires et de 9 % pour les carcinomes spinocellulaires. Les autres antihypertenseurs analysés dans cette étude à savoir des inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, le furosémide et l'indapamide n'étaient pas associés à une augmentation du risque, ni ensemble, ni individuellement. On peut cependant noter que l'absence de donnée relative à l'exposition solaire de

ces patients et à leur phototype empêche toutefois de relier ces effets aux propriétés photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide. Pour les auteurs, ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de ce diurétique mais suggèrent qu'au moment du choix thérapeutique, l'existence d'un antécédent de cancer cutané, le phototype et l'exposition solaire soient pris en compte.

J Am Acad Dermatol 2018;avril:673-81

Baclofène haute dose et apnée (SAS)

Quelques cas isolés de syndrome d'apnée du sommeil (SAS) chez des patients traités par baclofène haute dose dans la prise en charge de l'alcoolodépendance sont déclarés en pharmacovigilance. Une analyse des données mondiales de pharmacovigilance enregistrées dans la base de l'OMS a été réalisée par le CRPV de Grenoble afin de confirmer ce signal. Ont été analysés par une méthode cas/non cas les syndromes d'apnée du sommeil notifiés avec le baclofène. Cinquante cas ont été identifiés, dont une majorité (29) étaient américains, secondaires à l'administration du baclofène en bolus par voie intrathécale pour spasticité chronique. Mais la France figure au 2^{ème} rang avec 16 cas, presque exclusivement rapportés lors de l'utilisation d'une forte dose dans alcoolodépendance. Le signal de pharmacovigilance est 50 fois plus élevé en France qu'aux États-Unis (ROR = 110,97 [62,40—197,33] versus 1,90 [1,32—2,74]). L'analyse par année montre que ce signal émerge en 2014, depuis l'utilisation du baclofène à fortes doses dans le traitement de l'alcoolodépendance. Cette étude confirme l'association SAS et baclofène, en

particulier par voie orale à fortes doses dans l'alcool-dépendance. Cet effet dose dépendant pourrait s'expliquer par l'action centrale du baclofène, responsable d'une dépression respiratoire et/ou d'une augmentation du collapsus des voies aériennes supérieures durant le sommeil.

Eur Resp J. 2018 ;51 :1701855

Fermeture du canal artériel in utero : Une seule prise d'AINS suffit

La fermeture prématurée in utero du canal artériel est un évènement rare, source de complications fœtales et néonatales graves. En dehors des cardiopathies, elle est le plus souvent secondaire à la prise maternelle d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en fin de grossesse. La fermeture du canal artériel a des répercussions sur la circulation pulmonaire et la fonction cardiaque fœtale. Après la naissance, une mauvaise adaptation de la circulation du nouveau-né chez qui persistent des résistances artérielles pulmonaires élevées peut nécessiter une prise en charge lourde. Les auteurs de cette étude ont repris tous les cas de constriction et de fermeture du canal artériel (CA) vus en consultation de cardiologie fœtale entre 1987 et 2013 afin de déterminer les principales étiologies, la présentation échocardiographique et l'évolution périnatale. Ces cardiopédiatres ont ainsi revus 45 cas dont 4 cas de constriction et 45 de fermeture complète du CA. L'âge gestationnel médian au moment de la prise en charge était de 34 semaines de grossesse [27 – 38] et l'âge maternel médian de 29 ans [16 - 43 ans]. L'échocardiographie avait été réalisée pour une cardiomégalie ou une suspicion d'anomalie cardiaque congénitale découverte lors d'une échographie de routine. Pour 8 femmes enceintes, aucun facteur étiologique particulier n'a été identifié, mais pour 29 femmes enceintes, l'anomalie du canal artériel a été reliée à la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Enfin, 8 autres avaient pris un autre médicament, dont certains comme les vasoconstricteurs pouvaient éventuellement expliquer l'anomalie du canal artériel. Une normalisation de l'échocardiographie a été observée chez la moitié des enfants (24/45). Il est intéressant de noter que pour les 29 cas reliés à la prise maternelle d'AINS, il s'agissait d'une prise unique dans 8 cas (27,5 %) et de prises répétées dans 21 cas (75 %). Chez ces 8 enfants, 2 avaient une atteinte sévère au moment de l'échocardiographie. Par ailleurs, 14 mères prenaient encore l'AINS alors que 15 l'avaient arrêté depuis un délai médian de 6,5 jours (délai 1 à 22 jours). Le délai médian entre la 1^{ère} dose d'AINS et l'échocardiographie fœtale était de 7 jours. Les indications des AINS étaient relativement banales : douleur lombaire (6 patientes), hémorroïdes (4 patientes), douleurs utérines (4 patientes), thrombose (3 patientes) et migraine (2 patientes). L'échocardiographie s'est normalisée avant la naissance chez seulement 62 % des enfants (18/29) avec un délai médian de 7 jours (2 à 20 jours). Cette étude permet de rappeler que les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines, qui sont nécessaires pour maintenir l'ouverture du canal artériel in utero, et qu'à partir de la fin du 2^{ème} trimestre la prise d'un AINS peut induire une constriction voire une fermeture du canal artériel. La fermeture du canal

artériel induite par les AINS est certes dose et durée dépendante, mais elle peut néanmoins survenir après une prise unique. Les AINS étant fréquemment utilisés dans la fièvre et la douleur, il est donc indispensable de mettre en garde les femmes enceintes sur les risques d'une automédication.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(4):638-645

