

# Pharmacovigilance

## Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

CRPVs Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côte d'Azur



- >> **01** Ticagrelor et risque de survenue de dyspnée
- >> **02** L'ibuprofène, la fièvre, la douleur : un cocktail favorisant les complications infectieuses graves ?
- >> **03** Aspirine à posologie antiagrégante et grossesse
- >> **04** Les statines peuvent-elles être responsables d'un lupus ?  
Myocardopathies sous Anti PD1 / Anti PDL1
- >> **05** Tolérance du Docetaxel  
Nouvelle formule du Levothyrox® (lévothyroxine)
- >> **06** Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle

**ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :**

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

[pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

Nice : 05, 06 et 83

[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

**ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?**





## NOUS AVONS LU POUR VOUS

# Ticagrelor et risque de survenue de dyspnée

La dyspnée est un symptôme défini par une sensation subjective d'inconfort et de difficulté respiratoire survenant pour un niveau d'activité usuelle n'entraînant normalement aucune gêne.

Elle peut résulter d'une atteinte pulmonaire (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pneumopathie interstitielle...), cardiaque (dysfonction ventriculaire...), ou encore de causes diverses comme l'obésité, la douleur, la iatrogénie.



Le ticagrelor (Brilique®) fait partie des médicaments pouvant être responsables de l'apparition d'une dyspnée. Il s'agit d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire relativement récent puisqu'il a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en 2011.

Son action pharmacologique s'exerce par une liaison sélective et réversible au récepteur P2Y12 qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires dépendantes du P2Y12 et induites par l'adénosine diphosphate.

Sur le plan épidémiologique, la dyspnée fait partie des effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par ce médicament (> 1/10 patients). Les dyspnées décrites sont généralement d'intensité légère à modérée et disparaissent spontanément, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les comorbidités pulmonaires, notamment la BPCO peuvent augmenter le risque de présenter une dyspnée lors du traitement.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet effet ne sont pas clairement élucidés, bien que deux hypothèses prévalent :

-  une stimulation des fibres C vagues par l'adénosine dont la concentration extracellulaire augmente en rapport avec l'action inhibitrice du ticagrelor sur l'ENT1, transporteur intracellulaire de l'adénosine.
-  une action inhibitrice du ticagrelor au niveau des récepteurs P2Y12 exprimés sur les fibres C vagues, qui entraînerait une augmentation de la conductivité au niveau de ces fibres et donc de l'activité neuronale, responsable de l'apparition d'une dyspnée.

Le ticagrelor fait l'objet d'une précaution d'emploi en ce qui concerne la survenue de dyspnée :

"Une exploration complète est nécessaire et en cas de mauvaise tolérance, le traitement par ticagrelor doit être interrompu".

Référence bibliographique :

Cattaneo, Faioni. Why does ticagrelor induce dyspnea? Thrombosis and Haemostasis 2012; 108: 1031-1036



## NOUS AVONS LU POUR VOUS

L'ibuprofène est largement utilisé dans la prise en charge de la douleur ou de la fièvre. Il est disponible sans ordonnance et figure au second rang des médicaments recommandés par l'HAS chez l'enfant (douleur chez l'enfant : alternative à la codéine Janvier 2016, fièvre chez l'enfant en avril 2016).



Références bibliographiques :

Messika J et al Risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care.* 2014;29:733-8

Turnier P et al Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Int Med* 2014 ; 41 :e33-4

Kotsiou OS et al Prehospital NSAIDs Use Prolong Hospitalization in Patients with Pleuro-Pulmonary Infection *Respir Med* 2016; 123: 28-33.

Le Bourgeois M et al non-steroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study *J Pediatr* 2016; 175: 47-53.

Stevens DL. Could non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995; 21:977-80.

Bryant AE et al The roles of injury and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections *Curr Opin Infect Dis* 2015 ; 28 :231-9

Solberg CO. Influence of therapeutic concentrations of phenylbutazone on granulocyte function. *Acta Pathol Microbiol Scand B* 1975; 83:100-2.

Kjosens B et al. Influence of phenylbutazone on leukocyte glucose metabolism and function. *J Reticuloendothel Soc* 1976; 20:447-55.

Hamilton SM et al Effects of selective and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myo necrosis. *J Infect Dis* 2013; 209:1-7.

