

# Actualités en Pharmacovigilance

Numéro 116 Décembre 2019 - Mars 2020  
Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

## 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)

### L'essentiel

Page	Page
<b>COVID-19 PHARMACOVIGILANCE PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE</b>	<b>COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS</b>
IEC et ARAII : Faut-il les poursuivre ou les stopper en cas de COVID-19 ? ..... 2	<b>ASMR II :</b>
Quels effets indésirables de l'hydroxychloroquine en cas de COVID-19 ? ..... 3	- Extension d'indication : Foscavir® ..... 13
Quelques données de Pharmacovigilance ..... 3	<b>ASMR III :</b>
Usage des médicaments de ville durant l'épidémie de COVID-19 ..... 4	- Nouveaux médicaments : Vaborem®, Zynteglo® ..... 13
Médicaments dans le cadre de la pandémie COVID-19 ? ..... 4	- Extension d'indication : Keytruda® ..... 13
<b>PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE</b>	<b>ASMR IV :</b>
Ibuprofène : Risque de complications en cas de sinusite chez l'enfant ..... 5	- Nouveaux médicaments : Dovato®, Nyxoid®, Namuscla®, Waylivra® ..... 13
Méthylprednisolone : Données françaises sur l'hépatotoxicité ..... 5	- Extensions d'indication : Blincyto®, Dupixent®, Lynparza®, Mabthéra® ..... 13
Macrolides et grossesse : De nouvelles données ? ..... 6	Mozobil® ..... 14
<b>VOS DECLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV</b>	<b>ASMR V :</b>
Tramadol chez l'enfant : Attention au risque d'erreur d'administration ..... 6	- Nouveaux médicaments : Acide acétylsalicylique Mylan®, Baclocur®,
Quel antidépresseur prescrire à un patient épileptique ? ..... 7	Cufence®, Dovato®, Libtayo®, Lorviqua®, Lysakare®, Maintelyte®,
Selexid® et maladie métabolique : Un risque d'effet indésirable méconnu ! ..... 7	Palaxia®, Santuril®, Talzenna®, Technescan DTPA®, Therasolv®,
<b>ENQUETES DE PHARMACOVIGILANCE</b>	Verkazia®, Xylonor adréhalinée® ..... 14
Suivi national de pharmacovigilance du Sélexid® ..... 8	- Extensions d'indication : Flucelvax Tetra®, Iloméline®, Imnovid®,
<b>INFORMATIONS DIVERSES</b>	Imraldi®, Leptoprol® ..... 14
Le mésusage des médicaments ..... 9	Métoject®, Nasacort®, Pulmicort®, Revlimid®, Sprycel®, Trydonis® ..... 15
<b>INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA</b>	<b>SMR insuffisant :</b> Adcetris®, Anagrelide AOP®, Iloméline®,
Maxilase® (alpha-amylase) : Réaction anaphylactique ..... 9	Tecentriq®, Therasolv®, Waylivra®, Zynteglo® ..... 15
Nexplanon® (implant d'étonogestrel) : Migration dans l'artère pulmonaire ..... 9	<b>Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie</b>
Ondansétron (Zophren®) : Malformations congénitales ..... 10	<b>thérapeutique :</b> Entyvio®, Estrotep®, Gardasil 9®, Revolade®, Tafinlar®,
Mitomycine C : Erreurs médicamenteuses ..... 10	Tremfya®, Votrient®, Xelvia® ..... 15
Picato® (mébutate d'ingénol) : Carcinome cutané ..... 10	<b>RAPPORT D'ACTIVITE 2019</b> ..... 16
Tramadol : Restriction de la durée de prescription ..... 10	
Lemtrada® (alemtuzumab) : Nouvelles restrictions d'utilisation ..... 10	
Xeljanz® (tofacitinib) : Maladie thromboembolique veineuse et infections ..... 11	
Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®) : Femmes en âge de procréer ..... 11	
Montélukast (Singulair®) : Effets indésirables psychiatriques ..... 11	
Increlex® (mécasermine) : Risque de néoplasies bénignes ou malignes ..... 12	
Esmya® (ulipristal) : Suspension de l'AMM ..... 12	
COVID-19 et médicaments importés : Risque d'erreurs médicamenteuses ..... 12	
Hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir : Effets indésirables ..... 12	

### 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

**Editorial**

Ce numéro spécial, en raison de la crise sanitaire que nous traversons abordera certaines problématiques médicamenteuses en lien avec le COVID-19. Vous constaterez que les CRPV sont particulièrement impliqués dans le suivi des effets indésirables en lien avec les médicaments utilisés dans la prise en charge du COVID-19 en dehors des essais cliniques comme l'hydroxychloroquine ou l'association lopinavir/ritonavir. Tâche difficile en raison des nombreuses publications quotidiennes et des données très évolutives ! L'objectif n'est pas de prendre part à la polémique, mais bien de protéger les patients, par la mise en évidence de signaux afin d'en informer les médecins et éventuellement de proposer des mesures de surveillance particulières.

Grâce aux déclarations de professionnels de santé, les CRPV ont pu, dès le 26 mars, alerter l'ANSM sur un premier cas, puis un second cas grave de complications cardiovasculaires rapportés avec l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine. Ce signal s'est traduit en France par une information de l'ANSM aux professionnels de santé dès le 30 mars. On peut noter que la même information a été publiée par l'EMA le 23 avril et par la FDA le 24 avril, soit près d'un mois plus tard !

N'en déplaise aux détracteurs des méthodes ou de l'organisation de la pharmacovigilance française, il n'y aura donc pas eu besoin d'avoir l'exhaustivité des cas, encore moins de quantifier le risque (c'est l'objectif des études de pharmaco-épidémiologie) pour que le signal soit émis, confirmé et se transforme en alerte. L'objectif de la notification spontanée est de détecter des signaux et ce rôle a été pleinement rempli, au quotidien, par les professionnels de santé et les pharmacovigilants. Rappelons aussi que pour l'alerte qui nous intéresse, les notifications ont presque exclusivement (97%) été transmises directement aux CRPV concernés et que le portail n'a été utilisé que pour moins de 3% de ces déclarations. Ceci démontre qu'en cas de crise sanitaire, la surveillance rapprochée des effets indésirables des médicaments nécessite un réseau de pharmacovigilants organisés, disponibles et réactifs, implantés dans les CHU au plus près des professionnels, et couvrant grâce au maillage territorial, l'ensemble du territoire. Rappelons que pour être efficace et efficiente, donc pour que les signaux pertinents soient rapidement identifiés, la pharmacovigilance a besoin de déclarations au contenu médical détaillé, mais également de professionnels au savoir-faire et aux compétences spécifiques, rompus à l'analyse des effets indésirables, ... les pharmacovigilants. En situation de crise sanitaire, la pharmacovigilance ne peut donc pas reposer sur des modalités de déclaration trop administratives ou trop succinctes (i.e. le portail), sur l'analyse épidémiologique de données de santé seulement accessibles avec retard ou sur la seule intelligence artificielle. Ceci permet de rappeler que, plus que jamais, il est indispensable de nous déclarer les effets indésirables, en particulier avec les médicaments utilisés hors AMM, surtout s'ils sont graves. AP Jonville-Bera

## PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE COVID-19

AP Jonville-Bera – B Largeau

### IEC et ARAlI : Faut-il les poursuivre ou les stopper en cas de COVID-19 ?

Nombreuses sont les chroniques récentes évoquant un effet délétère ou bénéfique des médicaments ciblant le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) dans le COVID-19. Si le possible lien entre cette infection virale et les médicaments ciblant le SRAA, c'est-à-dire les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de type 1) et les ARAlI (antagonistes des récepteurs de type 1 à l'angiotensine II), n'est pas évident de prime abord, les données disponibles sur la physiopathologie de cette nouvelle maladie permettent de mieux l'appréhender. En effet, pour entrer dans la cellule, le SARS-CoV-2 utilise comme récepteur membranaire l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2). Le rôle de cette enzyme est de s'opposer aux effets de l'angiotensine II en régulant négativement le SRAA. La localisation ubiquitaire de cette enzyme, notamment alvéolaire pulmonaire, cardiaque et rénale expliquerait en partie les complications observées au cours du COVID-19. Par analogie aux autres coronavirus, la fixation du SARS-CoV-2 provoquerait une hyperactivation locale du SRAA responsable d'une cascade pro-inflammatoire et des lésions tissulaires observées. En raison de leurs propriétés pharmacologiques, l'impact des IEC/ARAlI dans le COVID-19 est sujet à controverse : est-il délétère ou bénéfique ?

La première hypothèse est qu'un traitement par IEC/ARAlI pourrait augmenter la probabilité d'infection et la virulence du SARS-CoV-2 en augmentant la densité de son récepteur notamment à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire. La seconde est qu'en rétablissant l'activité de l'ACE2 et en bloquant le SRAA, les IEC/ARAlI pourraient à l'inverse présenter

un effet bénéfique dans le COVID-19. En effet, chez ces patients, il existe une hyperactivation du SRAA comme en témoigne l'incidence élevée des hypokaliémies et l'augmentation de la concentration plasmatique en angiotensine II.

Un récent éditorial du New England Journal of Medicine synthétise les dernières études publiées à ce sujet. Il permet de conclure qu'à ce jour, les nombreuses études observationnelles montrent qu'un traitement chronique par IEC ou ARAlI ne majore pas 1/le risque d'infection à SARS-CoV-2 ; 2/ le risque de forme sévère en cas d'infection à SARS-CoV-2 ; 3/ la mortalité en cas d'hospitalisation pour COOVID-19. Néanmoins, ces résultats restent à interpréter à lumière des limites inhérentes aux études observationnelles et ne permettent pas de conclure à un éventuel effet bénéfique.

Les essais cliniques actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité d'un ARAlI dans l'évolution du COVID-19 ou l'impact de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement par IEC ou ARAlI en cas d'hospitalisation pour COVID-19 permettront de clore cette interrogation. En résumé, seule l'agrégation des données issues d'études cliniques bien menées, conçues et dimensionnées à cette fin permettront de statuer définitivement quant à l'impact (bénéfique ou délétère) de ces médicaments dans le COVID-19, que ce soit vis-à-vis du risque d'infection ou de complications de la maladie. Devant les résultats de ces premières études et comme de nombreuses sociétés savantes le recommandent, un traitement par IEC ou ARAlI ne doit pas être interrompu en raison du COVID-19.

