

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](mailto:crpv@chu-tours.fr)



## Toute l'équipe vous adresse ses meilleurs Vœux



### L'essentiel

	Page		Page
<b>PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE</b>		<b>COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS</b>	
Toxicité hématologique du méthotrexate faible dose : un effet souvent évitable.....	2	<b>ASMR II :</b>	
HTA et inhibiteur de la recapture de la sérotonine .....	2	- Extension d'indication : Kalydeco®.....	9
<b>VOS DECLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV</b>		<b>ASMR III :</b>	
Une bien curieuse mydriase unilatérale.....	3	- Extension d'indication : Botox®, Opdivo/Yervoy®, Xtandi®.....	9
Migraine, triptan et grossesse : une triade à risque.....	3	<b>ASMR IV :</b>	
<b>ENQUETES DE PHARMACOVIGILANCE</b>		- Nouveaux médicaments : Poteligeo®, Rubraca®, Slenyto®.....	10
Migrations dans l'artère pulmonaire de l'implant Nexplanon®.....	4	- Extensions d'indication : Carbometyx®, Jinarc®, Maviret®, Orkambi®, Venclyxto®.....	10
Effets indésirables ischémiques des vasoconstricteurs utilisés dans le rhume.....	4	<b>ASMR V :</b>	
<b>SYNTHESES</b>		- Nouveaux médicaments : Caddera®, Carmustine Obvius®, Kigabeg®, Lonquex®, Ozalin®, Premisor®, Ragwizax 12 SQ-Amb®, Spectrila®, Skyrizi®, Subsol®, Suvreza®.....	10
Angioedème bradykinique médicamenteux .....	5	Urivesco®, Vizimpro®, Zoryon®.....	11
Risque de valvulopathie mitrale ou aortique des fluoroquinolones .....	5	- Extensions d'indication : Bosulif®, Ceretec®, Cymevan®, Flebogamma Dif®, Influvac Tetra®, Inovelon®, Kiovig®, Kisqali®, Lidocaine Aguetant®, Nucala®, Orenicia®, Praluent®, Ravicti®, Translarna®.....	11
<b>INFORMATIONS DIVERSES</b>		<b>SMR insuffisant :</b> Cymevan®, Invicorp®, Kisqali®, Lenvima®, Nexavar®.....	11
Complications neurologiques graves du protoxyde d'azote.....	6	Plenvu®, Praluent®, Praxilene®, Rubraca®, Skilarence®, Tookad®, Triplixam®, Xarelto®.....	12
<b>INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA</b>		<b>Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique :</b> Cortiment®, Enbrel®, Symtuza®, Trimbow®, Vyndaqel®, Xofigo®.....	12
Dompéridone contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans .....	6		
Darzalex (daratumumab) et réactivation du virus de l'hépatite B.....	6		
Onivyde® (irinotécan liposomal) et risque d'erreur médicamenteuse.....	7		
Roactemra® (tocilizumab) et atteintes hépatiques graves .....	7		
Nifuroxazide sur prescription médicale et contre-indiqué chez l'enfant .....	7		
Adénuric® (fébuxostat) augmenté la mortalité cardiovasculaire .....	7		
Elmiron® (polysulfate de pentosan sodique) et : maculopathie pigmentaire .....	8		
Gilenya® (fingolimod) : malformations en cas de grossesse .....	8		
Picato® (mébutate d'ingénol) : carcinome cutané.....	8		
Flammazine® crème (sulfadiazine argentique) : restriction des indications .....	8		
Venclyxto® (vétécloax) : Reprise des inclusions .....	9		
Ceftriaxone : disparition de la voie administration SC.....	9		
Angioedème bradykinique avec les IEC et ARA II.....	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

**PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE**

AP Jonville-Bera

**Toxicité hématologique du méthotrexate faible dose : un effet indésirable le plus souvent évitable**

Le méthotrexate, anti métabolite maintenant largement utilisé dans les pathologies auto-immunes en particulier en dermatologie et en rhumatologie où son efficacité comme immunomodulateur (<30 mg/semaine) a été démontrée dans de nombreuses indications. Si la toxicité hématologique est attendue en oncologie, elle est plus rare dans les autres indications, la posologie étant bien plus faible. Des cas sont cependant rapportés avec un taux de mortalité élevé. Il s'agit le plus souvent de pancytopenie mais également d'anémie, de leucopenie ou de thrombopénie par myélosuppression survenant plusieurs mois ou années après le début du traitement ou après un événement déclenchant, mais quelques rares cas sont d'origine immuno-allergique. Cette étude française avait pour objectif d'analyser les cas de cytopénie survenus chez des patients traités par méthotrexate faible dose et déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance au cours des 10 dernières années. Sur les 545 cas analysés, 433 ont été retenus : les patients avaient un âge médian de 70 ans, 69% étaient des femmes, l'indication étant une polyarthrite rhumatoïde (63%), un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique (11%), une spondyl-arthropathie (4,6%), une vascularite (4,6%), une connectivite (4%) ou une MICI (2,6%). Il s'agissait d'une pancytopenie chez 58% des patients, d'une bicytopenie chez 17% et d'une monocytopenie chez 25%. L'analyse des dossiers montre que pour 42% des patients, l'effet s'explique par une interaction due à l'ajout d'un autre médicament et pour 19,4% par une erreur médicamenteuse. En revanche, chez 39% des patients, il n'y avait pas d'interaction et le méthotrexate était pris à une posologie correcte. Le décès, survenu chez 30 patients (7%) a été attribué à une erreur 8 fois (27%).

Lorsque l'atteinte hématologique était due à une erreur (19,4%), il s'agissait le plus souvent (76% des cas) de la prise journalière d'un traitement hebdomadaire avec la voie orale (tous les cas sauf 1), dont 3 erreurs de dispensation (méthotrexate à la place de Météoxane®). En dehors des erreurs de prise ou de dispensation, figurent les erreurs de prescription puisque chez 12% des patients, la présence d'une insuffisance rénale sévère (Cockcroft <30 ml/min) n'aurait pas dû conduire à la prescription de méthotrexate. Ces patients étaient plus âgés (74 versus 69 ans), avaient plus souvent un traitement oral et plus souvent une pancytopenie qu'une atteinte d'une seule lignée.

Lorsque la cytopénie a été attribuée à une interaction médicamenteuse (42%), il s'agissait dans 1/4 des cas d'antibiotiques en particulier d'une bêta-lactamine (47%), d'une fluoroquinolone (16%) ou d'un sulfonamide (12%). Pour mémoire, les pénicillines, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate, induisant une augmentation des concentrations sériques et une toxicité hématologique. Les patients ayant développé une atteinte hématologique (le plus souvent une pancytopenie) en l'absence d'erreur ou d'interaction (39%) étaient plus âgés (71 versus 67 ans) et plus souvent traités par voie orale (70 versus 60%). Cette dernière est survenue avec un délai médian de 12 mois. Deux circonstances ont été individualisées en fonction du délai : les atteintes de survenue tardive (délai >2 mois après le

début) et les atteintes précoces (délai < 2mois). Les atteintes hématologiques de survenue tardive (80%), évoquent un mécanisme de toxicité chronique ou une surexposition due à une pathologie intercurrente. Chez ces patients, l'atteinte était contemporaine d'un déficit sévère en folates (25%), d'une insuffisance rénale (secondaire à une diarrhée, une intervention,...) (19%) ou d'une infection, d'une perte de poids, d'une augmentation de posologie ou d'une hypo-albuminémie sévère. Les atteintes de survenue précoce (20%) n'étaient pas associées à un facteur prédisposant : dans 15% des cas, il existait un passage récent de la voie orale à la voie sous-cutanée ou une augmentation récente de posologie, mais aucun autre facteur n'a été mis en évidence chez les autres patients, évoquant l'hypothèse d'un effet immuno-allergique ou d'un facteur génétique prédisposant (rôle éventuel du polymorphisme génétique de Méthylène-Tétrahydrofolate Réductase ?).