La « mésaventure » au paracétamol

Le paracétamol est un médicament parmi les plus utilisés en France sur prescription médicale mais très souvent en automédication. La toxicité hépatique du paracétamol est dose-dépendante, et l'effet nécrotique direct sur les hépatocytes est lié à la formation de composés hautement réactifs issus de son métabolisme par le cytochrome P450 2E1. En cas d'administration d'une dose thérapeutique de paracétamol, plus de 90 % du médicament est conjugué en composé non toxique par sulfo et glycoconjugaison et est éliminé par le rein. La fraction non conjuguée va être métabolisée par différents systèmes enzymatiques principalement le cytochrome P4502E1 conduisant à la formation de métabolites intermédiaires hautement réactifs qui sont habituellement rapidement inactivés par une liaison covalente au glutathion réduit, puis éliminés dans les urines. En cas de surdosage en paracétamol, il y a une production accrue et rapide de ces métabolites réactifs qui dépasse les capacités de conjugaison au glutathion conduisant à la formation de liaison covalente avec les protéines hépatocytaires ainsi qu'à un stress oxydatif. Cependant, des cas d'hépatite sévère sont rapportés avec des posologies inférieures à 10 g/jour en particulier chez des buveurs excessifs. Ainsi, le risque d'hépatotoxicité survient dans 2 situations : une prise aiguë en situation d'intoxication volontaire ou une prise à dose thérapeutique plusieurs jours consécutifs chez certains patients, en particulier le buveur excessif (ou « mésaventure » au paracétamol). Cette entité décrite récemment est définie par une hépatite aiguë survenant lors de la prise de paracétamol à dose thérapeutique dans un contexte de consommation excessive et chronique d'alcool. Ce risque d'atteinte hépatique sévère s'explique par l'induction du cytochrome P4502E1 (qui est commun au métabolisme de l'éthanol et du paracétamol) due à la consommation chronique d'alcool, laquelle est responsable de la transformation accélérée du paracétamol pris à dose thérapeutique en métabolite toxique. L'aspect clinique est proche de l'hépatite aiguë toxique puisqu'il s'agit d'une cytolyse brutale avec pic de transaminase concomitant d'une chute du taux de prothrombine. Cette relation troublante entre consommation chronique d'alcool et seuil de toxicité du paracétamol fait l'objet de nombreux cas publiés en faveur d'une toxicité exacerbée du paracétamol chez les buveurs excessifs. Cette entité reste cependant mal connue des cliniciens. Il est intéressant de noter que la relation entre alcool et paracétamol est très particulière et complexe. En effet, la consommation chronique d'alcool a pour conséquence de favoriser l'hépatotoxicité du paracétamol. Cependant, ces mécanismes ne s'expriment que lorsque l'éthanol est absent du cytoplasme hépatocytaire. En effet, lorsque l'alcool

est présent, on assiste à une compétition entre l'alcool et le paracétamol pour la liaison au site enzymatique, empêchant ainsi la formation du métabolite hépatotoxique. Ainsi tant que l'alcool est présent, la fixation d'autres substrats au cytochrome est bloquée ce qui explique un effet protecteur transitoire. Ce concept de protection de l'hépatotoxicité du paracétamol lors d'une alcoolisation aiguë a été confirmé expérimentalement. Ainsi, l'hépatite au paracétamol aurait une moindre gravité chez les patients qui ont pris de l'alcool en même temps que le paracétamol. En tout état de cause, la prescription de paracétamol doit se faire avec précaution chez le buveur excessif.

Hepatogastro et Oncologie digestive 2010:vol 17 n°5 ; septembre-octobre

Contraceptifs oestro-progestatifs oraux : Préférer 20 µg d'éthinylestradiol

Cette étude de cohorte française effectuée à partir des données de remboursement et des données d'hospitalisation (PMSI) a inclus sur 2 ans (2010 à 2012) des femmes âgées de 15 à 49 ans ayant eu au moins un remboursement de contraceptif oestro-progestatif per os. Le taux d'hospitalisation pour

embolie pulmonaire, AVC ischémique ou infarctus du myocarde a été comparé en fonction du type de contraceptif oral remboursé. Ainsi, par rapport aux contraceptifs oraux dosés à 30 ou 40 µg d'éthinylestradiol, ceux dosés à 20 µg ont exposé à moins d'hospitalisation pour embolie pulmonaire ou AVC ischémique ou infarctus du myocarde avec un risque relatif estimé après ajustement à 0,74 ([0,67-0,82]). Globalement, le risque annuel d'accident thrombotique a été de 3/10000 femmes utilisant un oestro-progestatif contenant 20 µg d'éthinylestradiol contre 6/10000 femmes utilisant un contraceptif contenant 30 ou 40 µg d'éthinylestradiol. Pour le progestatif, à dose d'éthinylestradiol égale, le risque d'embolie pulmonaire a été 2 fois moindre avec lévonorgestrel qu'avec le désogestrel (OR à 0,46) ou avec le gestodène (OR à 0,61). Cette étude, qui a le mérite d'avoir été réalisée sur la population de femmes françaises devrait conduire à préférer utiliser la plus faible dose possible d'éthinylestradiol et à préférer les contraceptifs à base de lévonorgestrel.

BMJ 2016;10;353:i2002

Synthèse

Complications vésicales, biliaires,... de la kétamine et risque d'abus : quand dose et durée changent la donne...

La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est un « vieux » et indispensable médicament, sans équivalent en anesthésie et en réanimation, expliquant qu'il figure, naturellement et encore sur la liste essentielle des médicaments de l'OMS. Les travaux fondamentaux et cliniques de neuro-psychopharmacologie utilisant la kétamine, comme médicament traceur ou analyseur des comportements ont explosé (plus de 700 publications par an), ouvrant la porte à de nouvelles perspectives physiopathologiques notamment dans le champ des maladies neurologiques et psychiatriques. Dans ce contexte, les rapports récents de Pharmacovigilance sur la kétamine par la pharmacovigilance et l'addictovigilance apportent *a fortiori* un éclairage important avec de nouvelles informations pharmacologiques et médicales. Ces dernières années, son usage clinique s'est répandu notamment dans le traitement de la douleur et celui de la dépression au-delà de ses indications initiales de l'AMM ou des recommandations de 2010 dans la douleur en situation palliative avancée chez l'adulte ou des douleurs postopératoires de 2016. Pourtant, les données de la littérature soulignent que le bénéfice attendu tant dans la douleur et dans la dépression est faible. Les modalités d'administration très hétérogènes, *pour ne pas dire exotiques*, se caractérisent par des administrations répétées de faible ou forte dose sur plusieurs jours, semaines ou de cycles par mois. Molécule pléiotropie d'action complexe, son utilisation avec des doses itératives a conduit à l'émergence d'effets indésirables graves touchant l'appareil urinaire (cystite interstitielle, hématurie, sténose bilatérale des uretères, hydronéphrose,...) et les canaux biliaires (cholangite ischémique ou sclérosante, hépatite,...). Cette toxicité vésicale a été décrite initialement chez les abuseurs de kétamine en Asie et ailleurs depuis. Elle a été confirmée depuis par de nombreux travaux expérimentaux chez le rat soulignant une toxicité directe de la kétamine. Enfin ces expositions répétées, prolongées, (quel qu'en soit l'usage : douleur, dépression, troubles liés au stress post-traumatique, troubles de l'humeur,...) d'une substance psychoactive avec un potentiel d'abus bien connu, conduisent souvent à une entrée dans l'addiction *a fortiori* chez des patients vulnérables (comme les patients douloureux chroniques ou encore les patients atteints de pathologies psychiatriques). A ces risques iatrogènes somatiques graves, s'ajoute donc celui du risque d'abus. Autant de raisons pour souligner l'urgence à sécuriser son utilisation.