*Ann. Endocrinol. - DOI :10.1016/j.ando.2020.04.005  
Vaduganathan et al., NEJM - PMID: 32227760  
Jarcho et al., NEJM - PMID: 32356625*

### Quels effets indésirables de l'hydroxychloroquine en cas de COVID-19 ?

La chloroquine et son dérivé l'hydroxychloroquine sont utilisés de longue date respectivement comme antipaludique et dans certaines maladies auto-immunes (PR et lupus). Ils ont récemment été mis sous les feux de la rampe en raison d'une activité *in vitro* sur la réplication du SARS-CoV-2. En raison de faiblesses méthodologiques majeures, les résultats des études cliniques actuelles évaluant l'efficacité de l'hydroxychloroquine seule ou en association à l'azithromycine dans le COVID-19 ne permettent pas de conclure, mais d'autres résultats sont attendus. Néanmoins, l'emballage médiatique a conduit le Haut Conseil de la Santé Publique (ref le 23 mars 2020) à réserver leur utilisation, en dehors des essais cliniques, à certains patients hospitalisés après décision collégiale et sous surveillance médicale stricte. En l'absence de preuve d'efficacité, le premier risque est d'exposer inutilement les patients à des effets indésirables. Si elle est relativement bien tolérée aux doses utilisées en prophylaxie antipalustre (100 mg/j), la chloroquine présente un certain nombre d'effets indésirables, dont certains concentration-dépendants. En dehors des troubles digestifs et des éruptions, des troubles neurologiques à type de céphalées, bourdonnements d'oreille, vertiges et acouphènes sont rapportés (signes de « cinchonisme » décrit avec la quinine), ainsi qu'un effet pro-convulsivant et des effets psychiatriques, tels que troubles thymiques, anxiété, insomnies et rarement décompensations psychotiques. Le risque de rétinopathie, dose et durée dépendant, n'est pas attendu en cas de traitement court. La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont également des effets indésirables cardiaques expliqués par leur effet inhibiteur des canaux potassiques hERG. Cet effet expose à un risque de prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'ECG de surface. Bien que cet effet soit concentration-dépendant et donc plus fréquent en cas de surdosage, des cas de dysrythmies graves sont rapportés à dose thérapeutique.

Cependant, comme pour d'autres médicaments, le profil des effets indésirables observés dans une indication n'est pas forcément extrapolable aux autres utilisations. Cette dimension est à prendre particulièrement en compte dans la situation qui nous préoccupe ici. Ainsi, dans une étude chez 84 patients hospitalisés pour COVID-19, le QTc était allongé en moyenne de 28 ms chez les patients traités par l'association hydroxychloroquine/azithromycine et 30% d'entre eux ont présenté un allongement de plus de 40ms conduisant chez 11% à un QTc > à 500 ms.

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer un risque de toxicité cardiaque majoré chez les patients COVID-19 : 1/ l'hypokaliémie fréquente chez ces patients, probablement en lien avec l'hyperstimulation du SRAA (*cf article supra*), mais aussi secondaire aux diarrhées et vomissements accompagnant l'infection 2/ l'association à d'autres médicaments allongeant le QTc, en particulier l'azithromycine et 3/ les effets cardiaques du SARS-CoV-2, qui laissent penser qu'il constitue lui-même une condition pro-arythmogène.

Il est donc essentiel de surveiller la kaliémie et de corriger toute hypokaliémie avant de débiter l'hydroxychloroquine, ce d'autant qu'elle peut entraîner une diarrhée, et de vérifier l'absence d'autre facteur de risque d'allongement du QTc comme une fréquence cardiaque lente (< 55 bpm) ou un syndrome de QT long congénital. L'association azithromycine et hydroxychloroquine justifie une surveillance renforcée, avec la réalisation d'un ECG avant le début du traitement, et dans les 3-4 h suivant la première administration d'hydroxychloroquine; puis 2 fois par

semaine pendant la durée du traitement ou en cas de symptôme évoquant un trouble du rythme cardiaque. Les données récentes de pharmacovigilance confirment ce risque de toxicité cardiaque, risque qui avait été anticipé dès le début de cette crise.

La généralisation de l'utilisation de l'hydroxychloroquine hors essais clinique alors qu'il n'existe, à ce jour, aucune preuve de son efficacité, au motif que ce médicament est connu de longue date et serait bien toléré n'est donc pas un argument recevable. Cela démontre, s'il en était encore besoin, que même en situation de crise aiguë, une évaluation bien conduite de l'efficacité et des risques est indispensable à la protection des patients. Cette utilisation sauvage compromet la complétion des essais cliniques, empêchant d'avoir une réponse rapide et fiable quant à son efficacité et retarde l'accès à une stratégie thérapeutique validée, ce qui est extrêmement préjudiciable en termes de santé publique. Des essais cliniques en cours pour évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine seule ou en association à différents stades de la maladie permettront enfin de répondre à cette question.

*Thérapie 2020, Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19  
Chorin Nat. Med. 2020, doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2*

### Quelques données de Pharmacovigilance

En collaboration avec le Réseau national des centres de pharmacovigilance (CRPV), l'ANSM a mis en place une surveillance continue des effets indésirables (EI) liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du COVID-19. Tous les médicaments utilisés dans ce contexte, en particulier l'hydroxychloroquine, le lopinavir/ritonavir, ... sont suivis. Ainsi, toutes les notifications d'EI transmises à chacun des 31 CRPV sont immédiatement analysées, prises en compte, saisies puis transmises aux CRPV de Dijon, en charge de l'analyse générale et de Nice en charge spécifiquement des EI cardiovasculaires. Ces enquêtes font l'objet d'une présentation lors du comité de suivi ANSM/CRPV des médicaments du COVID-19, comité auquel participent également les CRPV de Tours, Marseille et Toulouse. Un croisement des signaux, émanant notamment des essais cliniques et des déclarations de mésusage, est également réalisé et discuté dans le cadre de ce comité.

A la date du 28 avril, 395 EI en lien avec le COVID-19 ont été transmis aux CRPV, dont 257 en lien avec un médicament utilisé pour la prise en charge du COVID-19. Il s'agit pour la majorité d'EI secondaires à l'hydroxychloroquine (146 soit 57%), dont 12 cas d'EI en lien avec l'hydroxychloroquine utilisée en ville, ou à l'association lopinavir-ritonavir (103 soit 40%).

Pour l'hydroxychloroquine, 88% des cas sont graves. Il s'agit essentiellement de 102 cas de toxicité cardiaque, l'hydroxychloroquine étant prescrite seule ou associée à l'azithromycine (n=60).

Les cas notifiés comprennent 4 morts soudaines ou inexplicables, 4 arrêts cardiaques, 29 troubles du rythme ou de la conduction, 90 prolongations de l'intervalle QTc, dont plus de la moitié cliniquement importants et 4 troubles cardiaques divers. Plusieurs facteurs permettent d'expliquer que le risque de toxicité cardiaque est majoré chez les patients COVID-19 (*cf article supra*), en particulier l'hypokaliémie, l'association à d'autres médicaments allongeant le QTc, en particulier l'azithromycine et les effets cardiaques du SARS-CoV-2. Enfin, une surveillance ECG est fortement recommandée en cas de traitement par hydroxychloroquine pour COVID-19 : mesure du QTc avant instauration, puis ECG 3 à 4h après la 1ère prise (vérifier que le QTc ≤480 ms), puis 2 fois/semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme

évoquant un trouble du rythme (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, ...).

Avec l'association lopinavir-ritonavir, 61% des cas sont graves et les atteintes les plus fréquentes sont hépatiques (45 cas) ou rénales (13 cas). Les autres effets indésirables rapportés sont attendus pour la très grande majorité.

Les signaux de sécurité identifiés sont : 1/ Les effets indésirables cardiaques prédominant avec l'hydroxychloroquine (effets indésirables étroitement suivis) ; 2/ l'identification de situations de mésusage lors des cas d'EI déclarés aux CRPV dont certains en lien avec l'hydroxychloroquine utilisée en ville, mais également dans les situations remontées par les pharmaciens de ville (urgence de prescriptions de montélukast ou d'ivermectine).

<https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance>  
<https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-et-hydroxychloroquine-les-points-essentiels>

### Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19

Dans le contexte sanitaire exceptionnel actuel, l'ANSM a souhaité quantifier l'évolution de l'utilisation des médicaments prescrits en lien ou non avec le Covid-19 depuis le début de l'épidémie. En se basant sur les données de remboursement du système national des données de santé (SNDS), le nombre de consommateurs (nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement) par classe thérapeutique a été mesuré chaque semaine de début janvier à fin mars 2020, et ce nombre observé a été comparé au nombre « attendu » de consommateurs pour la période depuis mars 2020.

Les semaines 12 (du 16 au 22 mars 2020) et 13 (du 23 au 29 mars 2020), qui correspondent aux deux premières semaines de confinement, ont été marquées par une très forte croissance des délivrances sur ordonnance en pharmacie de médicaments des maladies chroniques (médicaments des pathologies cardiovasculaires, du diabète, des troubles mentaux notamment). Cette augmentation est très supérieure à la valeur attendue, avec un surcroît du nombre de patients ayant eu une délivrance atteignant +20 à +40% selon les classes thérapeutiques. L'augmentation a concerné les antihypertenseurs, les antidiabétiques, les statines, les psychotropes, les antirétroviraux VIH, mais aussi les antiparkinsoniens, les antiépileptiques, la lévothyroxine, les médicaments à visée respiratoire et les inhibiteurs de la pompe à protons. La contraction orale a également fait l'objet d'une nette augmentation. A contrario, les délivrances de médicaments dont l'administration nécessite le recours à un professionnel de santé ont baissé en semaines 12 et 13, en particulier les vaccins (-50 à -70%), les anti-VEGF dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les DIU et les

préparations pour coloscopie, produits iodés et de contraste.

Pour les médicaments en lien avec le Covid-19, les délivrances de paracétamol ont été plus élevées qu'attendu, et ce dès février 2020, pour atteindre une augmentation d'un million et demi de personnes en semaines 12 et 13. En revanche, les délivrances d'AINS ont connu une forte baisse en semaine 13 (-60%, soit 500 000 personnes). Ce phénomène est en grande partie expliqué par la chute des délivrances d'ibuprofène en lien avec la mise en garde des autorités sanitaires. Plus inquiétant, le nombre de personnes avec délivrance sur ordonnance de chloroquine ou d'hydroxychloroquine a fortement augmenté, particulièrement en Île-de-France et en Provence-Alpes-Côte d'Azur : à partir de fin février pour la chloroquine, et à partir de la semaine 10 pour l'hydroxychloroquine (+21% en semaine 10 puis +70% et +145% en semaines 12 et 13). La délivrance de chloroquine était marquée par un pic autour du 25 au 28 février en passant de moins de 50 personnes par jour à plus de 450, faisant suite à la médiatisation de ce traitement potentiel. Les délivrances d'hydroxychloroquine ont été plus tardives mais plus massives avec un pic le 18 mars (près de 5 000 personnes le même jour pour le seul régime général). Ce pic concernait des personnes déjà traitées par hydroxychloroquine pour des pathologies de type lupus ou polyarthrite rhumatoïde (stockage par peur de manquer en raison de la médiatisation d'un possible effet) mais aussi des traitements débutés en lien avec le Covid-19. Les auteurs de ce rapport estiment ainsi à environ **28 000**, le nombre de personnes non antérieurement traitées ayant acquis sur ordonnance de l'hydroxychloroquine (ou plus rarement de chloroquine) sur les semaines 12 et 13. Cette population était relativement jeune, 62% de moins de 60 ans avec 57% de femmes et globalement plus favorisée socialement avec plus de 30% des personnes résidant dans les 20% des communes les plus favorisées. Il existait de fortes disparités géographiques, avec le taux d'instauration le plus élevé à la Réunion et en Provence-Alpes-Côte d'Azur (42/100 000) devant l'Île de France (31/100 000). Enfin, l'association hydroxychloroquine et azithromycine a concerné environ 8 100 personnes.

