

P Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

ABONNEZ-VOUS
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr

Et si c'était le médicament ?

02 VOS QUESTIONS AU CRPV

» Risques de détournements et effets indésirables de la Periactine®

03 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Pneumopathie interstitielle diffuse induite par la rifampicine

» Toxicité hépatique du MTX au cours de la prise en charge d'une grossesse extra-utérine

» Lamotrigine et hallucinations



07 LE POINT SUR

» Les fausses couches à répétition et l'acide acétylsalicylique

» Finastéride : surveillance des troubles sexuels et psychiatriques

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Joëlle Micallef

En

2019, une tribune des pharmacologues dans le Monde concluait « C'est toujours en situation de crise que l'on comprend la nécessité de disposer, de manière pérenne, d'équipes professionnelles structurées, opérationnelles et compétentes ».

En 2022, le rapport de l'OPGEST a souligné l'apport du Réseau Français des CRPV durant la campagne vaccinale (<https://www.senat.fr/rap/r21-659/r21-6591.pdf>) : son interaction avec les professionnels de santé grâce au maillage territorial, son expertise permettant de détecter les effets nouveaux, son rôle d'information sur le médicament, son organisation en circuit court avec l'ANSM assurant une très grande réactivité. La qualité des observations françaises a été saluée par l'EMA. Le système français de Pharmacovigilance, terme supprimé dans le décret de 2019, est bien pourtant indispensable... cherchez l'erreur !

Point de position exagérée dans cette réflexion : chacun pourra lire dans ce rapport « L'efficacité de ce dispositif, quasi unique en Europe, a été soulignée. La France est l'un des pays qui

contribuent le plus aux bases de données internationales. Le réseau mérite d'être conforté, alors que les financements n'ont pas été à la hauteur du surplus d'activité et que des réformes structurantes menacent son fonctionnement... un soutien adapté au système de pharmacovigilance dans son ensemble est nécessaire pour garantir les conditions de la confiance des citoyens dans la capacité des autorités sanitaires à assurer leur sécurité ».

pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Gwladys Becuwe, Nouha Ben-Othman,
Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici,
Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Delphine Viard

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Castellan Laugier, Marie Gervoise
Boyer, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Jacqueline
Ponte Astoul, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

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

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

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

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an





Risques de détournements et effets indésirables de la Periactine®

Nous avons été questionnés à propos d'une patiente âgée de 56 ans, traitée de façon chronique et depuis plusieurs années par Periactine® (cryptoheptadine) pour stimulation de l'appétit. Cette patiente consultait pour des troubles de la mémoire d'apparition récente, à type de troubles de la mémoire exécutive. Elle présentait au scanner une atrophie corticale postérieure et amygdalienne bilatérale.

Notre commentaire :

La cryptoheptadine est un médicament commercialisé depuis 1960, à prescription médicale facultative dans l'indication : « Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire ». Une alerte a été diffusée par les autorités de tutelle en janvier 2022, concernant les risques liés à son utilisation comme orexigène promue par les réseaux sociaux et comptant au nombre des indications dans certains pays. De fait, son effet orexigène est lié au blocage des récepteurs histaminiques H1 centraux, entraînant une activation de l'AMP kinase hypothalamique. Cette molécule possède également des propriétés adrénolytiques, anti

sérotoninergiques/anticholinergiques, potentiellement responsables d'effets périphériques et centraux.

Enfin, Une action neurologique centrale, impliquant l'excitabilité neuronale, indépendante de son action sur les récepteurs histaminique ou cholinergique, a également été retrouvée sur des modèles animaux. Une revue des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance, recueillis entre 1985 et 2021 et concernant les effets indésirables de ce médicament, retrouvait essentiellement des effets d'ordre neurologique peu sévères et de rares atteintes hépatiques.

Concernant l'implication potentielle de la prise au long cours de cryptoheptadine dans la survenue des troubles de la mémoire, un essai clinique randomisé comparatif versus carnitine et placebo réalisée chez des volontaires sains, montrait une altération de la vigilance mais pas d'altération de la mémoire à court ou à long terme. Les tests étaient réalisés après une administration unique de 6mg de cryptoheptadine. Il est à noter toutefois que l'utilisation au long cours de médicaments anticholinergiques et leur implication ou leur participation dans la survenue de troubles mnésiques et de démence est débattue. Ainsi, une méta analyse basée sur une revue de la littérature, retrouve un risque relatif de 1.2, dose dépendant, lié à la consommation de médicaments anticholinergiques dans la survenue de démences et de maladies d'Alzheimer. Une autre méta analyse réalisée à partir de 26 études observationnelles retrouve un risque augmenté de déclin cognitif associé à la consommation d'anticholinergique et ce quelle que soit la durée du traitement (de 90 jours à 1 an). Les auteurs soulignent cependant la présence de biais inhérents à ce type d'étude observationnelle.