Joëlle Micallef (CRPV Marseille), Nadine PetitPain (CRPV de Nancy) et Michel Mallaret (CRPV de Grenoble)

Thrombopathie et antidépresseurs IRS

De nombreuses études indiquent que le risque hémorragique est majoré chez les patients traités par IRS, particulièrement lors de co-administration d'AINS, anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires. Il peut se traduire par des saignements cutanéomuqueux, (purpura, épistaxis, hématomes sous-cutanés, hémorragie sous conjonctivales). D'après plusieurs études épidémiologiques, le risque majoré (OR) de saignements varie de 1,38 à 3,6. L'évaluation et la mesure de manifestations hémorragiques plus graves (gastro-intestinales, hémorragies en pero-péritoire, cérébrales) sont différentes selon leur survenue dans un contexte médical ou chirurgical. Une revue de la littérature portant sur 153 000 patients indique que le risque d'hémorragie digestive haute est multiplié par 2 chez les patients traités par IRS seuls versus placebo. Cette augmentation du risque de saignements digestifs hauts a fait l'objet de nombreuses études dont une méta-analyse récente concernant 15 études cas-

contrôles, relevant un OR de 1,66 (95% IC 1,44-1,92) sous IRS2. Une méta-analyse concernant le risque d'hémorragies intracrâniennes sous IRS note un risque relatif de 1,51 (95% IC 1,26-1,81). Le risque hémorragique lors d'actes chirurgicaux a été évalué différemment selon les études : augmentation des transfusions, diminution de l'hémoglobine dans une population bénéficiant d'une chirurgie de la hanche, nombre de ré-interventions chirurgicales. Une méta-analyse s'intéressant au risque de saignement lors d'actes chirurgicaux orthopédiques ou mammaires note parmi 6 études une augmentation des saignements (per et péri-opératoires, augmentation des transfusions, pertes sanguines majorées, ré-interventions en raison de saignements post-opératoires). Ce risque de saignements et d'hémorragies n'est pas pris suffisamment en compte du fait d'une absence d'information claire et complète. Le mécanisme physiopathologique de ces complications hémorragiques impliquant les IRS est lié à l'inhibition de la recapture de la sérotonine plaquettaire secondaire à l'inhibition de son transporteur membranaire. Le rôle de la sérotonine dans l'agrégation et l'adhésion plaquettaire est multiple (agoniste de l'agrégation plaquettaire, potentialisation d'autres agonistes tels que : épinéphrine, Adénosine diphosphate (ADP), collagène et facteur tissulaire) et augmente le transfert intracellulaire de la Gplba via l'enzyme de conversion du TNF α (TACE, ADAM17). Les complications hémorragiques des IRS ne sont pas seulement expliquées par une déplétion sérotoninergique mais aussi par l'inhibition des signaux extracellulaires dépendant de la sérotonine qui facilitent l'activation sérotoninergique. La sérotonine est également un puissant mais complexe vasoconstricteur. La corrélation du risque hémorragique sous IRS avec le degré d'affinité au récepteur est un sujet discuté par certains auteurs. Les IRS sont ainsi à l'origine d'une thrombopathie acquise (diminution de l'agrégation induite par l'ADP, le collagène et la thrombine) Une plus grande sensibilisation des prescripteurs et des patients est nécessaire ; la question d'une interruption transitoire d'un traitement par IRS (remplacé par un autre anti-dépresseur) en cas de chirurgie se pose clairement.

CRPV Alsace

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

F. Beau-Salinas, C. Lengellé

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

Lors de la réunion conjointe avec la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du **17 novembre 2017**, ont été abordés : les recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements concernant l'étiquetage des médicaments sous formes orales solides (hors homéopathie) et les noms des médicaments. Les Commissions se sont prononcées en faveur de l'interdiction des marques ombrelles.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4a20bb9f986815dffbec99fe0fc5d37f.pdf

Lors de la réunion du **19 décembre 2017**, ont été abordés : les mesures de réduction du risque pour Lariam® (méfloquine), la réévaluation du rapport bénéfices/risques des spécialités Flammazine® crème (Sulfadiazine argentique), Chloraminophène (chlorambucil) et Hydréa (hydroxycarbamide).

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8784eb090fde9f6739a14c9fbf93cfc6.pdf

ANSM - Novembre 2017

Fingolimod (Gilenya®) : Contre-indications chez les patients présentant des maladies cardiaques

Le fingolimod (Gilenya®) est indiqué dans certaines formes très actives de sclérose en plaque rémittente-récurrente. Le risque de trouble grave du rythme cardiaque, y compris d'arythmie ventriculaire polymorphe (AVP) est décrit dans son résumé des caractéristiques. Mais ses contre-indications ont été élargies en raison de cas d'AVP d'issue fatale. Le fingolimod est à présent contre-indiqué chez les patients :- Ayant présenté dans les 6 derniers mois : infarctus du myocarde, angor instable, accident

vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance cardiaque de classe III/IV ; - Présentant des arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par antiarythmique de classe Ia (par exemple quinidine, procainamide, disopyramide) ou de classe III (inhibiteur des canaux potassiques, par exemple amiodarone, sotalol) ; - Présentant un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré de type Mobitz II ou du 3ème degré ou une maladie du sinus, en l'absence de pacemaker ; - Présentant un intervalle QTc initial \geq à 500 ms.

Seront prochainement également ajoutées des mises en garde et précaution d'emploi concernant ses effets immunosuppresseurs qui favorisent la survenue d'infections opportunistes graves (notamment méningites à cryptocoques), et de cancers (notamment lymphome T et cancers de la peau).