Cette étude met en évidence un phénomène de «stockage» pour les traitements de pathologies chroniques au cours de la deuxième quinzaine de mars, mais elle fournit également des informations précises sur les médicaments nouvellement prescrits en lien avec l'infection à SARS-CoV-2 (chloroquine, hydroxychloroquine et azithromycine). Cette surveillance à partir des données de remboursement sera poursuivie dans les prochaines semaines.

*Site ANSM mis en ligne le 21 avril 2020*

## Réponses d'experts aux questions COVID-19 et médicaments

### Vos patients se posent des questions sur leur traitement dans le cadre de la pandémie COVID-19 ?

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique, le Collège National de Pharmacologie Médicale, l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, et en lien avec l'ANSM et le Ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), met en place ces pages qui recensent des questions-réponses pour le grand public sur le médicament dans le cadre de prévention de l'épidémie COVID-19.

Compte tenu de l'évolution rapide de la situation, chaque question est datée précisément du moment de rédaction de la réponse. Cette réponse n'est donc valable qu'à la date indiquée. Il est indiqué si la réponse fait référence à des recommandations de sociétés savantes ou du gouvernement, ou s'il s'agit d'un consensus de nos experts.



Donc n'hésitez pas à conseiller à vos patients qui se questionnent sur leur traitement de visiter ce site : <https://sfpt-fr.org/covid19>

## Réponses d'experts à vos questions

sur les médicaments et le COVID-19



### PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera

#### L'ibuprofène majore le risque de complications en cas de sinusite chez l'enfant.

En cas d'infection bactérienne, la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour la fièvre ou la douleur associée est de plus en plus remise en cause tant chez l'adulte que chez l'enfant, en raison de données de plus en plus nombreuses sur leur effet délétère dans cette situation. Plusieurs études expérimentales et des études de pharmaco-épidémiologie, en particulier pédiatriques, ont en effet démontré un risque d'aggravation des infections cutanées à type de fasciite nécrosante en cas de varicelle, de complication pulmonaire grave ou de péricardite bactérienne en cas de pneumonie bactérienne ou virale chez les patients ayant pris un AINS pour la fièvre ou les premiers signes cliniques de l'infection (toux,...). L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les facteurs de risque de complications locorégionales (intracrânienne ou intra-orbitaire) en cas de sinusite fronto-éthmoïdale chez l'enfant. Les auteurs ont analysé les dossiers d'enfants pris en charge dans des services hospitaliers d'ORL pour une sinusite aiguë éthmoïdale et/ou frontale. Les enfants ont été séparés en deux groupes en prenant en compte l'exposition ou non à un AINS avant l'hospitalisation et le taux de complications locorégionales a été comparé entre les deux groupes. L'étude a inclus 120 enfants d'âge médian 8 ans (9 mois à 18 ans). Tous avaient une histoire clinique débutant par une fièvre associée à des céphalées et ont été adressés en ORL avec un délai médian de 6 jours pour majoration des céphalées ou fièvre persistante. Sur les 120 enfants inclus, 90 n'avaient pas reçu d'AINS (40 filles et 50 garçons) et 30 en avaient pris (14 filles et 16 garçons). Il s'agissait toujours d'ibuprofène, prescrit pour une durée médiane de 6,2 jours (1 à 10 jours) à la posologie recommandée (adaptée au poids), et dans 22 cas il était associé à un antibiotique. Les enfants exposés à l'ibuprofène étaient plus jeunes que les non exposés (4,5 ans vs 11,5 ans ;  $P = 0.003$ ). Le taux de complications locorégionales était de 80% (24/30) chez les enfants exposés (complication orbitaire dans 47% des cas et intracrânienne dans 43%). Dans le groupe non exposé à un AINS, le taux de complications locorégionales n'était que de 44% ( $N = 40$ ) (29% de complications orbitaires et 18% intracrâniennes). Les auteurs concluent qu'en cas de sinusite fronto-éthmoïdale, l'exposition à l'ibuprofène est associée à un risque de complications locorégionales 4 fois plus élevé ( $aOR = 4.8 [1.7-12.8]$ ), et de complications intracrâniennes au mois double ( $aOR = 2.82 [1.1-7.2]$  ;  $P = 0.015$ ), mais pas de complications orbitaires ( $aOR = 2.2 [0.94-5.25]$ ). Le risque de complication intra-orbitaire n'était pas lié à l'intensité de la douleur initiale, alors que les complications intracrâniennes étaient plus fréquentes en cas de douleurs initiales plus intenses. Cependant,

la prise d'un AINS n'était pas liée à l'intensité de la douleur ( $p=0.124$ ). Même s'il s'agit d'une étude rétrospective de méthodologie discutable, car non exempte de biais (*en particulier le biais prothopatique en lien avec l'indication, les sinusites motivant une prescription d'AINS étant peut être aussi celles qui se compliquent plus souvent*), ses conclusions sont en faveur d'une majoration du risque de complication bactérienne grave en cas de prise d'un AINS lors d'une sinusite frontale ou éthmoïdale. Pour mémoire, l'enquête française de pharmacovigilance récente sur les AINS dans la fièvre ou la douleur avait recensé 13 cas d'empyème cérébral, le plus souvent à *Streptocoque*, dont 11 chez des enfants après exposition à l'ibuprofène, pris pour céphalées dans le cadre d'une sinusite ou d'une otite moyenne aiguë et associé à un antibiotique dans 30% des cas. Cette étude vient compléter les études déjà disponibles sur les effets délétères de l'utilisation d'un AINS en pédiatrie pour la fièvre ou la douleur en cas d'infection bactérienne, et ce même s'il est associé à une antibiothérapie. Les auteurs, recommandent de ne pas utiliser d'AINS en cas de céphalée fébrile chez l'enfant et de préférer le paracétamol dans la mesure où ces manifestations peuvent signer une sinusite débutante. Nous ne pouvons que confirmer cette recommandation, ce d'autant que les AINS ne sont pas supérieurs au paracétamol dans cette situation.

*Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020 Mar;137(2):99-103.*

#### Hépatotoxicité de la méthylprednisolone : Données françaises.

Jusqu'en juin 2018, les monographies des spécialités contenant de la méthylprednisolone ne faisaient état que d'une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, mais pas d'atteinte hépatique aiguë. Cependant, dans les 20 dernières années, plusieurs publications de cas isolés d'hépatites secondaires à la méthylprednisolone et quelques séries de cas ont été publiées. Tous ces cas faisaient suite à l'administration d'une forte dose par voie IV en particulier chez les patients pris en charge pour une poussée de sclérose en plaques ou de maladie de Basedow. Cet effet indésirable semble rare, mais plusieurs cas de réintroduction positive traduisent la méconnaissance de son existence. En 2016, la survenue d'un cas rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon a conduit cette équipe à faire le point des données rapportées au Réseau des CRPV. L'étude a porté sur 97 cas dont 59% de femmes d'âge moyen 45,7 ans ( $DS = 18.3$ ). Dans 80% des cas la méthylprednisolone avait été administrée par voie IV, dans 17% des cas par voie orale et dans 3% par voie intramusculaire. L'indication la plus fréquente était la poussée de sclérose en plaques ou une autre maladie auto-immune. Il s'agissait le plus souvent d'une atteinte hépatocellulaire de grade I (45%) ou II (31%) mais 6 fois d'un grade III (24%). L'atteinte hépatique est survenue avec un délai médian

de 9,5 jours (1 à 267 jours) après le début de l'administration, ainsi plus de la moitié des cas sont survenus plus de 24 heures après la fin de l'administration. Le nombre médian de cure avant l'atteinte hépatique était de 1 (extrême 0 à 35) et 23 patients ont développé l'atteinte hépatique après la première administration. La dose cumulée médiane était de 2 g (0,06 à 42,7) avec une dose journalière inférieure à 100 mg pour 16 patients, entre 100 mg et 1g pour 18, 1 et 2g pour 23 et plus 2g pour un patient. Les signes cliniques ayant conduit au bilan hépatique étaient une asthénie et/ou des troubles digestifs. La durée de l'atteinte hépatique était relativement longue avec une médiane de 38 jours (40 à 140 jours). La méthylprednisolone a été reprise chez 13 patients, 10 ont récidivé une nouvelle atteinte hépatique et pour 5 patients il y a eu plus de deux récurrences, toujours à type d'atteinte hépatocellulaire et de même grade que l'atteinte précédente. Les données de cette étude sont en accord avec les 38 cas publiés d'atteinte hépatique secondaires à la méthylprednisolone. Le profil des atteintes hépatiques n'était pas en faveur d'une stéatose ni d'une réactivation virale, comme cela a déjà été publié, mais plutôt d'une hépatite auto-immune probablement déclenchée par l'effet immunosuppresseur suivi d'un syndrome de reconstitution immun expliquant ainsi le délai de survenue retardé après l'administration. Certains auteurs proposent un suivi systématique du bilan hépatique après des bolus de méthylprednisolone en raison du délai de survenue retardé de l'atteinte hépatique. Cette surveillance pourrait être proposée en cas de bolus réitérés, par exemple dans la prise en charge de certaines pathologies thyroïdiennes aiguës mais probablement pas dans la prise en charge de poussées de sclérose en plaques où la durée du traitement est relativement courte.

*Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Jan 13. pii: S2210-7401(19)30270-0.*

### **Macrolides et grossesse : De nouvelles données ?**

*(avec l'aimable autorisation du CRPV de Lille)*

En février 2020, une nouvelle publication (1) rapportant un risque malformatif des macrolides lors de leur administration au cours du 1er trimestre de la grossesse est venue s'ajouter à une bibliographie déjà fournie mais contradictoire sur le sujet. Ainsi, pour l'érythromycine, certaines études rapportent la survenue de malformations cardiaques, d'anencéphalie, de sténoses du pylore, de paralysies cérébrales ainsi que la survenue d'épilepsie, alors que d'autres ne rapportent pas d'association entre l'exposition in utero à cette molécule et la survenue de malformations. En ce

qui concerne l'azithromycine et la clarithromycine, la littérature dans son ensemble s'accorde sur une insuffisance de données à propos de l'exposition in utero à ces 2 macrolides. Cette nouvelle étude a été effectuée au Royaume Uni à partir d'une base de données de médecine générale (Clinical Practice Research Datalink). Tous les enfants nés entre 1996 et 2016 pour lesquels un traitement en monothérapie par macrolides ou pénicillines avait été prescrit à la maman entre la 4ème semaine d'aménorrhée et l'accouchement ont été inclus. L'étude comportait 2 groupes témoins, un groupe de femmes ayant reçu une prescription de macrolides ou pénicillines en monothérapie 50 à 10 semaines avant la date des dernières règles et un groupe constitué par la fratrie des enfants inclus. Les enfants étaient suivis jusqu'à un âge médian de 5,8 ans. En tout, 8 632 enfants exposés in utero à un macrolide et 95 973 exposés in utero à une pénicilline ont été inclus. Les résultats ont montré que : - le taux de malformations chez les enfants exposés in utero à un macrolide au 1er trimestre de la grossesse était plus élevé (2,77 %) que chez ceux exposés à une pénicilline (1,95 % (OR : 1,55, IC 95 % 1,19-2,03)). - le taux de malformations cardiovasculaires chez les enfants exposés in utero à un macrolide au 1er trimestre de la grossesse était plus élevé (10,6 %) que chez ceux exposés à une pénicilline (6,6 %) (OR : 1,62 IC 95 % 1,05-2,51) ; - le taux de malformations génitales (principalement les hypospadias) était plus élevé chez les enfants exposés in utero à un macrolide quel que soit le trimestre d'exposition (OR : 1,58 IC 95 % 1,14-2,19) ; - lors d'exposition in utero au 2ème et 3ème trimestre, il était noté une tendance (non significative) à la survenue d'anomalies gastro-intestinales (OR : 1,89 IC 95 % 1,00-3,58) ; - aucune anomalie neuro-développementale n'était mise en évidence chez les enfants exposés aux macrolides par rapport à ceux du groupe témoin. L'analyse de ces résultats par type de macrolides a montré que la prise d'érythromycine au 1er trimestre de la grossesse augmentait le risque malformatif (tous types de malformations confondus), mais que les données ne sont pas interprétables pour la clarithromycine (intervalles de confiance observés très larges) et pour l'azithromycine (données trop peu nombreuses). Actuellement, les monographies des macrolides recommandent la prudence dans la prescription en cours de grossesse, en particulier au 1er trimestre. Cette étude confirme que la prescription des macrolides en cours de grossesse, ne doit pas être systématisée et doit être réalisée au bénéfice/risques, et en l'absence d'alternatives.

*BMJ. 2020 Feb 19;368:m331*

## **Vos déclarations et vos questions au CRPV**

*MS Agier - AP Jonville-Bera*

### **Tramadol buvable chez l'enfant : Attention au risque d'erreur d'administration**

Cet enfant de 10 ans était amené aux Urgences pour une somnolence progressive depuis le petit déjeuner. L'examen neurologique était par ailleurs normal en dehors d'un myosis et il n'avait pas d'autre manifestation clinique, ni de fièvre. L'auscultation pulmonaire était normale, mais il existait une bradypnée, compliquée d'une hypoxémie majeure avec hypercapnie (pO<sub>2</sub> 49 mmHg, pCO<sub>2</sub> 52 mmHg). A l'interrogatoire les parents mentionnaient seulement la prescription récente de tramadol goutte dans les suites d'un traumatisme du membre inférieur. La prescription était de 20 mg (soit 8 gouttes). Mais, en reprenant les modalités d'administration du traitement, le tramadol avait été administré comme un sirop contre la toux, avec une cuillère (alors qu'il s'agit d'un flacon compte-goutte). Ainsi, l'enfant avait reçu ce matin-là 300 mg de Topalgic® au lieu des 20 mg prescrits. L'évolution a été rapidement favorable avec une oxygénothérapie. En effet, la forme pédiatrique de tramadol (Topalgic®) se présente sous la forme d'une solution buvable, elle est très concentrée (2,5 mg/goutte) et donc prescrite sous forme de gouttes. Ainsi, en raison de la marge thérapeutique très

étroite du tramadol, qui est un antalgique opiacé, toute erreur de prescription ou d'administration se traduit par une intoxication potentiellement grave.

Plusieurs erreurs de ce type, potentiellement fatales, ont été rapportées aux Centre Régionaux de Pharmacovigilance et aux Centre Anti-Poisons et ont conduit l'ANSM à diffuser un point d'information en juin 2016. Elles étaient toutes liées à un manque d'information et à des difficultés de compréhension de la posologie ou des modalités d'administration.

L'ANSM a ainsi demandé

1/ aux prescripteurs de rédiger la posologie en nombre de gouttes par prise avec le nombre de prises par jour et d'informer les parents de la nécessité de respecter strictement la posologie prescrite

2/ aux pharmaciens d'inscrire sur la boîte ou sur le flacon le nombre de gouttes à administrer par prise et de rappeler aux parents le fonctionnement d'un flacon compte-goutte.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

### Quel antidépresseur prescrire à un patient épileptique ?

(avec l'aimable autorisation du CRPV de Lille)

Plusieurs pharmaciens nous ont récemment interrogés à propos des antidépresseurs à privilégier chez le patient épileptique, compte tenu du risque d'interactions pharmacodynamiques (abaissement du seuil épiléptogène par les antidépresseurs) et pharmacocinétiques.

En ce qui concerne l'abaissement du seuil épiléptogène, seuls quatre antidépresseurs auraient un effet proconvulsivant prononcé (1-4). Il s'agit de la clomipramine, de l'amoxapine, de la maprotiline et du bupropion (utilisé dans le sevrage tabagique en France). Pour ces molécules, le risque de survenue de convulsions pour des posologies inférieures à 300 mg/j est compris entre 1 et 2 % et le délai de survenue varie de 3 jours à 12 mois après l'initiation du traitement. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez l'épileptique.

Les autres antidépresseurs sont considérés comme sûrs aux doses thérapeutiques (1). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et ceux de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS et IRSNA) présentent notamment un meilleur profil de sécurité que les antidépresseurs tricycliques. Bien que d'un point de vue théorique, les ISRS et les IRSNA peuvent tous être responsables de survenue de convulsions à doses élevées, le risque reste en réalité faible. Dans une synthèse des essais cliniques de phase 2 et 3 (comparant les patients traités par antidépresseurs à un groupe placebo) revue par la FDA, l'incidence de survenue des crises convulsives était même plus faible (1,3) dans le groupe de patients traités par ISRS et mirtazapine que dans le groupe placebo. En ce qui concerne les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), le risque est également faible à dose thérapeutique comme à dose toxique. Les interactions d'ordre pharmacocinétique entre les antiépileptiques (AE) et les antidépresseurs pourraient avoir pour conséquence une élévation ou une diminution des concentrations plasmatiques en antidépresseurs ou en antiépileptiques. Même si une élévation théorique de la concentration plasmatique de certains antidépresseurs est attendue (cf. tableau ci-dessous), aucune conséquence clinique significative n'a, à ce jour, été mise en évidence. Le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (mise à jour septembre 2019) ne rapporte pas d'interaction entre les ISRS et IRSNA et les antiépileptiques.

Élévation théorique des concentrations plasmatiques en antidépresseurs avec certains AE (3,4):

antiépileptique	Antidépresseurs dont les concentrations sont augmentées
Valproate	↑ amitriptyline, doxépine ↑clomipramine, ↑desméthylvenlafaxine
Topiramate	↑ amitriptyline
Clobazam	↑ amitriptyline
Oxcarbazépine, eslicarbazépine	↑ citalopram et escitalopram
Lacosamide felbamate topiramate	↑ citalopram
lamotrigine	↑ citalopram
Lamotrigine oxcarbazépine	↑ escitalopram

Les ISRS et IRSNA sont les molécules de choix du traitement de la dépression chez les patients épileptiques et il n'y a pas de recommandation particulière sur les molécules à privilégier dans cette classe thérapeutique. Notons cependant que la fluoxétine, en inhibant le métabolisme de la phénytoïne, peut être responsable d'une augmentation des concentrations de cette dernière avec surdosage possible en antiépileptique. En revanche, la phénytoïne peut être responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques en sertraline et donc d'une moindre efficacité de son action antidépressive.

*Epilepsy Behav. 2016 Aug;61:282-286.; (2) Epilepsy Behav. 2016 Aug;61:287-291. ; (3) Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Aug;16(8):71; (4) Expert opinion on drug metabolism & toxicology 2014. 10(11), 1457-1489.*

### Selexid® et maladie métabolique : Un risque d'effet indésirable méconnu !

Cette patiente de 60 ans, épileptique traitée au long cours par Dépakine® (acide valproïque) consulte pour une dysurie avec pollakiurie. L'existence de plusieurs antécédents récents d'infection urinaire traités par fosfomycine, conduit le médecin à prescrire un ECU qui confirme une infection urinaire à E Coli sensible au pivmecillinam. Il prescrit donc, conformément aux récentes recommandations, du Selexid® (pivmecillinam) à la posologie de 400 mg matin et soir pendant 5 jours. De retour chez elle, la patiente appelle son médecin car la notice indique que ce médicament est déconseillé en cas de traitement par acide valproïque.

Le Selexid® est déconseillé chez les patients traités par acide valproïque, l'association de ces 2 médicaments étant à l'origine d'un déficit en carnitine. Les symptômes d'un déficit en carnitine incluent douleurs musculaires, fatigue, confusion, hypoglycémie voire une encéphalopathie.

Cet effet s'explique par la structure du pivmecillinam qui, afin d'améliorer son absorption intestinale, contient un groupe pivoxyl. Le pivmecillinam, une fois absorbé au niveau des cellules muqueuses digestives, est rapidement hydrolysé en

pivalate et en antibiotique actif (le mecillinam). Mais le pivalate se lie à la carnitine libre plasmatique forme le pivaloylcarnitine, avant d'être éliminé dans les urines. Un traitement prolongé par cet antibiotique peut donc induire un déficit en carnitine chez les patients à risques, en raison d'une anomalie métabolique (un défaut du transporteur de la carnitine, une acidurie méthylmalonique ou une acidémie propionique) ou d'un médicament associé induisant également un déficit en carnitine. Des cas d'hypoglycémie et des encéphalopathies secondaires à un déficit en carnitine sont publiés avec plusieurs antibiotiques conjugués à un groupe pivoxyl et ce risque a été évoqué dès 1987 avec la pivampicillin. Une étude ayant suivi des patients ayant un traitement prolongé par pivmecillinam, a confirmé la diminution de la concentration sérique en carnitine et sa normalisation en plus de 10 jours après l'arrêt. Le délai pour voir apparaître des manifestations semble court car dans une étude chez 14 patients ayant développé une encéphalopathie, 4 ont eu une hypoglycémie isolée et 2 des myalgies lors d'un traitement par un antibiotique contenant un groupe pivoxyl, la diminution de la concentration plasmatique en carnitine, était présente dès le 14<sup>ème</sup> jour de traitement. Mais ce délai est plus court en cas de médicament associé « à risque » (car inhibant la biosynthèse de la carnitine ou favorisant son élimination), i.e. l'acide valproïque, comme le témoigne la publication d'un cas d'encéphalopathie hyperamoniémique chez une patiente de 72 ans traitée par acide valproïque, après seulement une semaine de pivmecillinam (600 mg/j). Ce risque a justifié l'ajout au RCP d'une contre-indication « *Anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine, telles qu'un défaut du transporteur de la carnitine, une acidurie méthylmalonique ou une acidémie propionique* » et d'une mise en garde « *L'utilisation concomitante du pivmecillinam et de l'acide valproïque ou du valproate est déconseillée en raison de l'augmentation du risque de déficit en carnitine* ». Ce risque explique également qu'il est déconseillé de prescrire un traitement prolongé ou trop souvent répété par Selexid®. Les premiers symptômes d'un déficit en carnitine étant des douleurs musculaires, une asthénie et une confusion, ils peuvent facilement passer inaperçus, en particulier chez un sujet âgé.