Cette étude confirme que la toxicité hématologique du méthotrexate par voie orale à faible dose n'est pas rare, qu'elle peut être fatale et qu'elle est souvent évitable, soit parce qu'elle est consécutive à une erreur de prescription, de dispensation ou de prise, soit parce qu'elle est consécutive à une interaction médicamenteuse (en particulier avec certains antibiotiques) ou à une pathologie intercurrente aiguë conduisant à une surexposition. Chez les autres patients, la survenue retardée de l'atteinte hématologique correspond à un effet cumulatif sur le déficit en folates.

Ces cas souvent gravissimes nous conduisent à rappeler les recommandations lors de l'utilisation du méthotrexate à faible dose par voie orale : il est indispensable de réaliser une surveillance fréquente de la numération formule sanguine pendant les premières semaines de traitement, puis régulièrement tous les 2 à 3 mois, en particulier chez le patient âgé ou à fonction rénale altérée, ou en cas d'infection ou d'autre événement intercurrent (déshydratation, nouveau médicament associé) et la nécessité d'une supplémentation en folates en cas de traitement prolongé. Enfin, en cas de diminution clinique significative des leucocytes ou des plaquettes, le méthotrexate doit être arrêté immédiatement.

*Lalevée S, Eur J Clin Pharmacol 2019; PMID:31350129*

**Hypertension artérielle compliquant un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine : un risque à connaître**

avec l'aimable autorisation du Pr JL Montastruc

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sont les antidépresseurs les plus utilisés. Si le risque d'hypertension artérielle est bien connu, car en lien avec les propriétés pharmacologiques des IRS également inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, cet effet est discuté avec les IRS dit « purs ». L'équipe de pharmacologie clinique et de pharmacovigilance de Caen en collaboration avec celles de Toulouse, Dijon et Nice et des chercheurs italiens ont souhaité confirmer ce risque en utilisant les bases de pharmacovigilance. Les auteurs ont retrouvé près de 15 000 notifications d'HTA avec les IRS purs (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline). L'âge moyen des patients était

de 54 ans et il s'agissait pour 69% de femmes. Les notifications concernaient par rang de fréquence, la sertraline, la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la fluvoxamine, ce qui traduit sûrement, au moins en partie, les habitudes de prescription. Une association statistiquement significative (ROR) a été retrouvée avec tous les antidépresseurs, ceux ayant l'association la plus forte étant la paroxétine puis la sertraline, la fluoxétine, la fluvoxamine, l'escitalopram et le citalopram. Dans la base française de pharmacovigilance, figurent des observations identiques. Selon les auteurs, cet effet indésirable serait lié soit par l'effet vasoconstricteur de la sérotonine (dont on peut rappeler qu'un des premiers

noms était vasotonine) ou encore par l'inhibition de la recapture de la noradrénaline puisque ces médicaments ne sont absolument pas sélectifs de la sérotonine. Ce travail de pharmacovigilance confirme que le risque d'HTA ou d'aggravation d'une HTA existe avec tous les antidépresseurs sérotoninergiques, même ceux qualifiés de « purs » (car non adrénérgiques). Il s'observe évidemment plus fréquemment chez les sujets âgés, ces médicaments sont donc à ajouter à la liste des médicaments déterminant l'hypertension artérielle et cet effet indésirable est à prendre en compte chez tout hypertendu souffrant d'une dépression qui nécessite d'être traitée.

*Humbert X, Fundam Clin Pharmacol 2019; PMID:30489655*

## Vos déclarations et vos questions au CRPV

### Une bien curieuse mydriase unilatérale

C Simon - AP Jonville-Bera

Cette jeune patiente consulte en urgence pour des troubles de la vision d'un oeil et des céphalées. A l'examen est notée une mydriase unilatérale aréactive faisant suspecter une pathologie neurologique. Mais l'IRM cérébrale est normale, sans hémorragie ni anévrisme, de même que l'ensemble de l'examen neurologique. Après plusieurs heures, la mydriase disparaît et à la reprise de l'interrogatoire, cette patiente vous apprend qu'elle est infirmière. A quelle étiologie pensez-vous ?

Il s'agit d'une mydriase en lien avec l'exposition professionnelle au Scopoderm® (scopolamine). Elle avait appliqué, le matin même, ce dispositif transdermique à un patient, n'avait pas mis de gant pour le manipuler et s'est probablement touché l'œil peu après. Le délai de survenue de la mydriase et des céphalées est compatible avec le rôle du Scopoderm®. Les propriétés atropiniques de la scopolamine expliquent la survenue d'une mydriase, par contact direct entre les traces de substance active restées sur les doigts et l'œil (ou la lentille de contact). Ainsi, les patients et les professionnels de santé manipulant un dispositif transdermique Scopoderm® ne doivent pas oublier de se laver soigneusement les mains après l'application et le retrait d'un dispositif, afin d'éliminer totalement les résidus de principe actif, et d'éviter cet effet et d'éventuels examens complémentaires inutiles.

### Migraine, triptan et grossesse : une triade à risque

AP Jonville-Bera

Cette patiente de 22 ans est migraineuse. Elle prend régulièrement du naratriptan pour ses crises de migraine (environ 1 fois par semaine). Elle vous consulte car elle vient de débuter une grossesse. A cette occasion, elle vous pose la question de la poursuite possible de ce médicament pendant la grossesse.

La prévalence de la migraine est élevée chez la femme en âge de procréer. Les données portant sur les risques des triptans en début de grossesse n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif en particulier pour le sumatriptan pour lequel les données sur plus de 1000 femmes exposées pendant le 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation. Cependant, les triptans sont des agonistes sérotoninergiques et ont des effets vasoconstricteurs (c'est d'ailleurs leur mécanisme d'action). Les études rassurantes disponibles à ce jour ne concernaient que le 1er trimestre de la grossesse et aucune étude n'apporte des données rassurantes après ce terme. Dans une étude, une petite augmentation du risque d'atonie utérine et d'hémorragie de la délivrance (mais pas de prématurité, ni de petit poids de naissance) ont été associées à la prise d'un triptan au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Ainsi, comme pour tous les autres médicaments vasoconstricteurs, leur administration pendant la grossesse est, de principe, déconseillée. Cette recommandation de bon sens vient d'être confortée par une alerte récente. En pharmacovigilance, des cas de fausse-couche tardive, de retard de croissance intra-utérin (RCIU) voire de mort fœtale in utero ont été rapportés après des prises (nombreuses ou non) d'un triptan après le 1er trimestre. Certes les causes de mort fœtale ou de RCIU sont nombreuses (âge maternel avancé, tabagisme, obésité, pathologie maternelle,...), et il est impossible de dire que le triptan était seul en cause dans chacun de ces cas. Cependant la prise de ce médicament vasoconstricteur a pu diminuer la vascularisation placentaire et entraîner une hypoperfusion, donc potentiellement un RCIU ou une mort fœtale. Ces observations font également poser la question d'un effet-dose.