Rinaldo JE et al. Effects of ibuprofen on endotoxin-induced alveolitis: biphasic dose response and dissociation between inflammation and hypoxemia. *Am J Med Sci* 1986; 291:29-38.

Bertilte N et al *Acta Pædiatrica* 2016 ; 105 :e543-8

# L'ibuprofène, la fièvre, la douleur : un cocktail favorisant les complications infectieuses graves ?

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font régulièrement l'objet de publications, rapportant des complications infectieuses sévères. Sont notamment décrits : des hospitalisations en réanimation lors de pneumonies survenant chez des patients jeunes sans comorbidité, des complications pleurales avec hospitalisation prolongée en cas d'utilisation à la phase initiale de pneumonies, des complications septiques ostéoarticulaires et des tissus mous en particulier lors d'automédication avec de l'ibuprofène chez des patients sans pathologie sous-jacente, un risque accru d'empyème en cas d'utilisation d'AINS au cours d'une infection virale chez l'enfant avec ou sans traitement antibiotique associé.

In vitro, les AINS inhibent l'adhésion des leucocytes lors du processus bactéricide de phagocytose. Par ailleurs, l'ibuprofène à dose antipyrétique a été impliqué dans un processus pro inflammatoire de recrutement des neutrophiles. Chez l'animal à la phase initiale de l'infection streptococcique, les AINS ont démontré une modification de la réponse immunitaire par production accrue de cytokines (TNF, interleukine 1 et 6).

Une étude pointe l'utilisation hors prescription chez l'enfant. Dans presque 98% des cas, l'ibuprofène est en cause, et cet AINS est utilisé dans des situations à risque de complication : fièvre élevée, varicelle...Les auteurs soulignent que cette étude a été conduite entre 2006 et 2008, et que les recommandations émises depuis étaient de nature à sécuriser l'emploi de ces molécules. Les publications mentionnées nous prouvent le contraire.



## VOS OBSERVATIONS

### AU CRPV

Un patient de 73 ans hospitalisé pour un carcinome pulmonaire à petites cellules est traité par chlorpromazine (Largactil®) (160 mg/j) pour un hoquet rebelle persistant.

Dix jours après le début du traitement, alors que le hoquet est bien contrôlé, le patient présente des vomissements fécaloïdes. Le scanner abdominopelvien ne met en pas en évidence de syndrome occlusif mais révèle une stase stercorale majeure avec fécalome. Le traitement par neuroleptique est arrêté et le patient peut reprendre une alimentation normale progressive après ajout de laxatifs et lavements. Il n'est pas observé de récurrence après l'arrêt du traitement.

### Notre commentaire :

Si les propriétés antidopaminergiques, antihistaminiques et adrénolytiques des neuroleptiques sont relativement connues des professionnels de santé, leurs propriétés anticholinergiques le sont moins. Ces dernières peuvent néanmoins conduire à des effets indésirables graves. En effet, cette composante pharmacologique des traitements neuroleptiques peut induire des complications digestives comme le fécalome ou l'occlusion intestinale potentiellement létales. Les mécanismes d'action à l'origine de ces effets sont principalement une réduction de la motilité intestinale et l'induction d'une sécheresse des muqueuses. Ces effets indésirables graves nécessitent une prévention adaptée, chez le sujet âgé polymédiqué et sédentaire. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques intégrant une alimentation riche en fibres associée à une hydratation adéquate contribue à la prévention de ces troubles digestifs graves. La co-prescription de molécules possédant des propriétés anticholinergiques (plus ou moins connues suivant les molécules), expose au risque d'effets indésirables graves en particulier digestifs. Ce « fardeau atropinique » doit être pris en compte par le praticien afin de réduire ce risque.

Références bibliographiques :

Moullis F, Moullis G, Balardy L, Gérard S, Montastruc F, Sourdret S, Rougé-Bugat ME, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Rolland Y4, Vellas B. Exposure to atropinic drugs and frailty status. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Mar;16(3):253-7.



## VOS QUESTIONS

### AU CRPV

# Aspirine à posologie antiagrégante et grossesse



Une question récente nous a été posée concernant les risques éventuels de la poursuite de Kardégic® 75 mg/ jour et de colchicine prescrits dans le cadre d'une vascularite cérébrale à une patiente enceinte de 7 semaines (9 semaines d'aménorrhée (SA)).