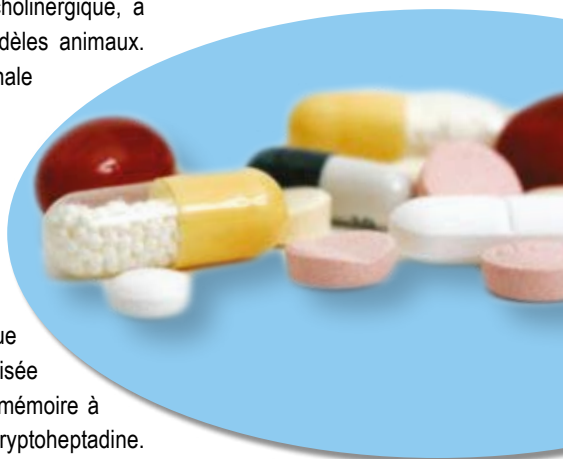
Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/periactine-4-mg-cyproheptadine-risques-lies-a-lutilisation-non-conforme-comme-orexigene-a-des-fins-esthetiques>

He Y et al. Cyproheptadine enhances the I(K) of mouse cortical neurons through sigma-1 receptor-mediated intracellular signal pathway. PLoS One. 2012;7(7):e41303.

Zheng YB et al. nticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2021 Aug; 127:296-306.

Pieper NT et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. Age Ageing. 2020 Oct 23;49(6):939-947





Pneumopathie interstitielle diffuse induite par la rifampicine

Une patiente âgée de 75 ans présente un diabète de type 2 mal équilibré, une dyslipidémie, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs pour lesquels elle est traitée au long cours par metformine, vildagliptine et bézafibrate. Elle a bénéficié d'une amputation métatarsienne du gros orteil, qui s'est compliquée d'une ostéite et un traitement associant rifampicine 900 mg/j et lévofloxacine 750 mg/j a été introduit.

La patiente présente une dyspnée d'apparition progressive 10 jours après le début du traitement, qui conduira à une consultation en urgence 14 jours plus tard dans un tableau de détresse respiratoire aigue oxygénorequérante. La PCR COVID-19 est négative, la biologie retrouve un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 103 mg/L et l'imagerie met en évidence des opacités pulmonaires diffuses. Un premier traitement par diurétiques s'avère inefficace avec une majoration des besoins en oxygène à 12 L/min. Le traitement antibiotique est modifié avec arrêt de la rifampicine remplacée par du céfotaxime. La patiente s'améliore alors progressivement, avec une stabilisation de l'oxygénorequérance à 2 L/min. Un

scanner de contrôle 10 jours plus tard met en évidence des lésions interstitielles diffuses avec rayons de miel sous-pleural et des lésions en verre dépoli. Une analyse du lavage broncho-alvéolaire retrouve une alvéolite de formule panachée (avec 40% de macrophages, 45% de polynucléaires neutrophiles, 8% de lymphocytes et 5% de polynucléaires éosinophiles) compatible avec une pneumopathie interstitielle. Une réévaluation à un mois retrouve une nette amélioration de la fonction respiratoire.

Devant la nette amélioration après arrêt de la rifampicine, une pneumopathie interstitielle secondaire à la rifampicine est diagnostiquée avec contre-indication définitive à cette dernière.

Notre commentaire :