Il convient donc d'être particulièrement prudent sur la poursuite d'un triptan pendant la grossesse. Si les données sont rassurantes pour la prise ponctuelle d'un triptan pendant le 1er trimestre, il convient de mettre en garde les femmes et de les informer que la prise d'un triptan n'est pas recommandée à partir du 2ème trimestre de grossesse, en raison de risques potentiels pour le fœtus.

## Enquêtes de Pharmacovigilance

### Migrations dans l'artère pulmonaire de l'implant d'étonogestrel (Nexplanon®)

C Simon

Le Nexplanon® (anciennement Implanon®), implant contraceptif sous-cutané progestatif (étonogestrel), fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002, dont le CRPV de Tours a la charge. Nos 3 précédents rapports avaient porté sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les grossesses par inefficacité. Dans le cadre d'une variation européenne, l'ANSM nous a chargé d'évaluer un nouveau risque, celui de migration dans l'artère pulmonaire, plusieurs cas ayant récemment fait l'objet d'une publication en France.

Tous les cas de migration de cet implant dans l'artère pulmonaire (ou ses branches) notifiés aux CRPV ou au laboratoire jusqu'à l'automne 2018 ont été recensés et analysés.

L'analyse porte sur 27 cas graves de migration de l'implant d'étonogestrel dans l'artère pulmonaire ou ses branches (1 cas avec Implanon®, 26 cas avec Nexplanon®). L'âge médian des patientes était de 25 ans (extrêmes de 16 et 39 ans). Chez certaines patientes, il était fait mention de difficultés d'insertion, d'un hématome, ou d'un implant non palpable juste après la pose, évoquant une insertion intravasculaire ou très profonde. Cependant, dans plus de la moitié des cas, l'implant était palpable juste après la pose et pendant plusieurs mois, puis devenait non palpable, évoquant une migration secondaire, à distance de la pose. Si la migration était souvent asymptomatique (migration découverte au moment du retrait pour désir de grossesse ou implant devenu non palpable), chez certaines patientes des manifestations respiratoires ou des douleurs thoraciques ont conduit à des examens complémentaires, ces derniers amenant à la découverte de la migration. Dans la plupart des cas, l'implant a pu être retiré par voie endovasculaire, mais chez environ 20% des patientes une thoroscopie ou une thorotomie (quelques fois compliquée), a été nécessaire. L'incidence des cas notifiés en France augmente depuis 2013, date de la 1<sup>er</sup> publication, nous l'avons estimée à 3,17 cas pour 100 000 implants en 2017. Cette incidence est très supérieure à l'incidence mondiale estimée par la firme (1,3 cas pour 1 000 000 implants).

Pour certains auteurs, la migration est secondaire à une insertion de l'implant directement dans la veine basilique, voire dans la veine brachiale, expliquant la survenue d'un hématome après la pose. Pour d'autres, une insertion dans le tissu aréolaire lâche profond à proximité de l'articulation du coude prédisposerait à la migration secondaire dans le système veineux du bras. En effet, d'après une étude récente, l'implant n'est pas toujours immobile après la pose et peut se déplacer de 2 cm environ. Pour migrer dans l'artère pulmonaire, l'implant passerait par la veine basilique, la veine brachiale, la veine axillaire, la veine sous-clavière puis la veine cave supérieure, avant de gagner la circulation artérielle via les cavités droites et de se loger dans l'artère pulmonaire (préférentiellement gauche) ou une de ses branches. Compte-tenu du risque de fibrose, une extraction rapide de l'implant après la migration est recommandée afin de limiter les complications du retrait s'il est enchâssé dans la paroi de l'artère pulmonaire. Les facteurs de risque de migration seraient l'activité physique, un poids insuffisant ou une prise de poids importante.

Afin de limiter cet effet indésirable rare mais grave, plusieurs mesures ont été préconisées : la palpation régulière (2 fois par mois) par la patiente afin de vérifier la présence de l'implant, la recherche systématique de l'implant à distance du site de pose en cas d'implant non palpable immédiatement après la pose, d'hématome ou d'implant devenu non palpable, et la vérification de la bonne position de l'implant en cas de manifestations respiratoires non expliquées par un autre diagnostic. L'ANSM adressé une nouvelle information aux professionnels de santé et aux patientes début décembre pour les informer de ce risque et la fiche mémo sur la contraception de la HAS a été mise à jour ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e\\_mai\\_contraceptionfadulte-procreer-060215.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_mai_contraceptionfadulte-procreer-060215.pdf)).

*Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019011 – <https://ansm.sante.fr>*

### Effets indésirables ischémiques des spécialités à base de vasoconstricteurs utilisés dans le rhume avec l'aimable autorisation du Pr JL Montastruc (Toulouse)

Depuis de nombreuses années, l'équipe du CRPV de Toulouse alerte via le BIP occitanie sur les effets indésirables cardiovasculaires (infarctus du myocarde, crise hypertensive, ...) et neurologiques centraux (accident vasculaire cérébral ischémique, accident ischémique transitoire, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, ...), des vasoconstricteurs décongestionnants utilisés dans le rhume. Rappelons encore une fois que ces effets indésirables sont attendus sur le plan pharmacodynamique. Les principes actifs utilisés par voie orale ou par voie nasale (éphédrine, pseudoéphédrine, phényléphrine, oxymétazoline, naphazoline, et tuaminoheptane) sont des sympathomimétiques directs (agoniste alpha et/ou bêta adrénergique) et/ou indirects (par augmentation de la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques). Rappelons également que les spécialités par voie orale sont toujours disponibles sans ordonnance (19 spécialités à ce jour). Une énième analyse de la base des données de pharmacovigilance entre 2012 et 2018 a retrouvé 258 cas (graves) d'effets indésirables parmi lesquels 4 décès. Il s'agissait de 44 cas d'effets indésirables cardiovasculaires dont 9 cas d'infarctus du myocarde et 65 cas d'effets indésirables neurologiques centraux dont 22 AVC ischémiques. Deux cas graves de colite ischémique ont également été notifiés. Le mésusage (prise supérieure à 5 jours, association de 2 vasoconstricteurs,...) et l'utilisation par des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, pathologie coronarienne, ...) étaient importants parmi ces cas. Cette nouvelle analyse confirme (s'il en était encore nécessaire) le risque de troubles ischémiques avec ces médicaments qui, rappelons-le également, n'ont fait aucune preuve de leur efficacité dans cette pathologie bénigne qui est le rhume (qui dure en moyenne 1 semaine avec ou sans médicament).

Malgré les nombreuses alertes de pharmacovigilance depuis 2001 et l'interdiction de la publicité grand public depuis décembre 2017, ces médicaments continuent encore et toujours à être banalisés et vendus sans ordonnance en exposant les patients à des effets indésirables graves ! BIP occitanie repose donc encore une fois la même question : combien d'effets indésirables graves et de décès va-t-on devoir attendre avant de prendre la vraie décision qui s'impose : la prescription médicale obligatoire ?