*Lancet* 1989;26:469-72 ; *Biochem Med Metabol* 1990;43:30-8 ; *Acta Neurol Scand.* 2004 Apr;109(4):297-301 ; *J Pediatr.* 2016 Jun;173:183-7 ; *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013; 36: 35-41 ; *J Infect Chemother.* 2019 Aug 7.

## Enquêtes de Pharmacovigilance

### Suivi national de Pharmacovigilance du Selexid®

Le Selexid® (pivmecillinam) est indiqué chez la femme adulte dans le traitement des cystites aiguës non compliquées, des cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques, et des bactériuries asymptomatiques gravidiques. La déclaration d'un cas d'hépatite grave attribué au pivmecillinam a conduit l'ANSM à demander au CRPV Centre Val de Loire une enquête de pharmacovigilance afin de vérifier le profil de sécurité de Selexid®. Tous les cas d'effets indésirables rapportés avec Selexid® et déclarés aux CRPV ou à la firme entre la commercialisation et le 30/06/2019 ont été analysés.

L'analyse a porté sur 73 cas (61 notifiés aux CRPV et 12 à la Firme) : 40 cas (55%) graves et 33 cas (45%) non graves. Les 40 cas graves sont survenus chez 36 femmes (90 %) et 4 hommes (10%), d'âge médian 73,5 ans [ext 18 -96]. Les effets indésirables les plus fréquents étaient digestifs (n=24, dont 46% graves), dont des œsophagites et des ulcères de l'œsophage, tous rapportés en début de commercialisation. Le risque d'ulcération de l'œsophage, expliqué par les effets ulcérogènes du pivmecillinam est connu de longue date et avait conduit la firme à modifier la formulation des comprimés afin d'éviter le délitement trop rapide du principe actif après l'ingestion. Ainsi, la modification de galénique et l'ajout d'une mise en garde sur les modalités de prise (*comprimés avalés en position assise ou debout, au milieu d'un repas, avec un grand verre d'eau*) et d'une contre-indication (*affection susceptible de retarder le transit ou la vidange œsophagienne*) se sont traduites par la disparition de cette complication. A noter un cas de pancréatite avec réintroduction positive (signal qui nécessite d'être suivi) et deux cas de coloration des dents lors d'un traitement prolongé ou d'une posologie élevée. Les EI immunoallergiques aigus sont au second rang (n=22) et la moitié sont graves (dont 2 anaphylaxies grade II/III). Dans certains cas, l'antécédent d'allergie aux bêta-lactamines n'a pas été pris en compte (dont une prescription de Selexid® en relais de l'amoxicilline stoppé pour allergie cutanée !). Ceci témoigne d'une méconnaissance par les médecins de la structure de cet antibiotique, qui est une aminopénicilline, donc une bêtalactamine, et du risque de réaction croisée qui y est associé. Les atteintes hépatiques sont au troisième rang des effets indésirables (n=7, dont 86% graves), dont 2 cas d'hépatite cytolitique bien documentés où le rôle du Selexid® peut être retenu. La détection de signal dans les bases de pharmacovigilance (France, Europe et Monde) a mis en évidence une disproportionnalité statistique pour les EI hépatiques. Il n'y a pas d'hépatite publiée avec le pivmecillinam, mais des anomalies du bilan hépatique ont été rapportées lors des études cliniques. Parmi les atteintes rénales (n=4), figure un cas de néphropathie immuno-allergique aiguë (et plusieurs cas de néphrite tubulo-interstitielle dans la base européenne de pharmacovigilance). Cet effet indésirable, qui est rapporté avec d'autres pénicillines, peut avoir une présentation clinique pauci-symptomatique (insuffisance rénale de sévérité variable avec protéinurie, hématurie et leucocyturie) ou plus caractéristique avec les signes généraux d'une réaction d'hypersensibilité. Cet effet indésirable nécessitant l'arrêt rapide du médicament en cause (voire la prescription d'une corticothérapie), il semble indispensable de l'ajouter au RCP afin que le diagnostic puisse être évoqué rapidement, particulièrement dans le contexte d'une infection urinaire (indication qui pourrait être prise, à tort, comme à l'origine de l'insuffisance rénale).

Parmi les autres effets indésirables, figurent des thrombopénies, 2 cas d'interaction avec un AVK avec INR élevé. Il n'y a pas dans ce suivi de cas d'effet indésirable en lien avec un déficit en carnitine (*cf cas clinique supra*), ni de patient pour lequel un déficit en carnitine pourrait expliquer la symptomatologie évoquée. Deux erreurs de délivrance avec Selincro® ont été déclarées mais les présentations ont été jugées suffisamment différentes l'une de l'autre pour qu'aucune mesure complémentaire ne soit nécessaire. Les cas de mésusage sont nombreux, en particulier la prescription chez l'Homme et chez l'enfant pour lesquels il n'y a pas de donnée d'efficacité. Il existe également des prescriptions de traitement discontinu prolongé (qui pourrait majorer le risque de sensibilisation donc d'allergie et de déficit en carnitine). Enfin, les études disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence de signal particulier sur un effet tératogène ou foetotoxique et le pivmecillinam peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Cette enquête a permis de mettre en évidence un risque d'hépatite cytolitique, de choc anaphylactique et de néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique, effets indésirables non encore listés dans le RCP. Par ailleurs,



l'augmentation récente des ventes (en lien avec les recommandations pour la prise en charge de l'infection urinaire chez la femme) et les situations de mésusage ont conduit à proposer une information des professionnels de santé dans l'objectif de rappeler 1/ la structure du pivmecillinam et le risque de réaction croisée en cas d'allergie aux bêta-lactamines, 2/ les indications et les modalités de traitements telles que définies dans l'AMM (traitement réservé à la femme et posologie selon l'indication) 3/ le risque de déficit en carnitine en cas de traitement prolongé (continu ou non) ou d'utilisation chez les patients traités par acide valproïque.

Compte rendu du CSP expertise ANSM du 22 octobre 2019  
[https://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=selexid](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=selexid)

## Informations diverses

AP Jonville-Bera

### Le Mésusage des médicaments

Depuis la récente Directive Européenne sur la pharmacovigilance (Directive 2010/84/UE publiée au JO de l'UE du 31 décembre 2010), les CRPV assurent, outre le recueil des effets indésirables des médicaments, le recueil et la transmission à l'ANSM des informations portées à leur connaissance concernant les erreurs (ou risque d'erreur médicamenteuse) et le mésusage. Cette directive a donc élargi la définition des effets indésirables aux conséquences d'utilisations non conformes au Résumé des Caractéristiques du Produit. Le mésusage peut être défini par une utilisation intentionnelle et inappropriée, non conforme aux termes de l'AMM (pour l'indication, la voie d'administration, la posologie ou la durée de traitement) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. En effet, selon le rapport « Bégaud et Costagliola de 2013 » « en France l'impact sanitaire et économique de l'utilisation hors recommandations des produits de santé est, de toute évidence, considérable, tant par le nombre des maladies et complications qui pourraient être évitées par une prise en charge optimisée que par la iatrogénie évitable ». Afin d'identifier les situations de mésusage, le Réseau des CRPV met en ligne un site internet qui permet aux professionnels de santé ambulatoires, en particulier les pharmaciens, de signaler de façon anonyme des situations de mésusage. Seules les déclarations de mésusage non compliquées d'effet indésirable sont concernées (celles compliquées d'EI sont à transmettre au CRPV). Ce site, développé initialement par nos collègues de Bourgogne Franche-Comté est maintenant accessible à tous. L'objectif est une centralisation nationale par les CRPV puis une transmission des données à l'ANSM. Si des cas spécifiques demandent une réponse ou une analyse, ils sont transmis au CRPV de la région concernée.

Dans le cadre de la situation exceptionnelle que nous rencontrons, il est d'autant plus important de connaître les situations de mésusage en lien avec le COVID-19. **Rendez-vous donc sur le site : <https://www.projet-mesange.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 - Décembre 2019

#### Maxilase® et génériques (alpha-amylase) : Risque de réaction anaphylactique

L'alpha-amylase est indiquée pour le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx, pour une durée maximale de traitement de 5 jours.

En raison du risque de réaction anaphylactique, y compris de choc (dont certains d'évolution fatale) avec l'alpha-amylase, il est nécessaire, lors de la prescription et/ou de la délivrance de spécialités à base d'alpha-amylase : - de vérifier l'absence d'antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (parabens, acide citrique, jaune orangé S) ; - d'informer les patients du risque de réaction d'hypersensibilité notamment de choc anaphylactique ; - d'informer les patients sur la nécessité d'arrêter le traitement et de consulter rapidement un médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée (urticaire), et/ou de difficultés à respirer et/ou d'oedème du visage.

#### Nexplanon® (implant d'étonogestrel) : Risque de migration dans l'artère pulmonaire

L'implant d'étonogestrel se présente sous la forme d'un petit bâtonnet inséré juste sous la peau à l'intérieur du bras. Les premiers cas de migration de cet implant dans l'artère pulmonaire ont conduit à la mise en place de mesures de réduction du risque au plan national et européen\*. En dépit de ces mesures, des cas sont encore signalés et le risque de migration de l'implant reste peu connu des professionnels de santé et des femmes.

Plusieurs hypothèses sont évoquées : une insertion trop profonde directement dans un vaisseau sanguin, une migration à distance de la pose à la suite d'un choc ou à la répétition de certains mouvements et une particularité anatomique. L'incidence des cas déclarés en France est d'environ 3/100 000 insertions. Cette migration est découverte devant l'absence d'implant palpable, au moment du retrait pour grossesse ou effet indésirable, ou devant des manifestations respiratoires (toux, dyspnée,...).

L'ANSM rappelle ainsi aux professionnels de santé que le risque de migration de l'implant notamment dans l'artère pulmonaire, potentiellement liés à une insertion profonde ou incorrecte et le risque de lésions neuro-vasculaires au site d'insertion (pouvant se manifester par des fourmillements ou des troubles de la sensibilité dans la main). Ainsi de nouvelles mesures de réduction de ce risque sont établies avec l'information : - des professionnels de santé : nouveau site d'insertion en regard du triceps, à environ 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur sous le sillon qui sépare le biceps du triceps), au niveau du bras non dominant, juste sous la peau ; - des femmes déjà porteuses sur la vérification régulière de la présence de l'implant par une palpation délicate ; - des femmes envisageant la pose d'un implant sur les risques éventuels par une carte patiente, les invitant à vérifier une à deux fois par mois la présence de l'implant et à contacter rapidement leur médecin ou leur sage-femme si elles ne le repèrent plus au toucher. Par ailleurs, l'ANSM recommande vivement aux professionnels de santé de se former en présentiel à la pose de ces implants.