ANSM - Décembre 2017

Litak®, Leustatine® (cladribine) : Cas de LEMP

La cladribine est un antimétabolite, analogue nucléosidique purique, indiquée dans la leucémie à tricholeucocytes. Elle a des propriétés myélosuppressive et immunosuppressive et peut entraîner une lymphopénie prolongée. Des cas de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive), dont certains d'issue fatale sont rapportés, dont certaines retardées (6 mois à plusieurs années après exposition à la cladribine). Il est donc important d':- évoquer le diagnostic de LEMP, chez tout patient présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux de novo, ou s'aggravant ; - arrêter le traitement par cladribine en cas de suspicion de LEMP.

Dichlorure de radium 223 (Xofigo®) : Décès et fracture

Xofigo® est indiqué dans le cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. Une augmentation de l'incidence des décès (27 % versus 20 %) et des fractures (24 % versus 7 %) a été observée dans une étude clinique randomisée chez des patients chimio-naïfs ayant un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique et recevant du dichlorure de radium 223 en association à l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association à l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone. L'ANSM recommande de ne pas traiter les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique par le dichlorure de radium 223 en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone.

Haldol® (halopéridol) et Haldol Decanoas® : Restriction d'indications et nouvelles posologies

Des modifications du résumé des caractéristiques de l'halopéridol ont été réalisées afin d'harmoniser l'information entre les états membres de l'union européenne. Ainsi : - Certaines indications ont été supprimées (efficacité insuffisante ou balance bénéfique/risque négative): vomissements lors de traitement antimitotique post-radiothérapeutique, traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte ; - Haldol Decanoas® est désormais indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif chez les adultes stabilisés par halopéridol oral ; - pour Haldol® : la posologie maximale est réduite ; - 10 à 20 mg/j selon l'indication chez l'adulte ; - 5 mg/j chez les personnes âgées ; - 3 à 5 mg/j selon l'indication en pédiatrie ; - pour Haldol Decanoas® : les patients doivent être stabilisés par l'halopéridol oral avant de débiter le décanoate d'halopéridol et la posologie recommandée est de : - 25 à 150 mg toutes les 4 semaines (équivalent à 10 à 15 fois la dose quotidienne antérieure d'halopéridol oral) ; - chez les personnes âgées : 12,5 à 25 mg toutes les 4 semaines en début de traitement sans dépasser 75 mg toutes les 4 semaines. Une mise à jour des contre-indications, interactions, grossesse et effets indésirables a également été effectuée.

Mexilétine AP-HP : Nouvelles contre-indications

La mexilétine est indiquée en traitement symptomatique des syndromes myotoniques. Elle agit sur le blocage membranaire des fibres musculaires en bloquant les canaux sodiques et a également des propriétés anti-arythmiques de classe 1b. Ses nouvelles contre-indications sont: - En association avec les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (car pouvant entraîner un effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque) ; - En association à la dronédarone (s'ajoutant aux médicaments anti-arythmiques pourvoyeurs de torsades de pointe déjà contre-indiqués). Les contre-indications actuelles de la mexilétine sont maintenues : infarctus du myocarde aigu ou ancien, insuffisance cardiaque,

bloc de branche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et du 3ème degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreille en l'absence d'appareillage, association à des médicaments pourvoyeurs de torsades de pointe, hypersensibilité à la mexilétine, à l'un des excipients ou aux anesthésiques locaux.

Suxaméthonium (Célocurine® et génériques) : Restriction des indications

Le suxaméthonium est utilisé chez l'adulte et l'enfant pour l'induction en séquence rapide et chez l'adulte pour les traitements par électroconvulsivothérapie. Dans la mesure où l'utilisation du suxaméthonium pour les actes chirurgicaux programmés de courte durée ne correspond plus aux pratiques actuelles et compte-tenu du risque de réaction anaphylactique plus élevé, les spécialités à base de suxaméthonium : - ne sont plus indiquées pour les actes brefs de chirurgie programmée ; - sont désormais restreintes : - chez l'adulte et l'enfant, pour l'induction en séquence rapide en cas de risque d'inhalation du contenu gastrique ; - chez l'adulte, pour obtenir une curarisation très brève au cours des séances d'électroconvulsivothérapie.

ANSM - Janvier 2018

Produits de contraste avec gadolinium

Une revue européenne récente vient de confirmer la présence de faibles quantités de sels de gadolinium dans le cerveau après utilisation de ces produits de contraste. Cette rétention dans le tissu cérébral est plus importante avec les dérivés linéaires (acide gadopentétique, acide gadobénique et gadodiamide) qu'avec les dérivés macrocycliques (acide gadotérique et gadotéridol). Bien qu'aucun effet nocif (troubles cognitifs, troubles des mouvements) n'ait été mis en évidence, les risques à long terme ne sont pas connus. En conséquence : - Les AMM de gadodiamide et de l'acide gadopentétique (formulations intraveineuses) sont suspendues ; - L'acide gadobénique reste indiqué uniquement pour l'imagerie du foie, seule indication pour laquelle la balance bénéfique/risque reste favorable ; - Les dérivés macrocycliques restent disponibles pour les utilisations intraveineuses et intra articulaire. Enfin, pour rappel, les produits de contraste à base de sels de gadolinium doivent être utilisés uniquement si l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste et à la dose la plus faible possible.

Produit	Type (formulation)	Statut de l'AMM au 15 janvier 2018
Magnevist® (acide gadopentétique)	linéaire (i.v.)	suspendue
Omniscan® (gadodiamide)	linéaire (i.v.)	suspendue
MultiHance® (acide gadobénique)	linéaire (i.v.)	limitée à l'imagerie du foie
Artirem® (acide gadotérique)	macrocyclique (intra-articulaire)	maintenue
Dotarem® (acide gadotérique) et produit générique (Clariscan)	macrocyclique (i.v.)	maintenue
Gadovist® (gadobutrol)	macrocyclique (i.v.)	maintenue
ProHance® (gadotéridol)	macrocyclique (i.v.)	maintenue

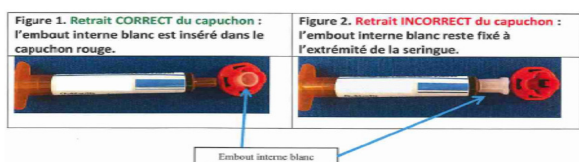
Buccolam® (chlorhydrate de midazolam) : Risque d'inhalation/ingestion du capuchon

Défaut des seringues en plastique pré-remplies de Buccolam® (midazolam), tous dosages.