*BIP occitanie 2019;26(3):44-66*

## Synthèses

### Angioedème bradykinique médicamenteux : Savoir l'évoquer et stopper le médicament en cause !

C Lengellé

Les angioedèmes (AE) bradykiniques (par défaut de la dégradation de bradykinine) sont d'origine héréditaire (associés ou non à un déficit en C1 inhibiteur), ou médicamenteuse (par inhibition d'enzymes qui dégradent la bradykinine). Ces enzymes sont l'enzyme de conversion (EC), la dipeptidylpeptidase IV (DPP IV), et la neprilysine (ou endopeptidase neutre-NEP), l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN), et la kininase I. Les AE bradykiniques sont essentiellement rapportés chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou plus rarement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Leur incidence, estimée entre 0,1 et 2,2 %, est sûrement très largement sous-estimée. Ils peuvent être favorisés et/ou révélés par la prise d'un autre médicament (souvent débuté depuis moins de 3 mois) intervenant également sur les voies de dégradation de la bradykinine, à savoir les inhibiteurs de DPP IV (les gliptines et les immunosuppresseurs, en particulier inhibiteur mTOR), les inhibiteurs de la néprilysine (racécadotril et le métabolite actif du sacubitril), les thrombolytiques ou encore les œstrogènes.

Ces AE se présentent le plus souvent comme des œdèmes isolés de l'hypoderme (sans urticaire ou tout autre signe clinique évoquant une réaction anaphylactique), non prurigineux, de survenue brutale, localisés principalement au niveau du visage, de la langue ou des voies aériennes supérieures (30% d'atteinte laryngée si AE de la face). Plus rarement, ils peuvent être localisés au niveau de la muqueuse digestive et se présenter sous forme de douleurs abdominales d'intensité variée. Les délais de survenue sont variables de quelques heures à plusieurs années après le début du traitement, avec une majoration de leur fréquence et/ou de leur intensité, et toujours une prédilection pour la localisation ORL. Contrairement à l'AE allergique (IgE médié), l'AE bradykinique régresse spontanément malgré la poursuite du médicament, ce qui conduit souvent à ne pas évoquer l'hypothèse médicamenteuse. Les taux de C1 inhibiteur (pondéral ou fonctionnel) et de C4 sont normaux, contrairement aux formes héréditaires ou acquises. Enfin, certains patients peuvent présenter une récurrence de l'AE, jusqu'à 6 mois après l'arrêt du médicament ce qui peut compliquer le diagnostic.

#### Avec les inhibiteurs de la DPP IV (inhibiteurs de mTOR et gliptines)

Avec les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus, temsirolimus) le risque d'AE est augmenté en cas de traitement associé avec un IEC, l'incidence estimée en 2010 passant de 1,2% sous inhibiteur de mTOR seul à 6,6% chez les transplantés traités par inhibiteur de mTOR et IEC (2,2% chez les patients sous IEC seul. Pour certains auteurs, le risque d'AE sous IEC serait majoré avec tous les immunosuppresseurs, mais les données in vitro suggèrent que le sirolimus serait plus à risque (diminution de l'activité de la DPP-IV plus importante). Rappelons que l'association d'une gliptine à un IEC multiplie par 4 à 9 le risque d'AE.

#### Avec les inhibiteurs de la néprilysine (racécadotril, sacubitril)

L'association du racécadotril à un IEC favorise également la survenue d'AE bradykinique. En effet, le racécadotril agit comme un inhibiteur de NEP, qui intervient également dans la dégradation de la bradykinine et de la substance P comme l'enzyme de conversion. Cette association est désormais déconseillée, et elle est contre-indiquée chez les patients ayant un antécédent d'AE sous IEC. Le métabolite du sacubitril autre inhibiteur de la NEP, est contre-indiqué avec un IEC et une fenêtre de 36h est recommandée en cas de relais du sacubitril vers un IEC ou inversement.

#### Avec les autres médicaments (altéplase, œstrogènes et hormonothérapie)

Les thrombolytiques tels que l'altéplase, augmentent la synthèse de bradykinine (via le tissu plasminogène activator en clivant le kininogène). Après injection d'altéplase lors d'un AVC ischémique, l'incidence des AE (à prédominance orolinguale mais pouvant atteindre la face) est estimée entre 1,7 et 5,1% des patients. Une étude a montré que les patients traités par IEC avait un risque d'AE 13 fois plus élevé après injection d'altéplase (RR 13,6 [3-63]), le second facteur de risque étant la localisation de l'AVC aux zones du cortex frontal et insulaire (RR 9,1 [1,4-30]).

Enfin, les œstrogènes et l'hormonothérapie (estramustine) sont susceptibles d'interagir avec toutes les étapes de la synthèse de la bradykinine. Les femmes sous traitement hormonal substitutif présentent une réduction de l'activité de l'EC et un taux plus bas de C1 inhibiteur; ce qui augmente le risque de survenue d'AE en cas de traitement par un IEC. L'estramustine indiquée pour le traitement des cancers prostatiques hormonorésistants, est déconseillée chez les patients traités par IEC. Enfin, certains auteurs indiquent qu'au-delà de l'estradiol, les œstrogènes au sens large (endogènes et exogènes) et les phyto-œstrogènes, ainsi que les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, tamoxifène) pourraient être inducteurs d'AE bradykiniques.

L'ANSM rappelle dans son alerte de Novembre 2019, que la survenue d'un angioedème bradykinique chez un patient traité par IEC ou ARA II (sartan) doit conduire à son arrêt immédiat et à sa contre-indication à vie.

*Point d'information de l'ANSM du 12 Novembre 2019*

*Lettre D'information Pharmacovigilance de Bretagne de Janvier-Février-Mars 2018*

### **Fluoroquinolones et pathologies acquises du tissu conjonctif : quid du risque de valvulopathie mitrale ou aortique ?**

B Largeau

L'ANSM a récemment communiqué sur le risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles associé aux fluoroquinolones. Parmi ces derniers, les tendinopathies, décollements rétiens (cf. notre bulletin de septembre 2015), anévrismes et dissections aortiques (cf. notre bulletin de février 2019) semblent trouver une explication physiopathologique dans l'altération du métabolisme du collagène induite par les fluoroquinolones. À partir de l'ensemble des études observationnelles disponibles, une étude chinoise a quantifié le risque de survenue de ces « atteintes du collagène » lors d'un traitement par fluoroquinolone. Les auteurs ont inclus 22 études (12 cohortes et 10 cas-témoins) incluant 19 millions de patients. Dans cette méta-analyse, un traitement par fluoroquinolone est associé à une augmentation significative du risque d'anévrisme et de dissection aortiques (OR=2.20 [1.92 – 2.52]), de

tendinopathie (OR=1.89 [1.53 – 2.33]) mais aussi de décollement rétinien (OR=1.25 [1.01 – 1.53]), ce dernier persistant à distance de l'arrêt (entre 30 et 365 jours).