Cette question est l'occasion de préciser les connaissances et les recommandations concernant la prescription d'aspirine chez la femme enceinte, qui dépendent de la dose administrée.

L'aspirine faible dose (<300 mg/jour) utilisée en France à des posologies de 75 à 160 mg/jour dans la plupart des indications cardiovasculaires n'a jamais été associée, lors de prise en début de grossesse, à une augmentation du risque de malformation majeure.

D'après les recommandations du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) il est possible d'utiliser l'aspirine aux doses antiagrégantes quel que soit le terme de la grossesse. Néanmoins, les études disponibles portant sur l'évaluation d'un éventuel effet tératogène effectuées toutes doses confondues, ne permettent pas d'évaluer ce risque en fonction de la dose ni de la durée de traitement. Lors de l'administration de l'aspirine faible dose au 2<sup>ème</sup> et/ ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse y compris en traitement prolongé, il n'a pas été décrit de conséquence cardiaque ou rénale fœtale. La cohorte EPIPAGE1 qui a suivi jusqu'à l'âge de 5 ans des enfants prématurés exposés in utero à de faibles doses suggère un effet protecteur sur le développement neurocomportemental de ces enfants. Enfin, le risque hémorragique attendu lors de la poursuite de cet antiagrégant jusqu'en fin de grossesse est extrêmement faible et ne doit pas conduire à son arrêt systématique à l'approche du terme de la grossesse (l'effet antiagrégant plaquettaire persiste en moyenne 8 à 10 jours après la dernière prise).

*Nous rappelons que l'aspirine à dose > 500 mg/jour, du fait d'un mécanisme d'action commun à tous les AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX2) par inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales peut être responsable de complications cardiovasculaires (constriction du canal artériel responsable d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle pulmonaire voire de mort in utero) ou rénales (oligo ou anamnios, atteinte rénale irréversible).*



*Pour cette raison elle ne doit être administrée que de façon ponctuelle avant le début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 SA) et est totalement contre-indiquée à partir de ce début de 6<sup>ème</sup> mois.*

Concernant la colchicine, son utilisation est possible tout au long de la grossesse. Une étude observationnelle comparative concernant 238 femmes enceintes traitées par colchicine versus 964 témoins n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes en termes de risque malformatif ou foetotoxique.

*Au total, le traitement reçu dès le début de la grossesse, du fait des faibles doses requises, ne fait pas craindre de risque malformatif particulier ni de risque fœtal et peut donc être poursuivi pendant toute la grossesse.*

#### Références bibliographiques :

Marret S et al. EPIPAGE Study Group. Prenatal low-dose aspirin and neurobehavioral outcomes of children born very preterm. *Pediatrics* 2010; 124 : e29-34  
Diav-Citrin O et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 144e1-144e6





## VOS QUESTIONS

### AU CRPV

Un confrère nous a interrogés sur la survenue d'un lupus cutané érythémateux avec des anticorps antinucléaires fortement positifs chez une patiente traitée par atorvastatine depuis 6 mois environ.

#### Notre commentaire :



#### Références bibliographiques :

Lowe, G., Henderson, C. L., Grau, R. H., Hansen, C. B., & Sontheimer, R. D. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology* 2011, 164(3), 465-472.  
Masembo S, Albert J, Chalès G, Perdriger A. Le lupus induit : à propos de sept cas. Congrès Société française de rhumatologie 2006.  
Moulis, G., Béné, J., Sommet, A., Sailler, L., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, J. L. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus* 2012, 21(8), 885-889.  
Vidal® : RCP des différentes statines consulté en février 2017

# Les statines peuvent-elles être responsables d'un lupus ?

Les syndromes lupiques associés aux statines semblent être en rapport avec un effet de classe, même s'ils n'apparaissent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit que pour certaines d'entre elles (simvastatine, pravastatine, fluvastatine). Cet effet indésirable peut apparaître après plusieurs mois ou années de traitement même en l'absence de modification de posologie, et impose l'arrêt du médicament.

Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées aux lupus médicamenteux induits, qui pourraient représenter jusqu'à 10% des maladies lupiques, et aux classes médicamenteuses qui leurs sont associées.