Buccolam® est indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées (3 mois à 18 ans).

Dans certains cas, l'embout interne blanc, inséré dans le capuchon rouge, est resté fixé sur l'extrémité de la seringue lors du retrait du capuchon rouge, avec le risque de se détacher dans la bouche du patient et d'être inhalé ou ingéré lors de l'administration.

Deux signalements de ce type ayant été rapportés, il est demandé : - aux professionnels de santé d'informer les parents ou accompagnants, de ce risque et de la nécessité de vérifier l'embout de la seringue avant d'administration le médicament ; - les instructions jointes en annexe doivent être distribuées aux patients, leurs parents et accompagnants lors de la dispensation de Buccolam®.



ANSM - février 2018

Metformine : Risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale

La metformine peut désormais être prescrite chez les insuffisants rénaux modérés en adaptant la posologie. Cependant, elle reste contre-indiquée chez les insuffisants rénaux sévères. Elle expose à un risque d'acidose lactique parfois fatale, dose-dépendant. Il faut donc réduire sa posologie chez les insuffisants rénaux modérés tout en surveillant la fonction rénale.

En conséquence, l'ANSM rappelle la nécessité de : - Suivre le schéma posologique du RCP selon la fonction rénale : soit, pour la *metformine hydrochloride (Glucophage®)** en 2-3 prises/jour . - DFG de 60-89 ml/min = 3 g/j, au maximum . - DFG 45-59 ml/min = 2 g/j, au maximum . - DFG 30-44 ml/min = 1 g/j, au maximum . - DFG < 30 ml/min = contre-indiqué ; - Respecter les contre-indications : - insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ; - acidose métabolique aiguë ; - pré-coma diabétique ; - affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc,...) ; - insuffisance hépatocellulaire ; - intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme ; - maladie risquant d'entraîner une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc,...) ; - Contrôler régulièrement la fonction rénale : ≥ 1 fois/an si elle est normale, tous les 3 à 6 mois chez les patients âgés et chez ceux dont l'insuffisance rénale risque de progresser ; - L'interrompre temporairement en cas d'administration de produit de contraste ou d'intervention chirurgicale (AG, rachidienne ou péridurale) ; - Sensibiliser les patients sur : - Les 1ers signes de surdosage et

d'acidose lactique et l'importance de consulter immédiatement en présence d'un de ces signes : vomissements, crampes, douleurs abdominales, difficulté à respirer, malaise avec asthénie, hypothermie, bradycardie,... ; - Les facteurs de risque d'acidose lactique** ; - Le respect des posologies prescrites ; - La nécessité de faire contrôler régulièrement la fonction rénale.

*Pour metformine embonate (Stagid®) : attention posologie différente cf RCP

** : diabète mal contrôlé, infection grave, jeûne prolongé, consommation d'alcool, déshydratation, affection hépatique, et toutes affections pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (dont pathologies cardiaques aiguës sévères)

Nebcine® solution injectable (tobramycine) : Ne pas utiliser par voie inhalée

Nebcine® (tobramycine) est un aminoside destiné à la voie injectable pour lequel des prescriptions et administrations par voie inhalée ont été identifiées.

L'ANSM rappelle que : - La forme pharmaceutique n'étant pas adaptée à une utilisation par voie inhalée, Nebcine® solution injectable ne doit pas être utilisée par voie inhalée ; - La présence de sulfite sous forme d'anhydride sulfureux peut entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique ou provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Esmya® (ulipristal) : Suspension des initiations de traitement et suivi hépatique des patientes

Esmya® est indiqué en traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer. A la suite du signalement de cas d'hépatite grave, dont certains ont nécessité une transplantation hépatique, Esmya® fait l'objet d'une réévaluation européenne.

Le comité de pharmacovigilance européen recommande de : - Ne pas initier de nouveau traitement ; - Ne pas prescrire de nouveau cycle chez les patientes précédemment traitées ; - Pour les patientes en cours de traitement, le choix de poursuivre ou non le traitement doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices et des risques.

Si le traitement est poursuivi : - prescrire un bilan hépatique au moins une fois par mois. Si les transaminases sont $> 2N$, interrompre le traitement et suivre la patiente de façon rapprochée. Prescrire un bilan hépatique 2 à 4 semaines après l'arrêt d'Esmya® ; - Informer les patientes des signes cliniques d'atteinte hépatique ; - Si une patiente présente ces symptômes, lui prescrire immédiatement un bilan hépatique. Si les transaminases $> 2N$, interrompre immédiatement le traitement.

Trasylol® (aprotinine) : Restriction d'indication

Pour rappel, l'aprotinine a été retirée du marché en 2008 à la suite à un taux de mortalité toute cause plus élevé (avec diminution modeste des hémorragies massives) comparé aux patients traités par acide tranexamique ou acide aminocaproïque. Cependant, en raison de limites méthodologiques de cette étude, une évaluation européenne de toutes les informations disponibles était en cours depuis

2010. Les résultats sont contradictoires et ne permettent de conclure sur une augmentation de la mortalité après administration d'aprotinine. Par conséquent, l'aprotinine est de nouveau disponible uniquement : - à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extra-corporelle (CEC), après évaluation de la balance bénéfice/risque et des autres alternatives ; - Pour les centres pratiquant les chirurgies cardiaques sous CEC et qui s'engagent à participer au registre européen mis en place pour la collecte des informations des patients exposés à l'aprotinine en Europe pendant au moins 3 ans. Enfin, une héparinisation plus faible chez les patients traités par aprotinine augmente le risque d'événements thromboemboliques dans cette population. L'utilisation des tests de coagulation activés non appropriés ne permet pas une interprétation correcte du niveau d'héparinisation (cf alerte).

ANSM - Mars 2018

5-fluorouracile et capécitabine : Dépistage systématique d'un déficit en DPD avant le traitement

Les fluoropyrimidines, 5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine, utilisés dans le traitement de nombreux cancers, sont métabolisés par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD partiel (3 à 10 % de la population caucasienne) ou total (0,1 à 0,5 %). Or, en cas de déficit enzymatique en DPD des toxicités sévères parfois d'évolution fatale sont rapportées, secondaires à la surexposition.

Les modalités de dépistage des déficits en DPD avant l'initiation d'un traitement par 5-FU ou capécitabine font actuellement l'objet de discussion sur le plan national et européen.