La publication récente d'un cas d'insuffisance aortique lors d'un traitement par ciprofloxacine ainsi que la nature collagénique des valves cardiaques constituent le rationnel d'une étude canadienne récente évaluant le risque de valvulopathie (mitrale et aortique) avec les fluoroquinolones (ciprofloxacine, levofloxacine et moxifloxacine). Les auteurs ont combiné une étude de disproportionnalité dans la base de pharmacovigilance étatsunienne (n=102 cas) et une étude cas-témoins sur base médico-administrative (15 502 valvulopathies, 125 020 témoins). La première approche confirme un signal pour l'association fluoroquinolone et valvulopathie, mais uniquement pour la levofloxacine (ROR=1.80 [1.37 – 2.37]) et la ciprofloxacine (ROR=1.67 [1.24 – 2.25]). L'étude de pharmacoépidémiologie met en évidence une augmentation significative du risque de valvulopathie dans les 30 jours suivant l'instauration d'une fluoroquinolone comparativement à l'amoxicilline (aRR=2.40 [1.82 – 3.16]) ou à l'azithromycine (aRR=1.75 [1.34 – 2.29]). L'analyse en sous-groupe de chacun des 2 types valvulopathies apporte les mêmes conclusions. Ainsi, même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque, le spectre des atteintes du tissu conjonctif induites par les fluoroquinolones semble s'élargir aux atteintes valvulaires.

*Yu et al, Drug Saf 2019 PMID: 31077091*

*Etminan et al, J Am Coll Cardiol 2019 PMID: 31514945*

*Lettre aux professionnels de santé de l'ANSM 10/04/2019*

## Informations diverses

*AP Jonville-Bera*

### Complications neurologiques graves chez les usagers de protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) est un gaz d'usage médical, mais il est également largement présent sous d'autres formes (siphon à chantilly, aérosol d'air sec, ...). Ces présentations non médicales font l'objet d'un détournement de plus en plus fréquent à des fins récréatives (euphorie, hilarité, distorsion audiovisuelle) en particulier par les jeunes. Les manifestations attendues étant fugaces, la consommation (via un ballon de baudruche) est très souvent répétée.

Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ont alerté récemment sur plusieurs cas de manifestations neurologiques graves en lien avec cet usage.

Les risques de cette consommation sont :

- immédiats : asphyxie, perte de connaissance, brûlure (froid du gaz), perte du réflexe de toux
- retardés en cas d'utilisation régulière ou à forte dose : atteintes neurologiques (myélite aiguë, sclérose combinée de la moelle, tétraparésie, paraplégie, polyradiculonévrite aiguë) en rapport avec un déficit fonctionnel en vitamine B12 (*le dosage de vitamine B12 peut être normal, dans ce cas doser l'homocystéinémie et l'acide méthylmalonique*).

Les déclarations et les questions portant sur ce détournement d'utilisation et ses conséquences sont à transmettre au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (C.E.I.P) et d'Addictovigilance Ile de France (Fernand Widal) qui a en charge la région Centre Val de Loire. (tel : 01 40 05 42 70 ; [ceip.addictovigilance-paris.lrb@aphp.fr](mailto:ceip.addictovigilance-paris.lrb@aphp.fr))

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

*F. Beau-Salinas - C. Lengellé*

### ANSM - Juillet 2019

#### **Motilium® et génériques (dompéridone) : Contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans**

La dompéridone indiquée pour le soulagement des nausées et des vomissements, fait l'objet d'une surveillance attentive en raison de ses effets indésirables graves notamment cardiaques, ayant déjà conduit à plusieurs modifications de son AMM.

Dans le cadre de la réévaluation européenne du rapport bénéfices/risques, une étude d'efficacité comparant la dompéridone au placebo en plus de la réhydratation orale en population pédiatrique (< 12 ans) n'a pas mis en évidence de supériorité de la dompéridone par rapport au placebo. Suite aux résultats négatifs de cette étude : la dompéridone devient contre-indiquée chez les enfants de < 12 ans et/ou pesant < 35 kg ; la suspension buvable ne contiendra plus de seringue.

L'ANSM rappelle également les recommandations de bon usage, à savoir que : la dose est limitée à 10 mg jusqu'à 3 fois par jour (dose maximale 30 mg/j) ; la durée de traitement doit être la plus courte possible, sans dépasser 1 semaine de traitement ; la

dompéridone est contre-indiquée notamment en cas d'insuffisance hépatique et dans certaines situations à risque d'allongement du QT (pathologie cardiaque, interaction médicamenteuse avec les médicaments allongeant l'intervalle QT et les inhibiteurs puissants du CYP3A4).

#### **Darzalex® (daratumumab) : Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**

Le daratumumab est indiqué en association pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en première ou seconde ligne de traitement et en monothérapie pour les adultes en rechute.

Une revue récente des essais cliniques et des cas rapportés en pharmacovigilance a mis en évidence des cas de réactivation du VHB, dont certains d'issue fatale. Pour la majorité, ces cas sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement et des facteurs de risque sont identifiés : antécédent de greffe autologue de cellules souches, administration antérieure ou concomitante d'un immunosuppresseur, et patients

vivant ou originaires de régions avec une forte prévalence du VHB.

En raison du risque de réaction du VHB, désormais tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'infection par le VHB avant l'initiation du daratumumab. Les patients déjà traités, sans sérologie VHB préalable, doivent être dépistés. Pour les patients présentant une réactivation du VHB, le traitement par daratumumab doit être arrêté et les patients doivent bénéficier d'une consultation par un infectiologue. Pour les patients ayant une sérologie positive au VHB, une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation doit être instaurée pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt. Pour les patients chez lesquels la réactivation du VHB est correctement contrôlée, la reprise du traitement doit être discutée avec l'infectiologue.

#### **Onivyde® (irinotécan liposomal) : Risque d'erreur médicamenteuse**

L'irinotécan liposomal est indiqué en 2e ligne, en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine dans l'adénocarcinome du pancréas métastatique.

Le dosage d'Onivyde® est désormais exprimé sous forme de base anhydre libre d'irinotécan (4.3 mg/ml) et non plus sous forme de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (5 mg/ml).

En conséquence, la dose d'initiation recommandée, est désormais de 70 mg/m<sup>2</sup> (et non plus 80 mg/m<sup>2</sup>). Cette différence est d'environ 2%, et l'utilisation de l'ancienne expression peut conduire à une erreur de 16% dans la dose administrée. La quantité de principe actif dans le flacon est inchangée.

Ancienne expression Dose exprimée sous forme de sel (mg/m <sup>2</sup> )	Nouvelle expression Dose exprimée sous forme de base libre (mg/m <sup>2</sup> )
80	70
60	50
50	43
40	35

Par conséquent, il est recommandé aux prescripteurs de mettre à jour leur protocole avec la nouvelle expression du principe actif (base anhydre libre d'irinotécan) et du dosage, et le calcul de la dose, de mentionner l'expression du dosage et l'expression utilisée pour le calcul de la dose (sous forme libre ou sous forme de sel) sur la prescription ; aux pharmaciens de limiter la coexistence des anciennes et nouvelles présentations d'Onivyde® et de les stocker séparément, d'informer tous les professionnels de santé impliqués dans la préparation des poches de perfusion du changement d'expression du dosage et du calcul de la dose et de s'assurer que la mention sous forme de base libre ou de sel soit bien spécifiée.