\*lettre d'information aux professionnels de santé, obligation des professionnels de se former à la pose et au retrait de ce type d'implant, en privilégiant la formation en présentiel qui permet de s'exercer en pratique

### Ondansétron (Zophren® et génériques) : Risque de malformations après exposition in utero

Dans le cadre d'une étude de cohorte chez 1,8 million de femmes enceintes, l'utilisation de l'ondansétron pendant le premier trimestre de grossesse a été associée à un risque accru de fentes labiales (3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées; risque relatif ajusté 1,24 (IC 95 % : 1,03-1,48)). D'autres études sont également en faveur de ce risque, alors que les données disponibles sur les malformations cardiaques sont contradictoires. Sur la base de ces études, l'exposition à l'ondansétron pendant le premier trimestre est susceptible de provoquer des malformations congénitales orofaciales (fentes labiales et palatines).

L'ANSM informe que, par mesure de précaution, l'ondansétron ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse.

Parker SE et al. *Obstet Gynecol* 2018; 132(2): 385-394  
Zambelli-Weiner A et al. *Reprod Toxicol*. 2019 Jan; 83: 14-20.

## ANSM - Janvier 2020

### Mitomycine C : Risque d'erreur médicamenteuse

En raison d'une rupture de stock d'Amétycine® (mitomycine C), l'ANSM a annoncé la mise à disposition de spécialités importées, Mitomycine Medac® et Mitocin® et Mitomycin Accord®.

Alors que l'Amétycine® 40 mg est réservée au traitement intravésical de tumeurs de vessie (concentration après reconstitution de 1 mg/ml) et l'Amétycine® 10 mg au traitement par voie IV d'autres cancers (concentration après reconstitution de 0,4 mg/ml), la spécialité Mitomycine Medac® (concentration après reconstitution de 1 mg/ml) peut être administrée selon les indications par voie IV ou intravésicale mais la concentration doit être différente.

Des cas d'erreurs médicamenteuses sont rapportés en lien avec la reconstitution de Mitomycine Medac® 1 mg/ml dans le traitement du cancer localement avancé du canal anal.

L'ANSM : - rappelle que la concentration à administrer est : - par voie intraveineuse : 0,4 mg/ml ; - par voie intravésicale : 1 mg/ml ; - incite de façon générale à une vigilance particulière lors de l'utilisation ou de la reconstitution de spécialités importées qui peuvent présenter des différences par rapport à celles utilisées habituellement.

Disponibilité	Amétycine® 40 mg		Mitomycine Medac® 1 mg/ml	Mitocin 20 mg (Substipham)	Mitomycin Accord® 20 mg
	En rupture de stock		Disponible	En cours d'importation	En cours d'importation
Quantité totale de substance active par flacon	40 mg	10 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Volume nécessaire à la reconstitution de la poudre	40 mL	25 mL	40 mL	50 mL	40 mL
Concentration après reconstitution	1 mg/ml	0,4 mg/mL	1 mg/mL	0,4 mg/mL	0,5 mg/mL
Concentration à administrer			<ul style="list-style-type: none"> <li>Voie intraveineuse : 0,4 mg/mL</li> <li>Voie intra-vésicale : 1 mg/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forme ophtalmique (cf P.I.) : 0,2 ou 0,4 mg/mL, notamment</li> </ul>	

### Picato® (mébutate d'ingénol) : Suspension de l'AMM en raison du risque de carcinome cutané

Le mébutate d'ingénol utilisé pour le traitement des kératoses actiniques (kératoses solaires) chez les adultes, faisait l'objet depuis sa commercialisation, d'une surveillance particulière sur un éventuel sur-risque de certains cancers cutanés, en particulier de carcinomes épidermoïdes, au niveau de la zone traitée. De nouvelles données suggèrent une incidence plus élevée de cancers cutanés, dont les carcinomes

épidermoïdes, dans le groupe traité par mébutate d'ingénol comparée aux groupes placebo et autres traitements, en particulier chez des patients avec antécédents de cancers cutanés.

Dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque l'AMM du mébutate d'ingénol est suspendue.

Par conséquent, il est recommandé : Aux médecins : - de ne plus initier ni renouveler de traitement par mébutate d'ingénol, pour lequel il existe des alternatives thérapeutiques, - d'informer leurs patients du risque de cancer cutané et des signes cliniques qui doivent les conduire à consulter. Aux pharmaciens : de ne plus délivrer le mébutate d'ingénol, et d'orienter les patients avec une prescription vers leur médecin pour envisager une alternative. Aux patients : d'être attentifs à la survenue de toute nouvelle lésion ou excroissance ou signe clinique inhabituel, et de consulter régulièrement leur médecin pour le suivi de leur kératose actinique, dans la mesure où elle peut être un signe précurseur de cancer cutané.

### Tramadol\* : Restriction de la durée de prescription

Plusieurs enquêtes du Réseau d'addictovigilance (CEIP-AV) ont montré un mésusage croissant du tramadol en France : - 1er antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine ; - 1er antalgique opioïde impliqué dans les cas de dépendance (ou « usages problématiques ») chez les usagers de drogue mais également dans la population générale pour le traitement de la douleur (enquête de 2018) ; - 2ème antalgique le plus fréquemment retrouvé sur les ordonnances falsifiées (derrière la codéine)

Afin de limiter leur mésusage et les risques de dépendance, la durée maximale de prescription des antalgiques contenant du tramadol\* per os sera réduite de 12 mois à 3 mois à compter du 15 avril 2020.

Rappels pour les professionnels de santé : - Le tramadol est indiqué uniquement dans le traitement des douleurs modérées à intenses, mais ne doit pas être prescrit dans le traitement de la migraine ; - Le tramadol abaisse le seuil épileptogène ; - Le tramadol induit une dépendance et doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible ; - La posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt pour éviter un syndrome de sevrage.

\*Tramadol seul : Biodalgic®, Contramal®, Monoalgic®, Monocrixo®, Orozamudol®, Takadol®, Topalgic®, Zamudol, Zumalgic® et tramadol génériques

Tramadol + paracétamol : Ixprim®, Zaldiar®, tramadol/paracétamol génériques

Tramadol + dexkétoprofène : Skudexum®

### Lemtrada® (alemtuzumab) : Nouvelles restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves

Depuis le signalement d'effets indésirables graves (EI) cardiovasculaires et immunitaires en 2019 (cf *alerte du CRPV du 06.05.2019*), l'EMA a procédé à la réévaluation du bénéfice/risque de Lemtrada® et a conclu que :

Ces nouveaux EI graves, d'issue parfois fatale, sont des : - Réactions en lien avec la perfusion (pendant ou dans les jours suivants) : infarctus du myocarde, hémorragie cérébrale, dissection des artères cervico-céphaliques, hémorragie alvéolaire pulmonaire, thrombopénie chez des patients parfois sans facteur de risque ; - Troubles auto-immuns après le début du traitement (et jusqu'à au moins 48 mois) : hépatite auto-immune, hémophilie A, lymphohistiocytose hémophagocytaire (fièvre, hépatomégalie, cytopénie) ; - Réactivations du virus Epstein-Barr, y compris des hépatites

Désormais, Lemtrada® : - est uniquement indiqué chez les adultes atteints de sclérose en plaques rémittente et hautement active malgré un traitement adéquat avec au moins un immunomodulateur ou si la maladie s'aggrave rapidement ( $\geq 2$  poussées invalidantes par an et nouvelles lésions à l'imagerie cérébrale) ; - fait l'objet de nouvelles contre-indications: infection sévère active jusqu'à résolution complète, HTA non contrôlée, antécédents de dissection artérielle cervico-céphalique, d'AVC, d'angor ou d'IDM, coagulopathie sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant, maladies auto-immunes associées ; - ne doit être administré qu'en milieu hospitalier disposant d'un accès direct aux soins intensifs avec : - contrôle ECG, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie, fonction thyroïdienne, analyse d'urine avant chaque perfusion ; - surveillance clinique (dont pression artérielle) continue ou fréquente ( $\geq 1$  fois par heure) avant, pendant la perfusion et au moins 2 heures après ; - arrêt de la perfusion en cas de symptôme évocateur d'effet indésirable sévère ; - contrôle de plaquettes dès la fin de la perfusion à J3 et J5 du 1er cycle et à J3 de tous les cycles ultérieurs. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue d'une réaction tardive, nécessitant une consultation médicale, en particulier du risque de survenue d'autres maladies auto-immunes dans les 48 mois après la dernière perfusion, ce qui nécessite une surveillance.

#### ANSM - Février 2020

**Xeljanz® (tofacitinib) : Risque de maladie thromboembolique veineuse et d'infections graves**  
Le tofacitinib est un anti- JAK indiqué au moins en 2e ligne de traitement chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, de rhumatisme psoriasique actif modéré à sévère, de rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Depuis Mai 2019, des recommandations avaient été mise en place chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (cf alerte PV19/19).

Les résultats définitifs confirment une augmentation dose-dépendante du risque de MTEV, dont les embolies pulmonaires\*, et les thromboses veineuses profondes et ont mis en évidence une augmentation du risque d'infections graves\* chez les patients de plus de 65 ans avec facteur de risque cardiovasculaire. Ainsi, le tofacitinib : - n'est pas recommandé à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien des patients atteints de rectocolite hémorragique avec des facteurs de risque de MTEV, sauf en l'absence d'alternative. - ne doit être envisagé qu'en l'absence d'alternative chez les patients de plus de 65 ans avec un risque accru d'infections graves et de mortalité due aux infections.

Les médecins doivent informer leurs patients des signes cliniques de MTEV avant de débiter un traitement par tofacitinib et leur conseiller de consulter rapidement si ces signes surviennent pendant le traitement.

\* cas d'issue fatale

#### **Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic® et génériques) : Contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes**

Le mycophénolate est un immunosuppresseur embryotoxique et tératogène, indiqué en prévention du rejet de greffe mais également utilisé hors AMM pour le traitement de certaines maladies auto-immunes.

Les derniers résultats de l'étude épidémiologique EPI-PHARE (2010-2017), retrouvent en France, au moins une dispensation de mycophénolate chez 17726

femmes en âge de procréer (13-49 ans), avec une utilisation croissante (+ 44% entre 2010 et 2017), et au moins un remboursement dans les 3 mois précédant et/ou pendant la grossesse pour 383 grossesses\* (nombre de grossesses annuel stable 50/an).