Dans l'attente d'une position consensuelle européenne, l'ANSM : - Recommande le dépistage d'un déficit en DPD avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidine, conformément aux recommandations du GPCO-Umicancer et du RNPgX (*). Ces recommandations précisent le type de dépistage recommandé, la conduite à tenir en fonction des résultats et les laboratoires hospitaliers français qui réalisent ces tests ; - Précise que le Vistogard® (uridine triacétate), antidote en cas de surdosage en fluoropyrimidine ou de toxicité grave et/ou inhabituelle indiqué dans les 96 heures suivant la fin d'administration du traitement, est disponible dans le cadre d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM mais avec un délai de 24 à 48 heures. L'efficacité du médicament au-delà 96 heures suivant la fin de l'administration d'une fluoropyrimidine n'a pas été démontrée.

*Loriot MA. *Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Umicancer et du RNPgX. Bull Cancer (2018), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.001>*

Saccharomyces boulardii (Ultra-Levure®) : Contre-indiqué chez les patients en état critique ou immunodéprimés

Ultra-levure® (saccharomyces boulardii) est indiqué dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation. Des cas de fongémie à saccharomyces boulardii, d'issue parfois fatale, ont été rapportés chez des patients hospitalisés en état critique ou immunodéprimés ayant reçu des préparations orales d'Ultra-Levure®. Le laboratoire Biocodex® en accord avec l'EMA et l'ANSM informe que : - Ultra-Levure® 50 et 200 mg gélule et 100 mg sachet sont désormais contre-indiqués chez les patients en état critique ou immunodéprimés (ces spécialités étaient déjà contre-indiqués chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central) ; - Une attention particulière doit être portée lors de la manipulation de ce produit en présence d'un patient en état critique ou immunodéprimé ou porteur d'un cathéter veineux central ou périphérique même s'il n'est pas traité par Ultra-Levure® ; - Afin d'éviter toute contamination manuportée ou aéroportée par saccharomyces boulardii, les sachets ou gélules ne doivent pas être ouverts dans la chambre du patient, les professionnels de santé doivent porter des gants durant la manipulation des probiotiques, les jeter immédiatement après usage et se laver les mains.

Amoxicilline injectable : Risque de cristallurie

L'amoxicilline est susceptible de cristalliser lorsqu'elle est en excès dans les urines et d'entraîner une insuffisance rénale aiguë (IRA) associée le plus souvent à une hématurie et/ou une oligo-anurie. Depuis 2010, le nombre de cas rapportés de cristallurie avérée ou suspectée a nettement augmenté. Ces cas sont le plus souvent associés à une IRA nécessitant parfois une épuration extrarénale. Plusieurs facteurs favorisants ont été mis en évidence : utilisation de fortes posologies d'amoxicilline, préparation et/ou administration non-conformes, pH urinaire acide, faible diurèse. Afin de diminuer le risque de survenue d'une cristallurie, l'ANSM invite à : - Respecter le schéma posologique, le mode de préparation et d'administration des perfusions : - En curatif avec l'amoxicilline seule : - Posologie maximale de 200 mg/kg/j sans dépasser 12 g/j ; - Posologie maximale de 2 g par perfusion lente (20 à 30 mn) ; - Délai entre reconstitution et fin de perfusion : - maximum 1 h si dilution réalisée dans une solution glucosée ; - ou maximum 6 h si dilution réalisée dans du NaCl 0,9 % - En préventif avec l'association amoxicilline/acide clavulanique : - Posologie maximale de 2 g/200 mg/perfusion, lente (30 à 40 mn) ; - Volume de reconstitution : 50 à 100 ml selon la spécialité ; - Ne pas utiliser de solution glucosée ; - Délai entre reconstitution et fin de perfusion : maximum 1 h ; - Assurer une bonne hydratation afin de maintenir une diurèse suffisante ; - Alcaliniser les urines (pH neutre ou alcalin) des patients avec 1 ou plusieurs facteurs favorisants ; - Surveiller régulièrement la fonction rénale et la diurèse au cours de ces traitements ; - Réaliser en cas de traitement curatif à forte posologie un dosage résiduel d'amoxicilline sérique afin d'adapter, le cas échéant, la posologie.

Ocaliva® (acide obéticholique) :
Risque d'hépatite en cas de cholangite biliaire primitive

Ocaliva® est un acide biliaire modifié agoniste du récepteur farnésioïde X indiqué en traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes répondant de façon inadéquate à l'AUDC, ou en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC.

Depuis la mise sur le marché, des cas de lésions hépatiques graves et des décès ont été signalés en début de traitement ou après plusieurs mois, chez des patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère traités par des doses d'acide obéticholique plus élevées que celle recommandées dans l'AMM. Les patients atteints de CBP avec insuffisance hépatique et cirrhose ou taux de bilirubine élevé sont plus à risque de complication hépatique. Le laboratoire Intercept en accord avec l'EMA et l'ANSM : - Informe du renforcement des adaptations posologiques d'Ocaliva® en cas de CBP avec insuffisance hépatique modérée à sévère.

	Non cirrhotique ou stade A de Child-Pugh	Stade B ou C de Child-Pugh ou cirrhose décompensée
Dose initiale	5 mg 1 fois/jour	5 mg 1 fois/semaine
Augmentation de la dose *	10 mg 1 fois/jour après 6 mois*	5 mg 2 fois/semaine (à au moins 3 jours d'intervalle) après 3 mois* puis selon la réponse et la tolérance 10 mg 2 fois/semaine (à au moins 3 jours d'intervalle)
Dose maximale	10 mg 1 fois/jour	10 mg 2 fois/semaine

* si le patient tolère l'acide obéticholique et en cas de réduction insuffisante des phosphates alcalines et/ou de la bilirubine totale après le délai mentionné.

- Rappelle qu'il est nécessaire de : - Connaître la fonction hépatique avant l'instauration du traitement ; - Surveiller cliniquement et biologiquement la progression de la CBP pour déterminer si un ajustement de posologie est nécessaire ; - Surveiller étroitement les patients à risque accru de décompensation hépatique ; - Réduire la fréquence des prises en cas de progression du stade A de Child-Pugh vers les stades B ou C.