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antibiotiques, les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les immunomodulateurs et les anticonvulsivants. Dans une étude basée sur les données de pharmacovigilance portant sur les 10 dernières années, les statines étaient associées à des lupus dans 17 cas (sur 232 cas de lupus médicamenteux). Par ailleurs, dans une revue systématique de la littérature datant de 2011, 3 cas impliquant des statines (2 sous simvastatine et 1 sous pravastatine) parmi 117 cas de lupus médicamenteux ont été rapportés.

Il est donc important d'évoquer le médicament parmi les étiologies potentielles de ce type de pathologie et garder à l'esprit que les autoanticorps peuvent persister plusieurs mois voire plusieurs années après l'arrêt du médicament, même si les signes cliniques se normalisent en quelques semaines.



## NOUS AVONS LU

### POUR VOUS

# Myocardopathies sous Anti PD1/Anti PDL1

Les inhibiteurs de PD1 nivolumab (OPDIVO®) et PDL1 pembrolizumab (KETRUDEA®) améliorent la survie des patients atteints de mélanomes métastatiques, de carcinome pulmonaire ou rénal. Ils bloquent le signal PD1/PDL1 (qui est un signal inhibiteur) afin de rétablir l'activité des effecteurs immunitaires (et des lymphocytes T en particulier) à l'égard des cellules tumorales. Ce mécanisme est également à l'origine d'une dérégulation du système immunitaire expliquant les effets indésirables immunologiques.

Plusieurs caractéristiques sont identifiées dans la littérature et les données des CRPVs :

-  L'absence d'antécédent ou de facteur de risque cardiaque dans la plupart des cas.
-  Une survenue lors des premières administrations de nivolumab.
-  Une aggravation rapide avec des altérations sévères de la fonction VG.
-  L'association fréquente à d'autres effets indésirables immunologiques et à une atteinte musculaire concomitante ou précédant l'atteinte cardiaque.
-  L'infiltrat diffus de lymphocytes TCD8+ témoigne d'une toxicité lymphocytaire directe.
-  La présence d'Ac anti troponine n'est pas systématique.

Tadokoro et al. relate le cas d'un patient de 69 ans, présentant une insuffisance cardiaque brutalement après 3 cycles de nivolumab pour mélanome. L'échographie montrait une hypokinésie diffuse du ventricule gauche avec une FEVG à 30.2%. Une biopsie cardiaque à J5 montrait une infiltration lymphocytaire diffuse avec une prédominance de lymphocyte T CD8+. L'instauration d'une corticothérapie précoce et l'arrêt du nivolumab a normalisé l'état cardiaque au 5<sup>ème</sup> mois.

Les praticiens doivent être avertis de la survenue possible de cardiomyopathies sévères lors de ces traitements afin de permettre leur dépistage et leur prise en charge rapide.

#### Références bibliographiques :

Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, Mohri M. Acute Lymphocytic Myocarditis with Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. *Circ Heart Fail*. 2016 Oct; 9(10).  
Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, Sharpe AH, Lichtman AH. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J Immunol*. 2012 May 15; 188(10):4876-84.



## LE POINT SUR

L'INCa et l'ANSM lèvent la recommandation émise à titre de précaution en février 2017, d'éviter temporairement l'utilisation de docétaxel dans les cancers du sein infiltrants non métastatiques. Cette décision est prise en concertation avec les professionnels de santé (oncologues, médecins, pharmaciens). Elle fait suite à l'ensemble des investigations menées au niveau européen, après la survenue de cas d'entérocolites d'issue fatale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par docétaxel. Ces investigations ne montrent pas d'augmentation de la fréquence des effets indésirables graves et des décès liés à cette molécule.

# Tolérance du Docetaxel

Les résultats des investigations menées par l'ANSM confirment la qualité de l'ensemble des spécialités de docétaxel commercialisées (princeps et génériques) en France.

Le docétaxel et le paclitaxel constituent des options thérapeutiques importantes et ont permis de réduire la mortalité dans de très nombreux cancers, pour certains desquels il n'existe pas d'alternative. Comme de nombreux autres médicaments anticancéreux, ces molécules ont des effets indésirables et leur utilisation comporte des risques. L'INCa et l'ANSM considèrent que ceux-ci doivent être pris en compte et anticipés, mais ne doivent pas priver les malades de ces médicaments efficaces.