La rifampicine peut effectivement entraîner une toxicité pulmonaire qui se manifeste, hors contexte d'hypersensibilité multi-systémique, par une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Cet effet secondaire relativement peu fréquent est néanmoins bien décrit. Dans les bases de données internationales de pharmacovigilance moins d'une centaine de cas de PID sont rapportés. Toutefois, la gravité du tableau nécessite d'être alerté sur ce risque, avec certains cas fatals si le lien avec la rifampicine n'est pas identifié. Une mise en garde est d'ailleurs précisée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités de rifampicine. Il s'agit d'une réaction probablement immunoallergique, avec un délai de survenue en moyenne d'une dizaine de jours, qui se manifeste initialement par une toux, de la fièvre, une dyspnée qui peut rapidement dégénérer en insuffisance respiratoire. La plupart des cas décrits sont survenus dans un contexte de traitement pour une tuberculose comme le montre l'analyse de la littérature, mais cet effet peut également survenir dans le traitement d'autres infections comme dans l'observation que nous décrivons. L'imagerie est caractéristique d'une PID. Après diagnostic, la prise en charge consiste en l'arrêt immédiat de la rifampicine ; des corticoïdes peuvent être introduits, suivant le bénéfice / risque du patient (ici, la patiente ayant un diabète mal équilibré et une ostéite, il a été décidé de surseoir à un traitement corticoïdes). Une amélioration doit alors rapidement être observée. Au total, nous attirons votre attention sur ce risque mal connu mais pouvant être néanmoins très sévère s'il n'est pas rapidement identifié.

Références bibliographiques :

Fateen Ata et al. Rifampicin-Induced Pneumonitis Mimicking Severe COVID-19 Pneumonia Infection. Am J Case Rep. 2020 Aug 25; 21:e927586. doi: 10.12659/AJCR.927586.

Golpe R et al. Rifampicin induced pneumonitis or bronchogenic spread of tuberculous empyema through a bronchopleural fistula?. Thorax. 2003 Oct;58(10):910; author reply 910. doi: 10.1136/thorax.58.10.910.

Koma Y et al. Pneumonitis induced by rifampicin: a case report and literature review. Intern Med. 2013; 52(4):473-7. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8997. Epub 2013 Feb 15.





Toxicité hépatique du MTX au cours de la prise en charge d'une grossesse extra-utérine

Une patiente de 31 ans bénéficie d'une injection en intramusculaire de 1mg/kg soit 60mg de méthotrexate (MTX) dans le cadre d'une prescription compassionnelle (CPC) pour prise en charge d'une grossesse extra-utérine (GEU).

Le bilan hépatique initial avant injection est sans particularité : ASAT=14 UI/L, ALAT=16 UI/L, GGT=9 UI/L. Lors du bilan de contrôle 7 jours après administration, une cytolyse hépatique est relevée avec ASAT=139 UI/L, ALAT=417 UI/L, GGT=20 UI/L. Ce bilan se normalise 18 jours plus tard avec ASAT=15 UI/L, ALAT=24 UI/L, GGT=15 UI/L. En parallèle, le taux de β -HCG à 3mUI/ml est en faveur d'une bonne efficacité du traitement sur la GEU.

Notre commentaire :

La GEU est définie par toute grossesse s'implantant et se développant en dehors de l'endomètre de la cavité utérine. Le diagnostic repose sur le dosage de la β -HCG plasmatique associé à une échographie endovaginale.

En cas de GEU, 3 options thérapeutiques sont possibles : une abstention thérapeutique qui reste anecdotique et limitée aux cas avec taux de β -HCG < 200 mUI/ml, un traitement chirurgical par laparotomie ou coelioscopie en vue d'une salpingectomie ou d'une salpingotomie et un traitement médical par MTX.

Le MTX est un antimétabolite utilisé dans le traitement de certains cancers et maladies auto-immunes.

En effet, le MTX est un cytostatique antagoniste folique, sélectif de la synthèse de l'ADN. Son action s'exerce par inhibition de la dihydrofolate-réductase, induisant une carence en tétrahydrofolate (THF). La carence en THF entraîne à son tour une déplétion en nucléotides puriques et en thymidine, et donc

une inhibition de la synthèse des acides nucléiques, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. Son action sur les cellules trophoblastiques est utilisée depuis longtemps pour traiter une maladie trophoblastique persistante (choriocarcinomes placentaires). Ce même mécanisme est impliqué dans le traitement de la GEU.

L'usage est réservé au milieu hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en Gynécologie-Obstétrique dans le cadre d'un CPC (sécurisant la prescription non conforme à son AMM). Le protocole actuel prévoit une administration unique de MTX à la dose de 1 mg/kg avec éventuellement une dose de rattrapage 7 jours plus tard si la décroissance du taux de β -HCG est insuffisante.

En dehors des contre-indications intrinsèques au MTX, plusieurs facteurs doivent être pris en considération : l'âge de la grossesse, l'état hémodynamique, la taille du sac gestationnel et de l'hématosalpinx à l'échographie, le taux plasmatique de β -HCG et l'activité cardiaque fœtale.