Dans ce contexte, l'ANSM rappelle que : - Le mycophénolate est contre-indiqué chez femmes en âge de procréer sans méthode de contraception efficace et adaptée, et chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Il est également contre-indiqué pendant l'allaitement ; - Les patientes doivent être pleinement informées par leur médecin des risques pour la grossesse associés à la prise du traitement et des mesures à respecter pour limiter ces risques ; - A l'initiation du traitement, la patiente doit consulter un médecin spécialiste hospitalier, fournir un test de grossesse négatif (un second test est recommandé pour confirmer le résultat négatif), prendre une contraception efficace et adaptée, signer un formulaire d'accord de soins à présenter à chaque dispensation ; - Pendant le traitement, la patiente doit poursuivre sa contraception, réaliser des tests de grossesse en cas de situation à risque (oubli de prise de contraceptif, cycle irrégulier, suspicion d'interaction médicamenteuse ...), consulter 1 fois par an le médecin spécialiste hospitalier (renouvellement ordonnance et accord de soins), planifier tout projet de grossesse, consulter en urgence en cas de suspicion ou de découverte de grossesse sans arrêter le traitement dans l'intervalle ; - A la fin du traitement, la patiente doit poursuivre sa contraception au moins pendant 6 semaines.

\*41% ont été interrompues (interruption volontaire ou médicale de grossesse), présence d'une malformation chez 12 % des nouveau-nés.

#### ANSM - Mars 2020

#### **Montelukast (Singulair® et génériques) : Effets indésirables psychiatriques**

Le montelukast est indiqué en traitement additif dans l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant.

Pour mémoire, des effets indésirables psychiatriques qui peuvent être graves sont rapportés avec le montelukast, à type de : - modifications du comportement et de l'humeur (cauchemars, insomnie, somnambulisme) ; - troubles de l'attention et de mémoire ; - anxiété, agitation, agressivité, hyperactivité psychomotrice, tics, hallucinations, désorientation ; - symptômes obsessionnels compulsifs et dysphémie ; - dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide, A noter que ces effets sont plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte.

Ces manifestations psychiatriques ne sont pas toujours reconnues par les médecins comme liées au montelukast. Ainsi, certains cas ne sont pas rapidement identifiés et ne sont donc pas correctement pris en charge.

L'ANSM informe donc : - que les patients et/ou parents/proches aidants doivent être avertis du risque d'effets indésirables neuropsychiatriques lors d'un traitement par montelukast et de la nécessité de consulter en cas de survenue ; - le médecin doit réévaluer le bien-fondé de la poursuite du montelukast en présence de troubles psychiatriques.

**Increlex® (mécasermine) : Risque de néoplasies bénignes ou malignes**

Increlex® (mécasermine) est un facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 humain recombinant, indiqué dans le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 confirmé. Depuis la mise sur le marché, un nombre plus élevé qu'attendu de cas de tumeurs bénignes et malignes a été identifié chez les patients traités par la mécasermine. Il s'agissait de différents types de tumeurs malignes, dont des tumeurs malignes rares qui n'étaient habituellement pas observées chez les enfants.

Les données disponibles suggèrent que le risque de néoplasie peut être plus élevé chez les patients traités par la mécasermine alors qu'ils n'ont pas de déficit en IGF-1 ou chez ceux traités à des doses supérieures aux doses recommandées entraînant une augmentation des taux d'IGF-1 au dessus des valeurs normales.

Le laboratoire Ipsen Pharma, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que désormais la mécasermine : - est contre-indiquée chez les enfants et adolescents ayant : - Une néoplasie active ou suspectée ; - Ou toute affection ou antécédent augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne ; - doit uniquement être prescrite dans le traitement du déficit primaire sévère en IGF-1, sans dépasser la posologie maximale de 0,12 mg/kg 2 fois/jour ; - doit être définitivement interrompue en cas d'apparition d'une néoplasie bénigne ou maligne, une consultation spécialisée étant alors nécessaire.

**Esmya® (ulipristal) : Suspension de l'AMM**

Esmya® est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins (1 seule cure) et dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer non éligible à la chirurgie.

Malgré les restrictions d'utilisation, la survenue en Europe d'un nouveau cas d'hépatite fulminante et de plusieurs cas d'hépatotoxicité a conduit l'EMA à procéder à une nouvelle réévaluation du rapport bénéfice/risque. Dans l'attente des conclusions, l'AMM d'Esmya® est suspendue dans toute l'Europe.

Par conséquent, l'ANSM informe que :

Les médecins doivent : - stopper toute prescription et tout renouvellement d'Esmya® ; - contacter les patientes afin d'organiser l'arrêt d'Esmya® dans les meilleurs délais et envisager une alternative ; - faire réaliser un bilan hépatique : 1/en urgence, en cas d'apparition de symptôme ; 2/dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt en l'absence de symptôme évocateur d'atteinte hépatique (l'atteinte hépatique pouvant survenir dans les semaines suivant l'arrêt du traitement) ; - Informez les patientes du risque hépatique et des signes qui doivent les conduire à consulter.

Les patientes doivent : - arrêter Esmya® dans les meilleurs délais ; - se rapprocher de leur médecin afin d'envisager une alternative ; - faire le bilan hépatique prescrit ; - contactez immédiatement leur médecin en cas de symptôme évoquant une atteinte hépatique

Les pharmaciens doivent : - orientez les patientes vers leur médecin pour envisager une alternative ; - informez les patientes du risque hépatique et des signes qui doivent les conduire à consulter

NB : A ce jour, aucun cas de lésion hépatique grave n'a été signalé avec EllaOne® qui contient également de l'ulipristal.

**ANSM - Avril 2020****COVID-19 et médicaments importés : Risque d'erreurs médicamenteuses**

Face à l'épidémie de coronavirus COVID-19, les industriels se sont engagés à procéder à des importations de médicaments voire à mettre à disposition certains médicaments à usage vétérinaire (comparables à ceux utilisés chez l'homme). L'efficacité, la qualité et la sécurité de chacun de ces médicaments ont été évaluées par l'ANSM dans la perspective de leur utilisation en remplacement des médicaments habituels.

Toutefois, afin de répondre à l'urgence, il n'est pas prévu d'étiqueter en langue française les médicaments importés de l'étranger comme cela est fait habituellement.

Cette absence d'étiquetage peut présenter un risque d'erreurs médicamenteuses.

En conséquence, l'ANSM demande aux pharmaciens de PUI de partager avec les équipes soignantes et particulièrement avec les équipes de réanimation, les conditions et précautions particulières d'utilisation de ces médicaments.

Ces informations seront précisées dans des fiches accompagnant les boîtes mises à disposition des hôpitaux : elles mettront en exergue les principales différences entre le médicament français et celui importé afin de couvrir les risques les plus graves d'erreurs médicamenteuses.

Ces fiches doivent être transmises dans les services de réanimation et rester disponibles pour le personnel soignant utilisant ces médicaments.

Pour mémoire : Les erreurs médicamenteuses (qu'elles aient ou non provoqué un effet indésirable) et les risques d'erreur médicamenteuse détectés sont à déclarer auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance.

**Effets indésirables chez les patients COVID-19 avec hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir**

En collaboration avec le Réseau national des centres de pharmacovigilance (CRPV), l'ANSM a mis en place une surveillance continue des EI en particulier de l'hydroxychloroquine et du lopinavir/ritonavir.

Depuis début mars, une centaine de cas d'effets indésirables ont été déclarés en lien avec des médicaments utilisés chez des patients infectés par le COVID-19, dont 82 cas graves (dont 4 cas de décès). La majorité concernent l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir-ritonavir.

Parmi eux, 43 cas d'effets indésirables cardiaques ont été rapportés avec l'hydroxychloroquine, seule ou associée à l'azithromycine, dont 7 cas de mort subite, une dizaine de troubles du rythme (électrocardiographiques ou symptômes cardiaques les évoquant comme des syncopes) et des troubles de la conduction (dont allongement de l'intervalle QT) d'évolution favorable après arrêt du traitement.

Ce premier bilan montre que les risques cardiovasculaires de l'hydroxychloroquine sont bien présents et potentiellement augmentés chez les malades du COVID-19 (en raison d'une interaction, d'une hypokaliémie, de facteurs individuels ou d'une atteinte cardiaque due au COVID lui-même). La quasi-totalité des déclarations provient des établissements de santé, mais des cas ont été rapportés en ambulatoire.

L'ANSM rappelle que, en dehors des essais cliniques, l'hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir : - doivent être utilisés uniquement à l'hôpital ; - sous étroite surveillance médicale\* ; - dans le cadre des indications fixées par le HCSP\*\*.



Pour mémoire, une surveillance ECG est fortement recommandée en cas de traitement par hydroxychloroquine : mesure du QTc avant instauration, puis ECG 3 à 4h après la 1ère prise (vérifier que le QTc  $\leq$ 480 ms), puis 2 fois/semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme évoquant un trouble du rythme (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, ...)

<https://www.rfcprv.fr/chloroquine-et-hydroxychloroquine-les-points-essentiels/>

\*\* Recommandations thérapeutiques, rapport du HCSP 23 mars 2020 (cf pages 14 et 15) : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS 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 01/12/2019 et le 31/03/2020 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 :

- **Foscavir®** (foscarnet sodique hexahydraté) indiqué pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention de la virémie à cytomégalovirus chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.

### ASMR III : amélioration modérée

#### Nouveaux médicaments :

- **Vaborem®** (méropénème/vaborbactam) : indiqué chez l'adulte dans les indications de l'AMM (infections des voies urinaires compliquées y compris les pyélonéphrites, infections intra abdominales compliquées, pneumonies nosocomiales y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une de ces infections) uniquement en dernier recours (les autres bêta-lactamines et les carbapénèmes ne sont pas envisageables car résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC).
- **Zynteglo®** (bétibéglogène autotemcel) : médicament de thérapie génique, uniquement chez les patients âgés de 12 ans à moins de 35 ans pour le traitement de la  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions qui n'ont pas de génotype  $\beta^0/\beta^0$ , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible.

#### Extension d'indication :

- **Keytruda®** (pembrolizumab) : maintenant indiqué en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde.

### ASMR IV : amélioration mineure

#### Nouveaux médicaments :

- **Dovato®** (dolutégravir/lamivudine) : indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 uniquement chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine : - naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ; - pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup>.
- **Nyxoïd®** (naloxone) : indiqué chez les adultes et adolescents à partir de 14 ans, pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.
- **Namuscla®** (mexilétine) : indiqué pour le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.
- **Waylivra®** (volanesorsen) : chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial (SHCF) génétiquement confirmé, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante, et avec un antécédent de pancréatite. ASMR IV.

#### Extension d'indication :

- **Blinicyto®** (blinatumomab) : maintenant indiqué en monothérapie pour le traitement des enfants à partir de d' 1 an, ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphia négatif, réfractaire ou en rechute après au moins 2 traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.
- **Dupixent®** (dupilumab) : maintenant indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pour le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 (éosinophilie  $\geq$  150 cellules/ $\mu$ l et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré  $\geq$  20 ppb), qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.
- **Lynparza®** (olaparib) : maintenant indiqué pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade, des trompes de Fallope ou péritonéal avec une mutation BRCA et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.
- **Mabthéra®** (rituximab) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris modéré à sévère.