Exacyl® (acide tranexamique) IV :
Risque d'atteinte rénale en cas de dose > 2g

L'acide tranexamique est un antifibrinolytique indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an dans la prévention et le traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale.

Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence que l'utilisation d'Exacyl® IV à des doses totales supérieures à 2g pouvait représenter un facteur de risque d'atteinte rénale aiguë, notamment de nécrose corticale, chez les patientes traitées pour une hémorragie du post-partum. Ainsi, l'acide tranexamique à doses supérieures à 2g doit être utilisé avec prudence dans la prise en charge de l'hémorragie du post-partum. Par ailleurs, il est rappelé que l'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave et que sa posologie doit être réduite en fonction du taux de créatinine sérique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

Dichlorure de radium 223 (Xofigo®) :
Contre-indiqué en association à l'abiratéronne et la prednisolone/prednisone

Suite à la recommandation de l'ANSM en décembre 2017 (cf supra), le laboratoire Bayer AG en accord avec l'ANSM et l'EMA informe que suite à la réévaluation des bénéfices et des risques du dichlorure de radium 223 au niveau européen : - Xofigo® est désormais contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratéronne (Zytiga®) et la prednisone/prednisolone tant que la réévaluation européenne se poursuit ; - Chez les patients recevant actuellement Xofigo®, Zytiga® et prednisone/prednisolone, ce traitement doit être arrêté et les patients réévalués ; - La sécurité et l'efficacité de Xofigo® en association aux antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2ème génération tel que l'enzalutamide (Xtandi®) n'ont pas été établies.

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 23/10/2017 et le 31/01/2018 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 IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Alecensa®** (alectinib) : inhibiteur de tyrosine kinase indiqué en monothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules avancé ALK-positif.
- **Cystadrops collyre®** (chlorhydrate de mercaptamine cystéamine) : indiqué pour le traitement des dépôts cornéens de cystine chez les adultes et enfants > 2 ans souffrant de cystinose.

- **Darzalex®** (daratumumab) : anticorps monoclonal humain de type IgG1k ciblant le récepteur transmembranaire CD38, indiqué en 2^e intention en association au lénalidomide ou au bortézomib et à la dexaméthasone, dans le myélome multiple.
- **Dinutuximab beta eusa®** (dinutuximab bêta) : indiqué après 12 mois dans le neuroblastome de haut risque, après chimiothérapie d'induction avec au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **Enstilar® mousse cutanée** (calcipotriol/bétaméthasone) : traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes.
- **Maviret®** (glécaprévir / pibrentasvir) : association fixe de deux antiviraux d'action directe indiquée pour le traitement chez les adultes de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotypes 1 à 6.
- **Oxervate** collyre® (cénégermine) : forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humain dans la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes.
- **Vosevi®** (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir) : association fixe de trois antiviraux d'action directe dans l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotypes 1 à 6.

Extension d'indication :

- **Ilaris®** (canakinumab) : anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-1 bêta humaine, maintenant indiqué chez les adultes, adolescents et enfants > 2 ans, pour le traitement de 3 formes de fièvres récurrentes héréditaires : - le syndrome périodique récepteur du TNF (TRAPS), - le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/ le déficit en mévalonate kinase (MKD) et, - la fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Actynox®** 50%/50% (protoxyde d'azote et d'oxygène) : gaz indiqué chez l'adulte et l'enfant > 1 mois, dans la douleur de courte durée et d'intensité légère à modérée.
- **Argatroban Accord®** (argatroban) : spécialité similaire (solution pour perfusion) d'Arganova® indiquée dans l'anticoagulation chez l'adulte nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale et ayant une thrombopénie induite par l'héparine de type II. Le diagnostic doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent.
- **Darzalex®** (daratumumab) : anticorps monoclonal humain de type IgG1k ciblant le récepteur transmembranaire CD38, indiqué dans le myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lequel les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- **Dinutuximab beta eusa®** (dinutuximab bêta) : indiqué après 12 mois en cas de neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle.
- **Dopaceptin®** (apomorphine) : indiqué dans la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices invalidantes (phénomène 'on-off') persistant malgré

un traitement avec des doses adaptées d'un traitement antiparkinsonien par voie orale.

- **Fluorocholine (18F) 1,5 GBq/mL Siemens Healthcare®** (chlorure de fluorocholine (18F)) : produit à usage diagnostique destiné à la tomographie par émission de positons - dans le cancer de la prostate (stadification initiale chez les patients à haut risque, localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de PSA après traitement), - carcinome hépatocellulaire (localisation des lésions d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié confirmé, pour la caractérisation des ganglions hépatiques et/ou la stadification d'un carcinome hépatocellulaire confirmé ou très probable, lorsque la TEP au FDG (18F) n'est pas concluante ou lorsqu'une chirurgie ou une greffe est prévue).
- **Galliapharm® générateur de radionucléides** (générateur de Gallium 681) : l'éluat (solution de chlorure de gallium (68Ga)) est utilisé pour le radiomarquage in vitro de molécules vectrices spécifiques, qui ont été spécifiquement développées et autorisées pour le radiomarquage avec ce radionucléide, pour l'imagerie diagnostique par tomographie par émission de positons. Ce médicament n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients.
- **Iceca®** (céfuroxime) : est indiqué pour l'antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte.
- **Influvac Tetra®** (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) : indiqué pour la prévention de la grippe, uniquement chez l'adulte > 18 ans, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.
- **Kezara®** (sarilumab) : anticorps monoclonal des inhibiteurs de l'interleukine 6, indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond. Il peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.
- **Kyleena®** (lévonorgestrel) : système de diffusion intra-utérin pour contraception (durée max 5 ans).
- **Ninlaro®** (ixazomib) : est indiqué en 2^e ligne, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, chez les adultes pour le traitement du myélome multiple.
- **Rixathon®** (rituximab) : biosimilaire de Mabthera®.
- **Upravi®** (selexipag) : agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, indiqué pour le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées.
- **Varuby®** (rolapitant) : antagoniste des récepteurs NK1 à demi-vie longue, indiqué chez l'adulte en prévention des nausées et des vomissements retardés uniquement, induits par une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante.
- **Vaxelis®** (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'Haemophilus de type b (adsorbé))

indiqué chez les nourrissons > 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel.