Un bilan biologique pré-thérapeutique doit être réalisé (numération formule sanguine, bilan d'hémostase, fonction rénale et hépatique) et après l'administration, une surveillance clinico-biologique avec notamment un dosage plasmatique hebdomadaire du taux de β -HCG. Un taux plasmatique de β -HCG non détectable reflète la résolution de la GEU, généralement en un mois après administration.

A noter : l'utilisation de l'aspirine à doses antalgiques est contre-indiquée avec un traitement par MTX, car elle majore la toxicité du MTX, notamment hématologique. L'utilisation des AINS est déconseillée pour les mêmes raisons.

Il n'y a pas d'effets indésirables spécifiques à l'utilisation du MTX dans la GEU ; une toxicité hépatique est rapportée de façon dose-dépendante, parfois avec facteur de sévérité, comme dans les autres indications. Pour des informations plus détaillées, nous vous recommandons de consulter le protocole de suivi des patientes traitées par MTX.

Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-16-05-2022-modification-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-des-medicaments-a-base-de-methotrexate-solution-injectable-dans-le-traitement-medical-de-la-grossesse-extra-uterine-geu>



Lamotrigine et hallucinations

Un patient âgé de 76 ans est traité depuis un mois par levetiracetam 1500 mg deux fois par jour pour une épilepsie post accident vasculaire cérébral (AVC). Au cours d'une hospitalisation, son traitement est modifié pour du lacosamide 50 mg deux fois par jour pendant 7 jours avec ajout de lamotrigine 25 mg par jour. Il présente à J3 de l'introduction de lamotrigine, un épisode d'hallucination visuelle (il voit des chiens, des chats). La lamotrigine est arrêtée, et le lacosamide poursuivi. Les symptômes disparaissent 24h après l'arrêt de la lamotrigine.

La lamotrigine est un antiépileptique de deuxième génération avec un spectre d'efficacité large utilisé dans les formes d'épilepsies partielles ou généralisées. Elle bloque de façon voltage-dépendante les canaux sodiques activés. Ce blocage inhibe l'activation des neurones et inhibe la libération du glutamate, neurotransmetteur jouant un rôle clé dans la genèse des crises d'épilepsie. C'est aussi un stabilisateur de l'humeur dans les troubles bipolaires. Les mécanismes par lesquels la lamotrigine exerce son action thérapeutique sur les troubles bipolaires n'ont pas été établis, bien que les interactions canaux sodium voltage-dépendants soient probablement importantes. La lamotrigine est bien connue pour ses effets indésirables cutanés ou ses réactions d'hypersensibilité survenant la plupart du temps dans les premières semaines de traitement. Elle l'est moins pour ses manifestations psychiatriques rares.

Quelques cas sont rapportés dans la littérature et décrivant :

1-

Une patiente de 42 ans traitée par Lamotrigine pour des troubles bipolaires qui présente à l'augmentation de posologie (100mg/j) un sommeil perturbé puis apparition d'hallucinations visuelles associées à des céphalées et une hypersensibilité au bruit. Aucun antécédent d'hallucination chez cette patiente. Disparition des signes 2 à 3 jours après réduction de la posologie à 50mg/j. Trois mois plus tard, la dose est de nouveau augmentée à 100 mg/j, avec réapparition des troubles du sommeil et des hallucinations visuelles à type de visages menaçants et de chevaux perçus comme réels galopant vers elle. Les événements se sont produits à des moments de conscience claire, de jour comme de nuit. La dose de lamotrigine a été réduite à 75 mg/jour, les hallucinations ont disparu en trois jours, sans réapparition des signes malgré la poursuite du traitement par lamotrigine 75 mg/j et citalopram 40 mg/j.

2-

Une patiente de 73 ans, présentant une épilepsie généralisée post AVC pour laquelle un traitement par lamotrigine est initié. Durant la première semaine de traitement, elle présente à faible posologie (25 mg/j) des hallucinations tactiles et sensitives à type de sensation de petits insectes sortant de l'anus et rampant sur sa peau. Les effets se majorent à l'augmentation de la posologie et disparaissent complètement à l'arrêt de la lamotrigine.

3-

Une patiente de 36 ans bipolaire qui présente à l'augmentation de posologie de la lamotrigine (25 mg/j à 50 mg/j) des hallucinations auditives et visuelles, puis une normalisation des perceptions à la réduction de dose.