#### **Roactemra® (tocilizumab) : Risque d'atteintes hépatiques graves**

Le tocilizumab est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'artérite à cellules géantes chez les patients adultes, de l'arthrite juvénile

idiopathique polyarticulaire chez les enfants de plus de 2 ans, et de l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Une évaluation de la sécurité a mis en évidence des cas graves d'hépatite compliqués d'insuffisance hépatique aiguë dont 2 ont nécessité une transplantation hépatique. Ces atteintes surviennent entre 2 semaines et plus de 5 ans après le début du traitement (délai médian de 98 jours).

En raison du risque d'hépatotoxicité, le tocilizumab n'est pas recommandé lorsque les transaminases sont > 5N et il doit être débuté avec précaution si les transaminases sont >1,5 N ; les transaminases doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines au cours des 6 premiers mois de traitement puis toutes les 12 semaines ; en cas d'élévation des transaminases, une réduction de la posologie, une suspension du traitement voire un arrêt définitif pourra être nécessaire ; les patients doivent être informés des signes d'atteinte hépatique, et doivent consulter immédiatement leur médecin si de tels symptômes apparaissent.

#### **Ercefuryl® et génériques (nifuroxazide) : Prescription médicale obligatoire et contre- indication chez les moins de 18 ans**

Le nifuroxazide est indiqué pour le traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxico-infectieux...).

Une réévaluation de la balance bénéfique/risque a été entreprise par l'ANSM suite à des cas graves de réactions immunoallergiques immédiates (choc anaphylactique, œdème de Quincke) ou retardées (eczéma, réaction de photosensibilité) notamment chez les enfants, ou encore d'effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique). Compte tenu du profil de sécurité, du mésusage (utilisation en cas de diarrhée virale ou en prévention de l'infection diverticulaire) et de l'insuffisance d'études cliniques chez l'enfant, le nifuroxazide est désormais : contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans ; délivré uniquement sur prescription médicale (liste I).

En France, la majorité des diarrhées infectieuses sont d'origine virale, pathologie pour laquelle le nifuroxazide n'a aucun intérêt clinique. Leur prise en charge chez l'enfant repose sur l'administration de solutés de réhydratation orale.

#### **Adénuric® (fébuxostat) : Augmentation du risque de mortalité en cas de pathologie cardiovasculaire**

Le fébuxostat, inhibiteur non purinique et sélectif de la xanthine oxydase, est indiqué dans l'hyperuricémie chronique et en traitement préventif du syndrome de lyse tumorale.

Les résultats évaluant la sécurité cardiovasculaire du fébuxostat et de l'allopurinol chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire (CV) majeure atteints de goutte, ont mis en évidence dans le groupe fébuxostat, en comparaison au groupe allopurinol, un taux de décès de cause CV significativement plus élevé (4,3% vs 3,2%, HR = 1,34, [1,03 - 1,73]) et un taux de mortalité toutes causes significativement plus élevé (7,8% versus 6,4%, HR = 1,22 [1,1-1,47]). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les autres événements CV majeurs (infarctus du myocarde et AVC non fatals, revascularisation en urgence due à un angor instable).

Par conséquent, le traitement par fébuxostat chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire majeure préexistante (infarctus du myocarde, AVC cérébral ou angor instable) doit être évité, sauf si aucune autre alternative thérapeutique n'est possible. Une étude est en cours afin d'évaluer le profil de sécurité du fébuxostat en comparaison à l'allopurinol chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique chronique et un facteur de risque cardiovasculaire (résultats attendus pour 2020).

**Elmiron® (polysulfate de pentosan sodique) :  
Risque de maculopathie pigmentaire**

Le polysulfate de pentosan sodique est indiqué pour le traitement du syndrome de la vessie douloureuse chez les adultes souffrant de douleurs modérées à importantes, d'impériosité urinaire et de pollakiurie. Des cas de maculopathie pigmentaire sont publiés notamment chez des patients traités au long cours et à posologie élevée (> 300 mg/j). Ces maculopathies sont spécifiques du polysulfate de pentosan avec une hyperpigmentation paracentrale unique et légère au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) associées à des zones d'atrophie de l'EPR (fond d'œil), des anomalies de l'EPR et de la rétine sous-jacente, généralement contenues dans plusieurs zones bien délimitées (imagerie multimodale de la rétine). On ignore si l'arrêt du traitement permet de stopper ou modifier l'évolution de cette atteinte rétinienne. Compte tenu de la gravité et de la nature potentiellement irréversible de la maculopathie pigmentaire, l'ANSM recommande aux prescripteurs d'effectuer chez leurs patients, en particulier ceux traités au long cours, des examens ophtalmologiques réguliers afin de détecter précocement une maculopathie pigmentaire. Les patients doivent consulter rapidement leur médecin en cas de survenue de troubles visuels tels que des difficultés à la lecture et une adaptation lente à une luminosité faible ou réduite. En cas de survenue d'une maculopathie pigmentaire sous pentosan, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

**ANSM - Septembre 2019**

**Gilenya® (fingolimod) : Risque de malformations majeures en cas d'exposition pendant la grossesse**

Le fingolimod est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente, en 2ème ligne ou en cas d'évolution rapide de la maladie. Les données post-commercialisation d'exposition au fingolimod au cours de la grossesse, suggèrent un risque de malformation congénitale 2 fois plus élevé que celui observé dans la population générale (qui est de 2 à 3%), en particulier des cardiopathies congénitales (septum auriculaire et ventriculaire, tétralogie de Fallot) et des anomalies rénales et musculo-squelettiques. Par conséquent, le fingolimod est contre-indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace. Il conviendra, en cas d'exposition au cours de la grossesse : d'arrêter le fingolimod, de donner une information sur les risques et de réaliser un suivi rapproché de la grossesse dont un suivi échographique. Chez la femme en âge de procréer, il conviendra avant et pendant le traitement, de s'assurer que la patiente est informée des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, que le test de grossesse est négatif avant l'initiation du traitement, et

qu'une contraception efficace est utilisée pendant le traitement et les 2 mois qui suivent l'arrêt. Le fingolimod doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse.

**Picato® (mébutate d'ingénol) :  
Risque de carcinome cutané**

Le mébutate d'ingénol utilisé pour le traitement des kératoses actiniques ou kératoses solaires chez les adultes, fait l'objet depuis sa mise sur le marché d'une surveillance concernant un éventuel sur-risque de certains cancers cutanés.

Des cas de carcinome épidermoïde cutané sont rapportés avec le mébutate d'ingénol et les résultats préliminaires d'une étude de sécurité, ont mis en évidence une incidence plus importante de carcinome épidermoïde cutané dans le groupe mébutate d'ingénol par rapport au groupe imiquimod. De plus, une méta-analyse avec le disoxate d'ingénol a mis en évidence une augmentation de certains cancers de la peau (carcinomes basocellulaires, maladie de Bowen et carcinome épidermoïde cutané) chez les patients après 14 mois de traitement.

Dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque du mébutate d'ingénol, les professionnels de santé doivent informer les patients du risque de survenue de lésions cutanées et dans cette éventualité de contacter immédiatement leur médecin. Le mébutate d'ingénol doit être utilisé avec précaution chez les patients avec antécédent de cancer de la peau.