• **Mozobil®** (plérixafor) : maintenant indiqué en pédiatrie, en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit : - de manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si ; - une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment.

### ASMR V : absence d'amélioration

#### Nouveaux médicaments :

• **Acide acétylsalicylique Mylan®** : indiqué pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, la prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable, en cas d'antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë, pour la prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC), pour l'angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë, pour la prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux, à condition que des hémorragies intracérébrales aient été exclues.

• **Baclocur®** (baclofène) : indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes).

• **Cufence®** (trentine dichlorhydrate) : indiqué pour le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine.

• **Dovato®** (dolutégravir/lamivudine) : indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine, naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL, ou alors pré-traités avec une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup>.

• **Libtayo®** (cemiplimab) : anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG4 bloquant la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

• **Lorviqua®** (lorlatinib) : indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou cériatinib comme 1<sup>er</sup> traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK, ou crizotinib et au moins un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ALK.

• **Lysakare®** (chlorhydrate de L-arginine/chlorhydrate de L-Lysine) : indiqué chez l'adulte pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptides (PRRT) marqués au lutécium (177Lu) oxodotréotide.

• **Maintelyte®** (glucose, chlorure de sodium, trihydrate d'acétate de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté) : indiqué pour la supplémentation en eau, hydrates de carbone et électrolytes pour des patients chez lesquels l'apport normal est insuffisant ou en situation de carence.

• **Palexia®** (tapentadol) : indiqué pour le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

• **Santuril®** (probénécide) : indiqué pour le traitement de l'hyperuricémie symptomatique (arthrite goutteuse) chez les patients présentant une résistance ou une intolérance aux inhibiteurs de la xanthine oxydase.

• **Talzenna®** (talazoparib) : indiqué en monothérapie, chez l'adulte, en 2<sup>e</sup> ligne (après traitement néo-adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane) pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie.

• **Technescan DTPA®** (acide pentétique) : radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la réalisation d'une scintigraphie au 99mTc. Administration IV (scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires ; détermination du débit de filtration glomérulaire ; scintigraphies cérébrales dynamiques (angioscintigraphie) et statiques, lorsque la tomодensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles) par inhalation sous forme d'aérosol (scintigraphie pulmonaire de ventilation) et par voie orale (recherche de reflux gastro-oesophagien et exploration de la vidange gastrique).

• **Therasolv®** (urokinase) : forme hautement purifiée d'urokinase humaine naturelle extraite de l'urine indiquée pour la lyse des caillots sanguins en cas : - de thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques, - d'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

• **Verkazia®** (ciclosporine) : indiqué pour le traitement de la kératoconjonctivite vernale (KCV) sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents

• **Xylonor Adrénalinée®** (lidocaïne/adrénaline) : indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant pour l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique.

#### Extension d'indication :

• **Flucelvax Tetra®** (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) : maintenant indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de 9 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.

• **Iloméline®** (iloprost) : maintenant indiquée pour le traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution, en dernière intention, et en complément des mesures hygiéno-diététiques.

• **Imnovid®** (pomalidomide) : maintenant indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.

• **Imraldi®** (adalimumab) : maintenant indiqué uniquement en association au méthotrexate, pour le traitement, des enfants de plus de 2 ans et des adolescents, de l'uvéite chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

• **Leptoprol®** (leuproréline) : maintenant indiqué chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque pour le traitement du cancer de la prostate localement

avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe.

- **Métoject®** (méthotrexate) : maintenant indiqué pour le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.
- **Métoject®** (méthotrexate) : maintenant indiqué pour le traitement du psoriasis modéré chez les adultes candidats à un traitement systémique.
- **Nasacort®** (acétonide de triamcinolone) : maintenant indiqué pour le traitement symptomatique : - de la rhinite allergique saisonnière de l'enfant âgé de 2 à 5 ans ; - de la rhinite allergique perannuelle de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.
- **Pulmicort®** (budésonide) : maintenant indiqué pour le traitement de fond de l'asthme chez les adultes, les adolescents et les enfants lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent être utilisés ou sont inadaptés.
- **Revlimid®** (lénalidomide) : maintenant indiqué pour le traitement d'entretien en monothérapie du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.
- **Sprycel®** (dasatinib) : maintenant indiqué chez l'enfant pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée, et en association à une chimiothérapie.
- **Trydonis®** (dipropionate de béclo-métasone, fumarate de formotérol dihydraté, bromure de glycopyrronium) : maintenant indiqué pour le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

#### SMR insuffisant (non remboursement)

- **Adcetris®** (brentuximab vedotin) : pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des adultes atteints de lymphome de Hodgkin CD30+ de stade IV.
- **Anagrelide AOP®** (anagrélide) : pour le traitement des patients atteints de thrombocythémie essentielle à haut risque.
- **Iloméline®** (iloprost) : pour le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients pour lesquels la revascularisation a échoué ou n'est pas indiquée.
- **Tecentriq®** (atezolizumab) : a un SMR insuffisant dans 3 indications : en association au nab-paclitaxel, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 1$  % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique ; en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou chez les patients considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 5$  % ; en monothérapie pour le traitement du CBNC localement avancé ou métastatique avec réarrangement du gène ALK après une chimiothérapie antérieure.
- **Therasolv®** (urokinase) : a un SMR insuffisant pour la lyse des caillots sanguins en cas de thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue, d'embolie pulmonaire aiguë massive.
- **Waylivra®** (volanesorsen) : a un SMR insuffisant chez les patients ayant un syndrome

d'hyperchylomicronémie familiale génétiquement confirmée, sans antécédent de pancréatite aiguë pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.

- **Zynteglo®** (bétibéglogène autotemcel) : a un SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM chez les patients âgés de 35 ans et plus.

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

- **Entyvio®** (vedolizumab) : a désormais un SMR important (insuffisant auparavant) pour le traitement de la rectocolite hémorragique chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF $\alpha$ .
- **Estrotep®** (fluoroestradiol) : a désormais un SMR faible (auparavant insuffisant) uniquement chez les patients ayant un cancer du sein initialement RE+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable.
- **Gardasil 9®** (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) : a une ASMR modérée dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées.
- **Revolade®** (eltrombopag) : a dorénavant une ASMR mineure (IV) dans la prise en charge de la thrombopénie immunologique diagnostiquée entre 6 et 12 mois, et depuis plus de 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie).
- **Tafinlar®** (dabrafénib/tramétinib) : a dorénavant un SMR faible (SMR insuffisant auparavant) pour le traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E et en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.
- **Tremfya®** (guselkumab) : est un anti-IL 23 indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, a dorénavant une ASMR mineure (en comparaison au sécukinumab) suite aux résultats d'une nouvelle étude clinique de phase IIIb (ECLIPSE) ayant évalué la non-infériorité puis la supériorité du guselkumab au sécukinumab
- **Votrient®** (pazopanib) : a dorénavant un SMR modéré pour le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé, préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.
- **Xelevia®** (sitagliptine) : le dosage à 50 mg a désormais un SMR important dans les indications en association avec la metformine à savoir en bithérapie orale, et en trithérapie soit en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine ou en association à l'insuline et la metformine.



## Rapport d'activité 2019

En 2019, le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire a pris en charge **2861 dossiers** répartis en :

- **1348 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** documentées, analysées puis transmises à l'ANSM.
- **732 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux** ou conseils thérapeutiques.
- **144 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluation du risque après exposition à un médicament.
- **182 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **344 questions** sur les médicaments ou leur utilisation.
- **111 erreurs médicamenteuses**

### Déclaration d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **1348 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre-et-Loire (50%), du Loiret (23%), du Loir-et-Cher (9%), de l'Eure-et-Loir (7%), du Cher (6%) et de l'Indre (5 %). Le CHRU de Tours est à l'origine de 524 (39%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (31%) (dont 76% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des patients (14,5%), des médecins libéraux (7%), des pharmaciens libéraux (5%) et des cliniques (1,5%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (68,40%) et 524 (39%) ont fait suite à une demande d'aide pour gérer un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et de la bibliographie est adressée pour 92% des dossiers et un simple accusé de réception pour 8%.

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (61%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (3,1%), enfants et adolescents (6,2%), adultes (51,4%) et sujets âgés (36,5%). L'EIM est **grave** dans 57,2% des cas. Les EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (n=323), neurologiques (n=120) et hématologiques (n=115). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (n=267) et les anticancéreux (n=212). L'EIM a été jugé **évitable**<sup>2</sup> **109 fois** (8,10%). Enfin, 17 cas (1,3%) ont été transmis à l'ANSM comme des alertes potentielles.

### Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **732 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 59,3% des cas, d'un autre établissement public 25,3%, d'un professionnel libéral 13%, d'un patient 1,4% ou d'une clinique 1%. La question est le plus souvent posée par téléphone (72,3%). Parmi les aides au diagnostic, 524 (71,6%) ont conclu ou ont confirmé le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration de pharmacovigilance.

### Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **144 questions** proviennent du CHRU (49,5%), d'un autre centre hospitalier (21,5%), d'un professionnel de santé libéral (23%), d'une clinique (2%) ou d'un patient (2%). Elles sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1<sup>er</sup> trimestre (38,5%) ou plus tard (28,5%) ou en cas d'exposition paternelle (2%) ; aide à la prescription avant (12%) ou pendant la grossesse (3%) ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale (11%). L'appel émane le plus souvent d'un gynécologue (14,7%), d'une sage-femme (31,4%) ou d'un généraliste (12,8%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

### Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **182 questions** proviennent du CHRU (75,3%), d'un autre centre hospitalier (8,3%), d'un professionnel de santé libéral (7,7%) ou 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 le plus souvent permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre le traitement.

### Questions diverses sur les médicaments

Les **344 questions** émanent du CHU (31,1%), d'un autre établissement de santé (27,6%), d'un professionnel de santé libéral (20,7%), d'un patient (16%), ou d'une autre structure (4,7%). Les questions portent le plus souvent sur un risque d'interaction médicamenteuse (15%), une indication ou contre-indication (9%), une erreur médicamenteuse (1%), un équivalent thérapeutique (3,5%) ou une adaptation posologique (2,6%).

### Erreurs médicamenteuses

Les **111 déclarations d'erreurs médicamenteuses** ont été transmises par un établissement de santé (89%), un professionnel de santé libéral (6,3%), ou une autre structure (4,7%). Il s'agissait d'une erreur avérée (86,5%), d'un risque d'erreur (10%) ou d'une erreur potentielle (3,5%). La présentation du médicament a été jugée comme potentiellement en cause dans 19% des cas et 8 (7,2%) ont été spécifiquement transmises à l'ANSM comme alerte potentielle. Enfin, 28 (25%) ont été compliquées d'effets indésirables

ISSN : 2610-4512

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

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

Rellecteurs : MS Agier, F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra, B. Largeau, (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Mai 2020

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.