- **Vaxigripta**® (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants > 3 ans pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

Extension d'indication :

- **Cinryze**® (inhibiteur de la C1 estérase humaine) : inhibiteur de la C1 estérase humaine d'origine plasmatisque, maintenant indiqué chez l'enfant > 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant > 6 ans en prévention systématique des crises.
- **Clairyg**® (immunoglobuline humaine normale) maintenant indiquée dans les polyradiculo-neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques.
- **Selexid**® (pivmécillinam) : maintenant indiqué chez la femme adulte dans le traitement d'infections urinaires (traitement de la cystite à risque de complication de la femme adulte (incluant la cystite gravidique) et de la bactériurie asymptomatique gravidique).
- **Truvada**® (emtricitabine, ténofovir disoproxil) : maintenant indiqué chez les adolescents (12 à moins de 18 ans) infectés par le VIH 1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention.
- **Vimpat**® (lacosamide) : maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.

SMR important

Extension d'indication :

- **Tivicay**® (dolutégravir) : maintenant indiqué chez les enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase.
- **Uridoz**® (fosfomycine trométamol) : est maintenant indiqué chez la femme adulte et l'adolescente pour le traitement d'infections urinaires : cystites aiguës non compliquées - infections urinaires de la femme enceinte: cystites gravidiques bactériuries asymptomatiques gravidiques.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Betmiga**® (mirabegron) : Chez l'adulte présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale, traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité
- **Ikervis**® collyre en émulsion (ciclosporine) : dans la kératite sévère d'origine immunologique dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- **Jetrea**® (ocriplasmine) : chez les adultes pour le traitement de la traction vitéo-maculaire (TVM), notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 microns, avec membrane épitélinienne associée et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée une vitrectomie.

- **Tivicay**® (dolutégravir) : chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase.

- **Uptravi**® (selexipag) : pour le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II, et en classe fonctionnelle OMS III, en monothérapie ou en bithérapie avec un ARE et/ou un IPDE-5 chez les patients suffisamment contrôlés par ces molécules.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Blinicyto**® (blinatumomab) : a dorénavant une ASMR mineure (IV) dans la leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
- **Depo-Prodasone**® 250 mg/5 ml (médroxyprogestérone) : a dorénavant un SMR faible (avant insuffisant) dans le traitement des cancers de l'endomètre métastatiques après chirurgie lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs ou en cas de sarcome du stroma endométrial de stade I à IV.
- **Entyvio**® (vedolizumab) : le SMR devient important (avant modéré) en 3ème ligne de traitement (chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et d'au moins un anti-TNF).
- **Hydrocortancyl**® (prednisolone) ; a dorénavant un SMR faible (avant insuffisant) en injection périodurale pour le traitement des radiculalgies.
- **Polygynax**® (sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B, nystatine) : a dorénavant un SMR faible pour le traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.
- **Prozac**® (fluoxétine) : a un SMR dorénavant modéré (avant insuffisant) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez l'adolescent de 12 ans et plus, en association à une psychothérapie et après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie.
- **Tergynan**® (sulfate de néomycine, métronidazole, nystatine) : a dorénavant un SMR faible pour le traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.
- **Ultibro Breezhaler**® (indacatérol, bromure de glycopyrronium) : son SMR devient modéré dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive.
- **Xultophy**® (insuline degludec/liraglutide) a dorénavant une ASMR V chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale associée à la metformine, dans le cadre d'une intensification du traitement chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale et metformine.

du recueil des cas et de réponse aux questions

En 2017, le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire a pris en charge **3429 dossiers** répartis en :

- 1976 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- 693 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux** ou conseils thérapeutiques
- 194 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluation du risque après **exposition fœtale** à un médicament.
- 207 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- 359 autres questions** sur les médicaments ou leur utilisation

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **1976 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (48%), du Loiret (29%), du Loir et Cher (12%) et du Cher (11%).

Pour les **1187 déclarations ne concernant pas le Lévothyrox®**, le CHRU de Tours est à l'origine de 555 (47%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (21%) (dont 61,2% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des patients (11%), des médecins libéraux (8%), des pharmaciens libéraux (8%) et des cliniques (2,5%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (74%) et 387 (33%) ont fait suite à une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et les données bibliographiques est adressée pour 88% des dossiers (un simple accusé de réception pour 12%). Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (58%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (3%), enfants et adolescents (5,7%), adultes (55%) et sujets âgés (36%). L'EIM est **grave**¹ dans 61% des cas. Les EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (24%), neurologiques (11%) et hématologiques (9%). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (19%), les anticancéreux (16%) et les médicaments de cardiologie (9%). L'EIM a été jugé **évitable**² **57 fois** (3%).

Les **789 déclarations concernant le Lévothyrox®** ont été transmises par un patient 777 fois (98%) et par un médecin 12 fois (2%). Une réponse écrite a été adressée à tous les déclarants. Il s'agissait d'un adulte (74%) ou d'un sujet âgé (24%), le plus souvent une femme (91%). L'EIM a été jugé **grave** dans 9% des cas.

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **693 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable font suite à une question émanant du CHRU dans 63% des cas, d'un autre établissement public ou privé (21%), d'un professionnel libéral (13%) ou d'un patient (2,5%). La question est posée par téléphone (77%) et 86% font l'objet d'une réponse écrite. Parmi les aides au diagnostic, 387 ont conclu ou ont confirmé le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **194 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (49%) ou plus tard (21%) ou en cas d'exposition maternelle (0,68%); aide à la prescription avant (9%) ou pendant la grossesse (6%); rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale (9%). L'appel émane d'un gynécologue (28%), d'une sage-femme (27%) ou d'un généraliste (8%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **207 questions** proviennent du CHRU (72%), d'un autre centre hospitalier (10%), d'un professionnel de santé libéral ou d'une clinique (10%) et d'un patient (6%). **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre le traitement.

Questions diverses sur les médicaments

Les **359 questions** sur les médicaments portent le plus souvent sur le risque d'interaction, sur l'adaptation posologique à la fonction rénale ou hépatique, ou sur les conditions d'utilisation. Elles émanent du CHU (40%), d'un autre établissement de santé (12%), d'un professionnel de santé libéral (16%), d'un patient (20%), d'un laboratoire (9%), d'un CRPV (2%) ou de l'ANSM (1%).

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

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

ISSN : 1777-7267

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

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

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

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Avril 2018

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.