**ANSM - Octobre 2019**

**Flammazine® crème (sulfadiazine argentique) :  
Restriction des indications**

La sulfadiazine argentique, est un dérivé sulfamide, pour lequel des effets indésirables cutanés (eczéma, réaction eczématiforme, éruption, trouble pigmentaire, réaction bulleuse), hématologiques (leucopénie, neutropénie, agranulocytose), des cas d'argyrie et d'insuffisance rénale sont rapportés.

La réévaluation récente du rapport bénéfice/risque par l'ANSM de la sulfadiazine argentique a conduit à la suppression de son indication dans le traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Par conséquent, la sulfadiazine argentique est désormais restreinte aux adultes et aux enfants de plus de 2 mois, en prévention et en traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré. Elle est contre-indiquée dans le traitement des plaies qui ne sont pas des brûlures, chez l'enfant de moins de 2 mois, au cours de l'allaitement si l'enfant a moins d'1 mois (risque d'ictère nucléaire en raison de l'immaturité du système enzymatique) ou s'il présente un déficit en G6PD (risque d'hémolyse). Elle doit être utilisée avec prudence chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du risque de passage systémique plus important et donc de survenue d'effets indésirables.

Son utilisation au cours de la grossesse est possible uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique.

En l'absence de cicatrisation après 15 jours de traitement, un avis médical doit être pris auprès d'un service de soins hospitalier spécialisé dans la prise en charge des brûlés.

**Venclyxto® (vénétoclax) : Reprise des inclusions dans les essais cliniques pour le myélome multiple**

Le vénétoclax est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association au rituximab ou en monothérapie.

Des études évaluant le vénétoclax dans le myélome multiple étaient en cours, mais les inclusions de nouveaux patients avaient été suspendues en mai 2019 (cf alerte PV/16/19 de mai 2019) en raison d'une proportion plus élevée de décès potentiellement liés à des infections dans le groupe vénétoclax lors de l'analyse intermédiaire de l'étude BELLINI.

L'ANSM informe que la reprise des inclusions est dorénavant possible à la condition d'une prophylaxie anti-infectieuse, de suivre les recommandations pour la gestion des infections et les vaccinations, qu'un comité d'experts comprenant au moins un infectiologue fasse une revue périodique des données cliniques d'efficacité et de sécurité.

A ce jour, le signal de sécurité identifié n'a pas d'impact pour les patients traités dans le cadre de l'AMM pour une LLC.

**ANSM - Novembre 2019****Ceftriaxone : Voie administration SC**

La ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) est indiquée par voie intraveineuse ou intramusculaire. Depuis une harmonisation européenne de 2014, l'administration par voie sous-cutanée n'est plus indiquée en raison de l'absence de données d'efficacité suffisantes et de réactions au site d'injection (érythème, œdème voire nécrose). En octobre dernier, l'ANSM a rappelé que l'administration par voie sous-cutanée n'était plus indiquée.

Cependant, l'ANSM précise à présent, en accord avec les laboratoires concernés, que dans certaines situations le clinicien peut juger indispensable l'administration de ceftriaxone par voie sous-cutanée au

regard du rapport bénéfice/risque pour le patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille.

Une étude est actuellement menée en France pour recueillir des données pharmacocinétiques et de tolérance de certains antibiotiques, dont la ceftriaxone, administrés par voie sous-cutanée versus voie intraveineuse.

**Angioedème bradykinique avec les IEC et les ARA II**

L'ANSM rappelle que la survenue d'un angioedème bradykinique chez un patient traité par IEC ou sartan doit conduire à l'arrêt immédiat du médicament et à sa contre-indication à vie.

Les angioedèmes, dont certains d'évolution fatale, rapportés chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II sont de type bradykiniques.

Ils sont de survenue brutale, et se présentent le plus souvent comme des œdèmes isolés de l'hypoderme localisés principalement au niveau du visage, de la langue ou des voies aériennes supérieures, plus rarement au niveau de la muqueuse digestive (entraînant des douleurs abdominales), des organes génitaux,....

Le fait qu'ils régressent spontanément malgré la poursuite de l'IEC ou du sartan, conduit souvent à ne pas évoquer ce diagnostic et à poursuivre ces médicaments, ce qui se traduit par une récurrence de l'angioedème, quelques fois sous une forme plus grave. Enfin, certains patients peuvent présenter une récurrence de l'angioedème 6 mois après l'arrêt du traitement, ce qui peut compliquer le diagnostic.

A noter que l'association à un médicament augmentant le taux de bradykinine, tel qu'une gliptine, un inhibiteur mTOR, le racécadotril (Tiorfan®), le métabolite actif du sacubitril et un thrombolytique (Actilyse®), peuvent favoriser leur survenue.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)**

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendue (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 01/07/2019 et le 30/11/2019 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 II : amélioration importante**Extension d'indication :

- **Kalydeco®** (ivacaftor) : est maintenant indiqué pour le traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois et plus (poids de 7 kg à moins de 25 kg),

porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

**ASMR III : amélioration modérée**Extension d'indication :

- **Botox®** (toxine botulinique de type A) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de sclérose en plaques et dont le mode mictionnel est spontané.

- **Opdivo® / Yervoy®** (nivolumab/ipilimumab) : cette association est maintenant indiquée, en première ligne, pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

- **Xtandi®** (enzalutamide) : inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, est maintenant indiqué pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque chez les hommes adultes.

**ASMR IV : amélioration mineure**Nouveaux médicaments :

- **Poteligeo®** (mogamulizumab) : est indiqué en 2<sup>nde</sup> ligne pour le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongicoïde (MF) ou un syndrome de Sézary.
- **Rubraca®** (rucaparib) : est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien en 2<sup>e</sup> ligne des patientes adultes avec ou sans mutation du gène BRCA germinale et/ou somatique, atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.
- **Slenyto®** (mélatonine) : est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Extension d'indication :

- **Cabometyx®** (cabozantinib) : est maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire qui ont été traités antérieurement par sorafénib, avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A).
- **Jinarc®** (tolvaptan) : est maintenant indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique de stade 1 à 4 à l'initiation du traitement. Les patients ont un DFG > 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et sont progresseurs selon les critères suivants : - une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire : • un volume rénal ajusté à la taille > 600 mL/m à l'IRM ; ≥ 630 mL/m à l'échographie, ou • une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie ; - et des signes d'évolution rapide de la maladie avec la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, hémorragie intra-kystique, infection intra-kystique, hématurie macroscopique, hypertension artérielle avant 35 ans, complications urologiques avant 35 ans) ou une perte significative du DFG d'au moins 3,5 mL/min par an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).
- **Maviret®** (glécaprévir/pibrentasvir) : est maintenant indiqué chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.
- **Orkambi®** (lumacaftor/ivacaftor) : est maintenant indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.
- **Venclyxto®** (vénétoclax) : est dorénavant indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.

**ASMR V : absence d'amélioration**Nouveaux médicaments :

- **Caddera®** (chlorure de calcium dihydraté) : est utilisé comme supplémentation calcique chez l'adulte et l'enfant dans le cadre de l'épuration extra-rénale continue, de la dialyse (quotidienne) prolongée à efficacité réduite, et d'un échange plasmatique thérapeutique utilisant une anticoagulation au citrate.
- **Carmustine Obvius®** (carmustine) : pour le traitement des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, myélomes multiples, lymphomes

hodgkiniens, lymphomes non hodgkiniens, - mélanomes.