Les effets indésirables potentiellement graves susceptibles de survenir lors d'un traitement par ces taxanes sont connus et décrits de façon détaillée dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque spécialité disponibles dans la Base de données publiques des médicaments. Cependant, afin de réduire les risques et renforcer l'encadrement de l'utilisation des taxanes (docétaxel et paclitaxel), l'INCa et l'ANSM sensibilisent les professionnels de santé et les patients sur les risques de neutropénie, entérocolite, neuropathies et réaction d'hypersensibilité notamment.

L'INCa va émettre dans les prochains mois un avis d'experts sur la place de ces molécules dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques et les conduites à tenir pour la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves.

### Références bibliographiques :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Docetaxel-levée-de-la-recommandation-d-eviter-son-utilisation-dans-le-cancer-du-sein-et-renforcement-de-l-encadrement-des-pratiques-Communiquer>

## Nouvelle formule du Levothyrox® (lévothyroxine)

Une modification de la formule de Levothyrox® a été réalisée afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en lévothyroxine tout le long de la durée de conservation de ce médicament. Cette nouvelle formule est mise à disposition dans les pharmacies depuis la fin du mois de mars, progressivement dosage par dosage.

Ces modifications ne changent ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament. La substance active reste identique. Toutefois, par mesure de précaution, et bien que la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule ait été démontrée, l'ANSM préconise de réaliser un dosage de TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule, pour certains patients : ceux traités pour un cancer

de la thyroïde ou ayant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les enfants, les personnes âgées ou les personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre.

Les femmes enceintes sous Levothyrox® sont invitées, quant à elles, à contrôler leur TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.

Par ailleurs, les couleurs des boîtes et des blisters des différents dosages de Levothyrox® ont été modifiées : l'ANSM rappelle qu'une attention particulière des professionnels de santé et des patients doit être portée lors de cette phase de transition pour éviter les erreurs.

L'ANSM a été informée d'un report d'utilisation du Levothyrox® vers la L-Thyroxine Serb®, solution buvable en gouttes, report susceptible de créer une rupture de disponibilité de cette spécialité qui est indispensable pour les enfants de moins de 8 ans et pour les personnes qui présentent des troubles de la déglutition. Pour ces patients, il n'existe pas d'alternative. L'ANSM demande :

aux médecins, de prescrire la L-Thyroxine Serb® en priorité aux enfants de moins de 8 ans et aux personnes ayant des troubles de la déglutition.

aux pharmaciens d'officine, de délivrer la L-Thyroxine Serb® en priorité à ces populations qui ne disposent pas d'alternative. Les autres patients présentant une ordonnance de L-thyroxine Serb® doivent être invités à consulter à nouveau leur médecin.

**N°Vert 0 800 97 16 53**

numéro accessible du lundi au vendredi de 9h à 19h

Par ailleurs de nouvelles spécialités de lévothyroxine arriveront d'ici la mi octobre sur le marché français. Cela permettra de répondre aux besoins des patients présentant des effets indésirables persistants en lien avec la nouvelle formulation du Levothyrox.

Complément d'informations sur : <http://ansm.sante.fr>

# Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



## Oxétorone (Nocertone®) : envisager l'arrêt du traitement en cas de diarrhées

L'oxétorone (Nocertone®) dispose d'une AMM en France depuis 1974 dans le traitement de fond de la migraine. Elle peut exposer à la survenue de colites microscopiques, en particulier lymphocytaires, responsables de diarrhées aqueuses parfois profuses. Dans tous les cas, l'arrêt du médicament permet la disparition des diarrhées en quelques jours (toujours moins d'une semaine).