En parallèle, 18 cas d'hallucinations sous lamotrigine sont retrouvés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

En Conclusion, les hallucinations sous lamotrigine sont rares et atypiques mais elles nécessitent d'être connues des prescripteurs. Elles peuvent apparaître à la fois à des posologies faibles (25mg/jour), lors d'une initiation de traitement ou au cours d'une augmentation de dose, ce qui laisse supposer que cet effet indésirable est dose dépendant.

Références bibliographiques :

Uher R & Jones HM Hallucinations during lamotrigine treatment of bipolar disorders Am J Psychiatry 2006 163(4) 749-750)

El Otmani H, Amzil R, Rafai MA, El Moutawakil B. Complex hallucinations induced by lamotrigine. Rev Neurol (Paris). 2019 Jun;175(6):410-411.

Hameed Y & Hamelijnc J (2014). Lamotrigine-induced hallucination in patient with bipolar disorder and no history of epilepsy or psychosis: A case report and literature review. British Journal of Medical Practitioners, 7 (2). ISSN 1757-8515.



Les fausses couches à répétition et l'acide acétylsalicylique



Plusieurs cas d'erreurs de dispensation d'aspirine et plus précisément d'erreurs de dosage ont été rapportés au CRPV de Marseille. Ces erreurs font suite à des prescriptions d'aspirine 100 mg. L'acide acétylsalicylique est proposé afin de favoriser la placentation chez des patientes avec des antécédents de fausses couches précoces à répétition. Les patientes ont été exposées par erreur de dispensation à de l'aspirine 1000 mg, pendant la période préconceptionnelle et le début de leur grossesse.

Pour rappel, la société européenne de la reproduction humaine et de l'embryologie a établi en 2017 et réactualisé en 2019 des directives concernant la prise en charge des fausses couches à répétition.

Les fausses couches à répétition sont définies comme au moins deux fausses couches spontanées consécutives avant le terme de 24 semaines de grossesse. Elles peuvent être liées à une anomalie génétique, endocrine, auto-immune, infectieuse, anatomique ou être d'origine inexpliquée.

L'administration à faible dose d'aspirine (75 à 100 mg/j) est recommandée avant de débuter la conception, uniquement pour les patientes dont les analyses biologiques ont objectivé un syndrome des anti-phospholipides

avec un antécédent de plus de 3 fausses couches.

Il est bien mentionné dans ces recommandations, qu'en cas de fausses couches à répétition inexpliquées, la prescription à faible dose d'aspirine n'est pas indiquée car il n'existe pas de bénéfice prouvé à la prescription d'aspirine chez ces patientes.

La prescription d'acide acétylsalicylique en cas de fausses couches répétées est donc ciblée. La vigilance est de rigueur lors de la dispensation d'acide acétylsalicylique en particulier chez les femmes en âge de procréer. La patiente peut être rassurée quant au risque malformatif de l'aspirine en cas d'exposition ponctuelle au 1^{er} trimestre de grossesse. Au-delà de 24 semaines

d'aménorrhée pour des doses quotidiennes supérieures à 500 mg, il y a un risque augmenté de complications cardiaques fœtales (fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance cardiaque droite et hypertension artérielle pulmonaire), rénales (insuffisance rénale, oligohydramnios) et le risque d'hémorragie fœtale ne peut être négligé. Toute spécialité à base d'acide acétylsalicylique au-delà de ce terme de grossesse est contre indiquée. Il n'y a pas de données lors d'expositions répétées à forte dose d'aspirine (supérieure à 500 mg), au premier trimestre de la grossesse.



Références bibliographiques :

Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;201:18-26

N. Belhomme, C. Doudnikoff, E. Polard, B. Henriot, H. Isly, P. Jégo, Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse, La Revue de Médecine Interne, Volume 38, Issue 12, 2017, Pages 825-832

The European Society of Human Reproduction and Embryology, Guideline on the management of recurrent pregnancy loss, Version 2, April 2019



Finastéride : surveillance des troubles sexuels et psychiatriques

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 α -réductase, enzyme permettant la transformation de la testostérone en sa forme active la dihydrotestostérone (DHT). Autorisé depuis les années 90, il est utilisé dans deux indications différentes. A la posologie de 5 mg par jour, Chibiproscar® (et génériques) est indiqué dans le traitement et le contrôle de l'hypertrophie bénigne de la prostate et à la posologie de 1mg/jour, Propecia® (et génériques) dans le traitement des stades peu évolués de l'alopecie androgénique chez l'homme âgé de 18 à 41 ans. Les effets se manifestent après 3 à 6 mois de traitement et s'estompent à l'arrêt. Afin de garantir un bénéfice thérapeutique, une thérapie continue est recommandée.

Au cours des essais cliniques, des effets indésirables sexuels, de type diminution de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation, ont été identifiés de façon peu fréquente. Ils étaient considérés comme transitoires, réversibles à l'arrêt du traitement et en lien avec le mécanisme d'action, on observe une diminution des taux circulants de DHT qui possède une affinité plus grande que la testostérone pour le récepteur androgénique et qui intervient dans le maintien des caractères

sexuels secondaires, notamment la régulation de l'activité sexuelle chez l'homme. Cependant, depuis sa commercialisation, des effets persistants sont rapportés, ne régressant pas à l'arrêt du traitement. D'autre part, des cas de dépressions et plus rarement d'idées suicidaires ont été signalés, pouvant également perdurer à l'arrêt. Ils se manifestent principalement par de l'anxiété et des changements d'humeur. Une surveillance renforcée a été mise en place au niveau européen et national.

De plus, depuis 2012 de nombreux points d'information et alertes ont été publiés en France afin d'informer les professionnels de santé et les patients sur ces risques, les prévenir et mieux les caractériser. Ainsi :

Depuis 2019

un document patient est à remettre lors de la première prescription. Il informe le patient des troubles de la sexualité et des troubles psychiques qui peuvent apparaître sous traitement. En cas de symptômes évoquant une modification de l'humeur, il est recommandé au patient d'arrêter son traitement et de consulter un professionnel de santé. En cas de troubles sexuels, le patient est encouragé à en parler à son médecin qui doit réévaluer la poursuite du traitement.

En juillet 2022

une capsule sonorisée d'aide à la déclaration a été mise en place afin d'accompagner les patients au cours de la notification et de les sensibiliser à la déclaration bien qu'ils expriment une certaine pudeur vis-à-vis des effets apparus.

Il s'agit d'une vidéo courte expliquant la déclaration d'un effet indésirable via le portail de signalement qui décrit pas-à-pas le processus de déclaration et éclaire sur les éléments essentiels à y intégrer pour un maximum d'information.

Cette capsule est accompagnée d'une page dédiée sur le site internet de l'autorité de tutelle sur le bon usage et les risques du finastéride, avec des documents d'information et le lien vers cette vidéo. Ce dernier outil a pour but d'augmenter le taux de déclarations concernant le finastéride mais aussi de le tester afin d'envisager une potentielle généralisation à toute notification d'effet indésirable.

Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/finasteride-1-mg-et-chute-de-cheveux/information-pour-les-patients-traites-par-finasteride-1-mg>

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Risque d'allergie grave aux curares en cas d'utilisation des sirops contre la toux contenant de la pholcodine

Les autorités de tutelle envisagent de suspendre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des sirops contre la toux contenant de la pholcodine. Ces sirops sont utilisés pour calmer les toux sèches et les toux d'irritation.

D'après une nouvelle étude (dont le CHU de Nancy est promoteur), la prise d'un médicament à base de pholcodine, expose à un risque important d'allergie grave aux curares lors d'une anesthésie générale, même si l'anesthésie a lieu plusieurs semaines après la prise du médicament.

Compte tenu du caractère non indispensable de ces sirops et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, les autorités de tutelle estime que leur rapport bénéfice / risque est défavorable et envisage de suspendre leur AMM en France.

<https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine>

Evolution des conditions d'emploi et de délivrance du Lumirelax®10 % crème

Ce décontractant musculaire est désormais disponible uniquement sur ordonnance.

Son administration ne doit pas dépasser 8 jours.

En raison de la présence de dérivés terpéniques dans sa composition pouvant être responsable d'accident neurologique à type de convulsion chez le nourrisson et chez l'enfant, son utilisation est réservée aux plus de 15 ans.

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et du risque de toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson.

<https://ansm.sante.fr/actualites/contractures-musculaires-douloureuses-lumirelax-10-creme-desormais-disponible-uniquement-sur-ordonnance>

Alerte Topiramate et risque de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant exposé in utéro

Une étude épidémiologique récente basée sur des registres nordiques met en évidence un risque de survenue de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle chez les enfants dont la mère épileptique a été exposée au Topiramate en monothérapie durant sa grossesse par rapport aux mères épileptiques non exposées aux antiépileptiques.

Pour rappel, le topiramate est un médicament tératogène avec un risque élevé de malformations congénitales majeures. Une évaluation européenne est en cours.

Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, l'autorité de tutelle demande aux professionnels de santé et aux patientes de prendre en compte ce risque.

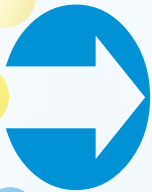
Chez la femme enceinte, ainsi que chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace, (le topiramate diminuant l'efficacité des contraceptions oestroprogestatives), le topiramate

⚠ ne doit pas être utilisé dans l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue

⚠ ne doit pas être utilisé dans la migraine ou dans toute autre situation hors de l'AMM

<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes>





Le risque de myocardite est augmenté mais reste faible après la première dose de rappel par un vaccin à ARNm et ce risque diminue avec l'allongement du délai entre les doses

Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre le Covid-19, EPI-PHARE (groupement d'intérêt scientifique ANSM-Cnam) a conduit une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie sur le risque de myocardite après une vaccination par un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax). A partir de l'ensemble des cas confirmés de myocardite chez des personnes âgées de 12 ans et plus admis dans les hôpitaux français entre le 27 décembre 2020 et le 31 janvier 2022, EPI-PHARE a évalué l'effet sur le risque de myocardite, de la première dose de rappel (troisième dose) par un vaccin à ARNm et du délai entre les différentes doses. **Les myocardites associées aux vaccins à ARNm restent des événements peu fréquents au regard du nombre de personnes exposées.** Cette étude montre l'existence d'un risque de myocardite après la première dose de rappel (troisième dose). Ce risque est plus faible qu'après la deuxième dose et diminue avec l'allongement du délai entre les doses successives.

<https://ansm.sante.fr/actualites/le-risque-de-myocardite-est-augmente-mais-reste-faible-apres-la-premiere-dose-de-rappel-par-un-vaccin-a-arm-et-ce-risque-diminue-avec-lallongement-du-delai-entre-les-doses>

Médicaments à base de nomégestrol et de chlormadinone (dont Lutényl/ Luteran et génériques, Zoely et Belara) : l'ANSM a exprimé sa réserve sur les recommandations bénéfice/risque du PRAC

Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a rendu ses recommandations sur l'utilisation des médicaments à base de nomégestrol et chlormadinone, seuls ou combinés avec des œstrogènes, dans l'endométriose, les troubles menstruels, ou la contraception, suite à la confirmation du risque de méningiome par deux études épidémiologiques d'avril 2021.

Le PRAC recommande leur utilisation en dernière ligne de traitement, lorsque les alternatives thérapeutiques ne sont pas appropriées et à la dose et durée d'utilisation les plus faibles possibles. Les combinaisons œstroprogestatives à base de nomégestrol et chlormadinone utilisées dans la contraception, sont par ailleurs contre-indiquées en cas d'existence ou d'antécédents de méningiome.

L'autorité de tutelle a exprimé sa réserve sur ces conclusions, et considère que la balance bénéfice/risque de l'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques) est négatif dans un certain nombre d'indications. Le risque est rare mais grave, les données sur le bénéfice clinique sont anciennes et limitées et la présence d'alternatives thérapeutiques est disponible.

Les recommandations de janvier 2021, relatives aux indications, à la surveillance par imagerie cérébrale et à leur information, restent en vigueur en France

<https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-dont-lutenyl-luteran-et-generiques-lansm-a-exprime-sa-reserve-lors-du-vote-des-conclusions-du-prac-sur-la-reevaluation-de-leur-benefice-risque>

Thrombolytiques : Actilyse et Therasolv, tensions d'approvisionnement

Depuis mars 2022, Actilyse fait l'objet d'une distribution contingentée. Une conduite à tenir avec une priorisation a été élaborée :

- Actilyse (altéplase) : réserver l'utilisation à : l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, l'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë, l'infarctus du myocarde à la phase aiguë. Pour toute autre indication, il convient d'analyser la gravité et la localisation du thrombus.
- Therasolv (urokinase) : réserver l'utilisation à : l'occlusion aiguë des cathéters, l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre, la thrombose des dérivations ventriculaires externes, la fibrinolyse intrapleurale

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/thrombolytiques-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables
Portail de signalement des événements sanitaires indésirables
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

.....

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

NICE

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

📠 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

MARSEILLE

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