- **Kigabeq®** (vigabatrine) : est indiqué chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum pour : - le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West), - le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.
- **Lonquex®** (lipegfilgrastim) : est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques).
- **Ozalin®** (midazolam) : est indiqué chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie.
- **Premior®** (ramipril / amlodipine) : est indiqué pour le traitement de l'hypertension, en thérapie de substitution chez les adultes bien contrôlés avec les produits individuels administrés simultanément au même niveau de dose que dans la combinaison, mais en comprimés séparés.
- **Ragwizax 12 SQ-Amb®** (Extrait allergénique standardisé d'ambrosie à feuille d'armoise (Ambrosia artemisiifolia)) : est indiqué chez l'adulte, pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambrosie insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques. Le diagnostic de l'allergie au pollen d'ambrosie est fondé sur une histoire clinique évocatrice et la confirmation par la positivité d'un test de sensibilisation (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) au pollen d'ambrosie (Ambrosia spp).
- **Spectrila®** (asparaginase recombinante) : est indiqué dans le cadre d'une polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les patients dès la naissance.
- **Skyrizi®** (risankizumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial. Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- **Subsol®** (sodium, calcium, magnésium, chlorure, bicarbonate, glucose anhydre, solution pour hémofiltration, hémodialyse et hémodiafiltration) solution prête à l'emploi est indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë, quelle qu'en soit la cause, nécessitant une hémofiltration, hémodialyse et hémodiafiltration continue.
- **Suvreza®** (rosuvastatine / ézétimibe) : association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, en tant que produits distincts, en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

- **Urivesc®** (trospium) : est indiquée pour le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor).
- **Vizimpro®** (dacomitinib) : est indiqué en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).
- **Zoryon®** (méthadone) : est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

#### Extension d'indication :

- **Bosulif®** (bosutinib) : inhibiteur de tyrosine kinase inhibant la protéine kinase anormale BCR-ABL1, est maintenant indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- **Ceretec®** (exametazime) : radiopharmaceutique à usage diagnostique pour le système nerveux central, est maintenant indiqué en pédiatrie dans toutes ces indications, à la fois en neurologie et dans les maladies infectieuses et inflammatoires.
- **Cymevan®** (ganciclovir) : est maintenant indiqué en prévention des infections à CMV chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse) dès la naissance jusqu'à 11 ans.
- **Flebogamma Dif®** (immunoglobuline humaine normale) : est maintenant indiqué chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique et neuropathie motrice multifocale.
- **Influvac Tetra®** (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) : est maintenant indiqué, chez l'enfant à partir de 3 ans, dans la prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.
- **Inovelon®** (rufinamide) : est maintenant indiqué pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans.
- **Kiovig®** (immunoglobuline humaine normale) : est maintenant indiqué pour le traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.
- **Kisqali®** (ribociclib) : est maintenant indiqué chez les femmes [ménopausées ou non] en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, pour le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole) comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.
- **Lidocaine Aguetant®** (lidocaïne) est maintenant utilisé chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol

par voie intra-veineuse, et chez l'adulte par voie IV en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

- **Nucala®** (mépolizumab) : est maintenant indiqué chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles avec un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\mu\text{L}$ ; et :- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue ; - ou des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée.
- **Orencia®** (abatacept) : est maintenant indiqué en association avec le méthotrexate dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD, ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.
- **Praluent®** (alirocumab) : est maintenant indiqué chez les patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent afin de réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL-c ( $\geq 0,7$  g/L) ne pouvant être contrôlé malgré un traitement hypolipémiant optimisé par une statine à dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe.
- **Ravicti®** (phénylbutyrate de glycérol) : est maintenant indiqué chez les enfants âgés de 0 à 2 mois comme traitement adjuvant à un régime alimentaire, pour la prise en charge au long cours des troubles du cycle de l'urée, impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I, ornithine carbamoyltransférase, argininosuccinate synthétase, argininosuccinate lyase, arginase I et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie qui ne peuvent être pris en charge
- **Translarna®** (ataluren) : est maintenant indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans ou plus.

#### SMR insuffisant (non remboursement)

- **Cymevan®** (ganciclovir) : pour le traitement prophylactique des infections à cytomégalovirus chez les enfants (de la naissance à 11 ans) ayant une immunodépression induite par une chimiothérapie anticancéreuse.
- **Invicorp®** (aviptadil + phentolamine) : pour le traitement symptomatique de la dysfonction érectile de l'homme adulte ayant une origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte.
- **Kisqali®** (ribociclib) : en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane, ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme pour le traitement des femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2.
- **Lenvima®** (lenvatinib) : pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.
- **Nexavar®** (sorafenib) : pour le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

- **Plenvu®** (macrogol 3350 + électrolytes + ascorbate sodique/acide ascorbique) : chez l'adulte dans le lavage intestinal préalable à tout examen nécessitant un intestin propre.
- **Praluent®** (alirocumab) : en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez : - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou - les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou - les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou - les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.
- **Praxilene®** (naftidrofuryl) : pour le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.
- **Rubraca®** (rucaparib) : en traitement de 3ème ligne ou plus du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, avec mutation BRCA.
- **Skilarence®** (fumarate de diméthyle) : pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique.
- **Tookad®** (padéliporfine) : thérapie photodynamique à visée vasculaire pour le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de la prostate bas risque unilatéral et non traité précédemment avec une espérance de vie  $\geq 10$  ans et : - un stade clinique T1c ou T2a ; - score de Gleason  $\leq 6$ , fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution - PSA  $\leq 0$  ng/ml – 3 carottes positives pour le cancer avec une longueur maximale de tissu tumoral par carotte inférieure 5 mm OU 1-2 carottes positives pour le cancer avec une carotte envahie à plus de 50 % OU une densité de PSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.
- **Triplixam®** (périndopril / indapamide / amlodipine) : pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.
- **Xarelto®** (rivaroxaban) : en association avec l'acide acétylsalicylique pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

### Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Cortiment®** (budésone) : a dorénavant un SMR faible (auparavant il était important) pour le traitement d'induction d'une rémission chez les patients adultes souffrant d'une RCH active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas.
- **Enbrel®** (étanercept) : a dorénavant un SMR important pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- **Symtuza®** (darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir alafénamide 10 mg) : a dorénavant un SMR insuffisant (après réévaluation) pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg).
- **Trimbow®** (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) : a dorénavant un SMR modéré pour le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.
- **Vyndaqel®** (tafamidis) : a dorénavant un SMR important (auparavant il était modéré) pour le traitement de l'amylose à transthyréline chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.
- **Xofigo®** (dichlorure de radium) : a dorénavant une ASMR mineure (IV), en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires chez les patients adultes pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques disponibles. Le Xofigo® est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone.

ISSN : 2610-4512

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

Rédacteurs : MS Agier, F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra, B. Largeau, C. Lengellé, C. Simon (CRPV Tours)

Relecteurs : F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra, B. Largeau, C. Lengellé, L. Vrignaud (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : décembre 2019

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, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.