Richardet JP, et al. Chronic diarrhea under treatment with oxetorone. *Gastroenterol Clin Biol.* 1992;16(1):100.PMID : 1537471

## Nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Keytruda®) : suivi national sur le profil de sécurité des immunothérapies anti-PD1

Le profil de sécurité de ces nouvelles immunothérapies anti-PD1 est directement lié à la potentialisation de la réponse immunitaire T cytotoxique qui ne s'exerce pas uniquement sur les antigènes tumoraux ou de l'environnement tumoral. Les effets indésirables parfois graves, voire fatals, qui en découlent, identifiés dans le plan de gestion des risques (PGR), incluent des pneumopathies interstitielles, des affections endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), des hépatites, des colites, des pancréatites, des myosites, des néphrites interstitielles, des uvéites et des réactions cutanées sévères. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique s'améliorent ou se résolvent suite à une modification voire un arrêt de traitement et une prise en charge appropriée.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/554c8111da615d1ef55f25f52588cbe2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/554c8111da615d1ef55f25f52588cbe2.pdf)

## Médicaments et conduite automobile : Une actualisation de la liste des médicaments justifiant l'apposition d'un pictogramme a été effectuée



<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-de-la-liste-des-medicaments-du-systeme-nerveux-central-pouvant-alterer-la-conduite-automobile-Point-d-information>

## Valproate et dérivés : renforcement de l'information sur les risques

⚡ Dans la continuité des mesures mises en place par l'ANSM pour réduire les risques malformatifs et neuro-développementaux liés à une exposition au valproate ou ses dérivés pendant la grossesse, un pictogramme est apposé depuis le 1<sup>er</sup> mars 2017 sur les boîtes des spécialités concernées (Dépakine®, Micropakine®, Dépakamide®, Dépakote®, génériques).

⚡ Il est également rappelé qu'une carte patiente a été diffusée aux professionnels de santé concernés le 13 février 2017 et doit systématiquement être remise aux patientes lors de la visite annuelle chez le médecin spécialiste (neurologue, pédiatre ou psychiatre), en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information déjà disponibles.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-renforcement-de-l-information-sur-les-risques-Point-d-information>

## Préviscan® (fluidione) et risque immuno-allergique

Une enquête de pharmacovigilance, réalisée par le Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, a permis de comparer le profil d'atteintes immuno-allergiques rapportées en France avec la fluidione par rapport à la warfarine et l'acénocoumarol en termes de nature, de sévérité et d'incidence. Cette étude a confirmé que l'utilisation de la fluidione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques, rares mais souvent sévères, en particulier, des atteintes rénales, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (association d'une éruption cutanée, d'une fièvre et d'une hyperéosinophilie).

Ces réactions immuno-allergiques surviennent habituellement au cours de 6 premiers mois de traitement.

L'évolution de ces manifestations est généralement favorable après l'arrêt précoce du traitement et la mise en place d'une corticothérapie. Cependant, l'enquête montre aussi qu'une altération de la fonction rénale persiste chez certains patients notamment avec l'apparition d'une insuffisance rénale chronique ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique préexistante. Ces séquelles sont généralement observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif du traitement par la fluidione.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluidione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>

## Contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans des spécialités à base de trimébutine (Débridat® et génériques)

L'évaluation des données de pharmacovigilance de la trimébutine montre un profil d'effets indésirables dominé par des effets cutanés et immuno-allergiques. Des effets neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie) ont également été rapportés en cas de surdosage et en lien avec des erreurs médicamenteuses, en particulier chez le nourrisson.

C'est pourquoi, en raison du faible niveau de preuve d'efficacité et du risque d'effets indésirables graves dans cette tranche d'âge, les spécialités à base de trimébutine sont désormais contre-indiquées chez l'enfant de moins de 2 ans.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contre-indication-chez-l-enfant-de-moins-de-2-ans-des-specialites-a-base-de-trimebutine-Debridat-et-generiques-Point-d-Information>



Centre Régional  
de Pharmacovigilance  
Marseille Provence Corse

.....

Déclarez-nous vos effets indésirables  
Pour Marseille et sa région, [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)  
Pour Nice et sa région, <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

*prochaine parution le 21 décembre...*

**Centre Régional de Pharmacovigilance  
et d'Information sur le Médicament**

HÔPITAL STE MARGUERITE - 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09  
Tél. : 04.91.74.75.60 - Fax : 04.91.74.07.80  
[pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1  
Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09  
[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr) - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

Ont participé à ce numéro :

**CRPV de Nice :**

Leslie Alcaraz, Marjorie Bernier, Sofia Berriri, Alexandre Civiletti,  
Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Anne Spreux

**CRPV de Marseille-Provence Corse :**

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot,  
Farid Kheloufi, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo

