

Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

»» 02

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Hallucinations sous bêtabloquant
Harpagophyton et poussée hypertensive.
Une fois de plus méfiez-vous des plantes !
Encore et toujours des surdosages en
paracétamol... attention aux personnes
de faible poids !

»» 05

LE POINT SUR

Efficacité / Sécurité de la vaccination
contre le HPV
Bilan de Pharmacovigilance de
l'Entresto®

»» 08

VOS QUESTIONS AU CRPV

Vous nous avez interrogés sur :
IEC, Sartans et dysgueusie

»» 09

Informations de pharmacovigilance et
communiqués des autorités de tutelle

*ET SI C'ÉTAIT LE
MÉDICAMENT ?*



ÉDITO

En cette période importante politiquement, il est bon de réaffirmer l'intérêt de l'Europe du médicament. La plupart des médicaments bénéficie maintenant d'une autorisation de mise sur le marché européenne, délivrée par « l'European Medicines Agency » (EMA) à Amsterdam. Le rapport bénéfice/risque des médicaments y est évalué au cours du développement par le « Committee for Medicinal Products for Human Use » (CHMP) avant l'octroi d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Leur surveillance ainsi que celle de l'émergence d'un signal iatrogène après commercialisation sont assurées essentiellement par le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC). C'est à cette occasion qu'une spécialité très utilisée de pneumologie, dont certaines propriétés iatrogènes étaient longtemps restées méconnues nationalement, sera retirée du marché par décision de l'EMA.

L'Europe du médicament est indispensable et indiscutable dans le domaine de la santé.

Pr. M. Drici

Pharmacovigilance *Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse*

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Marjorie Bernier-Lahaie, Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Mathieu Levraut, Jennifer Lieto, Nadège Parassol-Girard, Fanny Rocher, Elise Van Obberghen.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

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

© Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0

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





Hallucinations sous béta bloquant

Une patiente de 67 ans sous traitement depuis un an par propranolol pour une tachycardie sinusale a été hospitalisée suite à des troubles du comportement de type hallucinations ayant entraîné un épuisement moral.

La patiente se plaignait d'entendre de la musique lors de ses trajets en bus. Aux hallucinations acoustiques se sont ajoutées dans un second temps des hallucinations visuelles (vision de chats et de fantômes). La survenue de ces visions n'a pas été accompagnée d'altération de son état cognitif.

Le bilan exhaustif réalisé, comprenant imagerie cérébrale et bilan biologique, s'est révélé sans particularité.

Face à la normalité des examens complémentaires réalisés, l'étiologie médicamenteuse a été évoquée, motivant l'interruption du traitement par béta bloquant. A l'arrêt du propranolol, les suites furent favorables avec disparition des hallucinations en vingt-quatre heures, confirmant la responsabilité du traitement par béta bloquant.

Notre commentaire :

Des hallucinations peuvent survenir sous bêta bloquants et particulièrement sous propranolol. Ces hallucinations sont essentiellement visuelles mais peuvent également être auditives, tactiles, ou encore olfactives. Il n'y a pas d'âge pour présenter cet effet secondaire ; des cas pédiatriques ont été rapportés. Cette toxicité sur le Système

Nerveux Central est plus importante avec les molécules lipophiles.

La survenue de cet évènement indésirable est dose dépendante, et peut disparaître avec une simple diminution de posologie. Les cas rapportés dans la littérature, décrivent une régression des hallucinations entre sept à dix jours après l'arrêt du bêta bloquant (dont la demi-vie est plus longue pour le propranolol). Cependant la disparition des hallucinations peut être plus rapide comme chez notre patiente qui a présenté une régression des symptômes à vingt-quatre heures de l'arrêt du bêta bloquant.

Soyez donc vigilants vis-à-vis de ce risque parfois mal connu ; ces effets indésirables sont très possiblement sous diagnostiqués et insuffisamment rapportés par les patients n'osant pas les rapporter ou les associant à un état de rêve.

Références bibliographiques :

Référence du résumé des caractéristiques Produit Vidal®

Fernandez A, Crowther TR, Vieweg WV. Musical hallucinations induced by propranolol. J Nerv Ment Dis. 1998 Mar;186(3):192-4.

Goldner JA. Metoprolol-induced visual hallucinations: a case series. J Med Case Rep. 2012 Feb 15;6:65.

Nakamura M, Koo J. Drug-Induced Tactile Hallucinations Beyond Recreational Drugs. Am J Clin Dermatol. 2016 Dec;17(6):643-652. Review





Harpagophyton et poussée hypertensive

Une fois de plus méfiez-vous des plantes !

Une patiente de 88 ans aux antécédents d'hypertension artérielle (HTA), de fibrillation auriculaire et d'hypothyroïdie, s'automédique à compter de mi-novembre 2018 par harpagophyton pour des douleurs articulaires. Elle est traitée par ailleurs par Kardegic® 75 mg au long cours.

Le 30 novembre 2018, elle est retrouvée à son domicile aphasique avec déficit de l'hémicorps gauche. L'examen retrouve une HTA à 171/96 mmHg. Le scanner cérébral montre un hématorne intra-parenchymateux frontal droit et un hématorne sous-dural fronto-temporal droit sans lésion d'allure traumatique en fenêtre osseuse. L'évolution clinique est favorable avec cependant la persistance de séquelles motrices.

Notre commentaire :

L'Harpagophytum procumbens, alias harpagophyton ou « griffe du diable », est une plante africaine dont la racine est utilisée pour soulager des symptômes articulaires mineurs.

Elle a fait l'objet d'une évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2016.

Alors que l'évaluation de son efficacité ne repose que sur des études à faible valeur méthodologique, l'harpagophyton semble exposer à des effets indésirables cutanés et digestifs parfois graves. De plus, des cas d'hypertension artérielle ont été signalés en contradiction avec les modèles animaux où l'effet était plutôt hypotensif. Le mécanisme de cette action hypertensive s'exercerait par l'intermédiaire d'une diminution de la clairance de l'aldostérone et par une action sur les prostaglandines (suppression de l'effet vasodilatateur et augmentation de la production de prostaglandines vasoconstrictives). Enfin, en raison de son action inhibitrice sur le cytochrome P450 et plus particulièrement sur l'isoforme CYP2C9, une interaction avec les anticoagulants oraux est à noter.

Il convient d'interroger et de prévenir les patients sur les risques liés à l'utilisation de certains produits de phytothérapie dont l'utilisation, si elle peut être envisagée pour soulager certains symptômes, doit se faire comme pour l'allopathie en prenant en compte le terrain et les traitements associés.

Références bibliographiques :

EMA/HMPC/627058/2015. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 12 July 2016

Cuspidi C et al. Systemic Hypertension Induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): A Case report. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2015 Nov;17(11):908-10.





Encore et toujours des surdosages en paracétamol...

attention aux personnes de faible poids !

Une patiente de 58 ans suivie pour une anorexie mentale sévère (23 kg avec un IMC à 9 kg/m²) prenait quotidiennement 1,5 g/j (65 mg/kg/j) de paracétamol pour des douleurs chroniques. Dans un contexte de douleurs abdominales sur fécalome, elle consulte aux urgences. Pour soulager sa douleur, 1 g de paracétamol supplémentaire lui est administré. La patiente reçoit donc au total 2,5 g (108 mg/kg/j) de paracétamol. Le lendemain, elle présente un bilan hépatique très perturbé avec ASAT et ALAT > à 2000 UI/L. Elle est rapidement mise sous protocole N-acétylcystéine et son bilan s'améliore progressivement en une semaine.

Notre commentaire :

Les effets hépatotoxiques du paracétamol sont bien connus et rapportés. Ils sont liés à sa métabolisation en intermédiaire hautement réactif et toxique, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI), qui produit des lésions oxydatives et une nécrose centro-lobulaire en conditions de surdosage.

En conditions normales d'utilisation (doses thérapeutiques, sans facteur de risque associé...), plus de 85% du paracétamol administré est conjugué en métabolites non toxiques secondairement excrétés dans les urines. Seule une fraction minime de paracétamol est métabolisée (par voie microsomale oxydative principalement via le CYP2E1) en NAPQI. Cette quantité minime de NAPQI est rapidement conjuguée aux réserves hépatiques de glutathion en métabolites non réactifs.

Lors d'un surdosage, il se produit une saturation des voies de conjugaison hépatique, ce qui provoque un « shunt » vers la voie microsomale oxydative et une production accrue de NAPQI. En grande quantité, ce dernier ne peut pas être entièrement détoxifié par le glutathion, entraînant la toxicité hépatique par stress oxydatif.

Dans ce contexte, il est important de rappeler que même à faible posologie, certains patients peuvent se retrouver en conditions de surdosage, notamment les patients dénutris et/ou de faible poids (<50 kg). Dans l'observation rapportée, la « faible » posologie initiale du paracétamol à 1,5 g/j recommandée par son gastro-entérologue était bien ajustée à l'état clinique de la patiente (65 mg/kg/j). Mais l'ajout d'1 g supplémentaire, faisant passer la dose journalière à 2,5 g/j soit 108 mg/kg/j, a entraîné un surdosage. En effet, chez les patients dénutris, chez qui il existe notamment une déplétion en glutathion, l'hépatotoxicité du paracétamol peut survenir même à faible dose.

En pratique

Chez les patients de moins de 50 kg, la dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/j. Par ailleurs, une éventuelle déplétion en glutathion doit être envisagée chez les patients dénutris.

Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>
<https://rea.revuesonline.com/articles/lvrea/pdf/2017/06/lvrea265p383.pdf>



Efficacité / Sécurité de la vaccination contre le HPV

Les infections à Papillomavirus Humains (HPV) sont très fréquentes, environ 8 femmes sur 10 sont exposées à ces virus au cours de leur vie. Il en existe plus de 100 types.

Nous disposons actuellement de 3 vaccins dans la prévention des maladies dues au HPV.

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques de ces 3 spécialités.

	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Protéine de type	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58
Couverture estimée	70 % des cas de cancers du col de l'utérus 75 à 80 % des cas de cancers de l'anus	Même chose que Cervarix® + 90% des cas de verrues génitales	90% des cas de cancers du col de l'utérus 90 à 95 % des cas de cancers de l'anus

En France, il est recommandé de vacciner prioritairement les jeunes filles mais aussi les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes. Dans certains pays, il est recommandé de vacciner tous les garçons (Australie, États-Unis, Italie, Canada, Norvège, Argentine, etc...), notamment pour des raisons épidémiologiques, mais également éthiques.

Nous vous rappelons les principales données d'efficacité et de pharmacovigilance.

Les données d'efficacité :

Au total, 20 887 femmes de 16 à 26 ans ont été randomisées entre vaccin Gardasil® et placebo.

Les résultats majeurs de la cohorte *per protocole* (population cible idéale) sont :

	Vaccinées n=8492	Non vaccinées n=8462
Lésions précancéreuses	1	85
Verrues génitales	2	189

Les résultats majeurs de la cohorte « in intention to treat » (population potentiellement déjà infectée par HPV avant l'injection vaccinale) sont :

	Vaccinées n=9834	Non vaccinées n=8462
Lésions précancéreuses	142	255

Les données de sécurité :

Gardasil® et Cervarix® font l'objet d'un plan de gestion des risques et d'un suivi national de pharmacovigilance depuis leur commercialisation.

L'analyse des données de la dernière synthèse (septembre 2018) retrouve :

Pour Gardasil®

332 cas d'effets indésirables dont 103 graves (31,0%) rapportés entre 2015 et juin 2018. Les trois effets les plus fréquemment notifiés étaient « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (25,0 %), « Affections du système nerveux » (18,1%), « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (10,5 %).

Pour Cervarix®

158 cas d'effets indésirables dont 59 graves (37,3 %) ont été notifiés depuis sa commercialisation. Les effets les plus fréquents déclarés étaient « Affections du système nerveux » (27,2 %), « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (24,7 %) et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,0 %) ».

Focus sur les cas de maladies auto-immunes (MAIs) rapportées :

En 2013, un cas de Sclérose En Plaques (SEP) est rapporté chez une adolescente dans les deux mois suivant la seconde injection de Gardasil®. Depuis, le risque de MAI suite à une vaccination anti-HPV est particulièrement surveillé et nous avons souhaité présenter un état des lieux. Dans les suivis nationaux de pharmacovigilance, 49 cas de MAI ont été identifiés sous Gardasil® (dont 4 SEP et 3 Syndromes de Guillain-Barré (SGB)) et 17 cas sous Cervarix® (dont 2 SGB).

En 2017, une étude pharmaco-épidémiologique française (exposées / non exposées), menée chez 2 252 716 filles (âge moyen 13,5 ans) suivies pendant en moyenne 33 mois, s'est intéressée à ces MAIs (3). Au total, 3 974 cas de MAIs ont été identifiés : 2 980 chez les non vaccinées (n=1 410 596) et 997 chez les vaccinées (n=842 120). L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non vaccinées (Hazard ratio ajusté, HRa : 1,07 [intervalle de confiance à 95%, IC95% : 0,99-1,16]). En revanche, les analyses effectuées par pathologies ont montré une association statistiquement significative entre le vaccin et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (HRa : 1,18 [95% CI : 1,01-1,38]) et le Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (HRa : 3,78 [95% CI : 1,79-7,98]). Ces effets survenaient généralement dans les premiers mois suivant la vaccination.

Cependant, à l'heure actuelle, aucune autre étude n'a retrouvé de résultats similaires concernant le risque de SGB. Une étude autocontrôlée de grande ampleur portant sur une série de cas menée au Royaume-Uni (10,4 millions de doses administrées) n'a relevé aucune augmentation significative du risque de SGB. Plusieurs études américaines ne retrouvent pas non plus d'association entre le vaccin anti-HPV et le SGB. Ces études britanniques et américaines concluent ainsi qu'un risque supérieur à 1 cas par million de doses pouvait maintenant être exclu.

**Au vu des données d'efficacité et de sécurité,
le rapport bénéfice / risque reste indiscutable.**

**Les cancers du col de l'utérus sont évitables par une campagne de prévention
et la vaccination est un outil incontournable dans cette démarche,
en complément d'un suivi régulier et d'un dépistage par frottis.**

Références bibliographiques :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gardasil-h-c-703-ii-13-epar-assessment-report-variation_en.pdf
CTPV_18 septembre 2018.

Miranda S, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 2017;35:4761-8. (4) Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017;3:1729-32.

OMS_juillet 2017 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf;jsessionid=8161A73ABC369EC44DF6324F79425102?sequence=1>
https://www.infovacc.fr/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1568-communique-hpv-20190301&category_slug=divers&Itemid=384



Bilan de Pharmacovigilance de l'Entresto®

Entresto® est une association du valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et du sacubitril, un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le « Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) » et l'angiotensine.

Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor », ARNI). Ses effets pharmacodynamiques sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et orthosympathique.

L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse statistiquement significative de la mortalité versus l'enalapril seul : baisse de la mortalité de cause cardiovasculaire (13,8% vs. 16,5%) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (12,8% vs. 15,6%) associée à un abaissement de 16% pour la mortalité globale (critère secondaire). Nous vous rappelons qu'il est indiqué « chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ($\leq 35\%$) ». Son SMR est « important » et l'ASMR de niveau IV (« mineur »).

La commercialisation de ce médicament s'accompagne d'un suivi national renforcé de Pharmacovigilance. Une analyse de ce suivi, réalisée par le CRPV de Toulouse entre le 1^{er} juin 2017 et le 31 août 2018, a retrouvé les principaux effets indésirables (EI) suivants rapportés : 98 hypotensions artérielles (qui est l'EI le plus fréquent), 93 altérations de la fonction rénale, 62 prurits, 59 diarrhées, 33 EI à type de toux, 21 hyperkaliémies et 15 angiodèmes. Il n'a pas été fait mention d'EI « inattendu » d'importance clinique majeure. Nous souhaitons cependant attirer votre attention sur les 11 notifications d'interactions médicamenteuses retrouvées avec un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) suite à un non-respect du wash-out obligatoire entre l'arrêt d'un IEC et l'initiation de l'Entresto® ou encore lors d'associations d'Entresto® avec un IEC.

Votre CRPV souhaite ainsi rappeler le risque accru d'angioœdème en cas d'association d'Entresto® avec un IEC (il s'agit d'une association contre-indiquée) et l'absolue nécessité de respecter le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'Entresto® ou entre l'arrêt d'Entresto® et la reprise d'IEC.

A vos agendas

Le CRPV Nice-Alpes-Côte d'Azur organise
une soirée autour de la pharmacovigilance :
Et si c'était le médicament ?

Le 3 octobre 2019
de 19h à 22h

A l'amphithéâtre du Galet
Hôpital Pasteur 2 - Nice



HÔPITAL DE CIMIEZ

4 avenue Reine Victoria, CS 91119 - 06003 NICE CEDEX 1

Tél. 04.92.03.47.08 - Mail : pharmacovigilance@chu-nice.fr

<http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>





Vous nous avez interrogés sur : IEC, Sartans et dysgueusie

Un patient de 55 ans, aux antécédents de greffe rénale sur probable maladie de Berger, compliquée d'un lymphome du grêle en 2008 en rémission, présente une HTA traitée par trandolapril depuis septembre 2018. Il se plaint d'une agueusie sévère apparue en octobre 2018. Les symptômes ne s'étaient pas améliorés malgré le remplacement du trandolapril par de l'irbésartan. La question porte sur la possibilité d'un effet commun entre IEC et sartans concernant cette dysgueusie.



Notre commentaire :

Les dysgueusies peuvent avoir des conséquences néfastes sur le plan nutritionnel et psychologique et retentir par ce biais sur la qualité de vie des patients et l'observance.

Alors qu'elles ne sont que rarement mises en évidence lors des études cliniques, les dysgueusies sont d'origine médicamenteuse dans plus de 20% des cas et sont décrites avec plus de 200 médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires, hypocholestérolémiants, psychotropes...).

Si cet effet indésirable est connu avec les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), il l'est moins concernant les sartans. Une recherche dans la base nationale de pharmacovigilance permet de retrouver une trentaine de cas de dysgueusies impliquant des IEC avec des délais de survenue variant de 1 jour à 3 mois. Ces troubles cessent dans un délai moyen de 2 semaines après relai par une autre classe d'antihypertenseur (anticalcique le plus souvent). Dans 5 cas, l'IEC est remplacé par un sartan avec une évolution favorable dans 4 cas et une absence d'amélioration pour un patient. Plusieurs cas sont par ailleurs décrits dans la littérature impliquant le captopril, le candésartan, le valsartan et le losartan.

Les mécanismes à l'origine de cet effet, bien qu'hypothétiques, semblent différents pour les IECs et les sartans :

Concernant les IEC, le mécanisme supposé est en rapport avec la chélation du zinc par l'intermédiaire du groupement thiol du médicament. Or le zinc est un composant important de la salive, impliqué dans l'intégrité fonctionnelle des cellules du goût.

Le mécanisme serait différent pour les sartans : il est possible dans ce cas que ces molécules sécrétées dans la salive se lient avec les récepteurs du goût, ces derniers présentant une parenté avec les

récepteurs de l'angiotensine 2. Par cet intermédiaire, ils pourraient affecter les sensations d'amertume et de sucré. Les sensations de goût salé et acide sont pour leur part sous la dépendance des canaux ioniques (salé : « amiloride-sensitive epithelial Na channels », acide : « amiloride-sensitive epithelial Na channels » et « H⁺-activated cation channels »). L'activation de ces canaux par les sartans pourrait donc interférer spécifiquement avec ses sensations gustatives.

Références bibliographiques :

Susan S. Schiffman. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Mar; 4(1): 84-91. Shuichi Tsuruoka, Michi Wakamui, Kenta Nishiki, Nobutaka Araki, Kenichi Harada, Koichi Sugimoto, and Akio Fujimura. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jun; 57(6): 807-812.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Antiépileptiques *in utero* : risques de malformations et de troubles neuro-développementaux

Les données concernant les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux, associés à une exposition *in utero* aux antiépileptiques ont été analysées. Il ressort de ces données que le valproate reste l'antiépileptique le plus à risque. Cinq antiépileptiques présentent également un risque élevé de malformation : le topiramate, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et la (fos) phénytoïne. La vigilance est requise quant à un risque malformatif potentiel de la prégabaline (Lyrica® et génériques). Enfin, les données actuelles ne montrent pas d'augmentation de la fréquence des malformations pour la lamotrigine et le lévétiracétam. Un formulaire de signalement de pharmacovigilance en cas d'exposition d'enfants à des antiépileptiques au cours de la grossesse est disponible sur le portail des signalements : <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2882733/fr/fiche-memo-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

Alemtuzumab : Restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves

Suite à des notifications de réactions cardiovasculaires graves, d'hépatites auto-immunes et de lymphohistiocytoses hémophagocytaires, il est recommandé de :

- Traiter seulement les patients atteints de Sclérose En Plaques Rémittente-Récurrente (SEP-RR) très active après échec d'au moins 2 traitements de fond ou sans autre alternative
- Monitorer les signes vitaux et interrompre la perfusion si changements cliniquement significatifs des fonctions vitales

→ Evaluer la fonction hépatique

→ Ré-administrer après une évaluation rigoureuse si atteinte hépatique ou autres réactions immunitaires graves

→ Informer les patients sur la nécessité de consulter dès l'apparition de symptômes d'atteinte hépatique

En parallèle, le rapport bénéfice/risque de l'alemtuzumab pour le traitement de la Sclérose En Plaques est en cours de réévaluation.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bfedf97da193948bab4c292abe724c97.pdf

Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement

Les chimiothérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine exposent les patients porteurs d'un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme impliquée dans le métabolisme de ces chimiothérapies, à des effets indésirables parfois graves. De ce fait, l'administration du 5-FU ou de capécitabine est désormais subordonnée aux conditions suivantes :

- Recherche d'un déficit en DPD par dosage du taux d'uracilémie
- Notification par le prescripteur de la mention « Résultats uracilémie pris en compte »
- Vérification par le pharmacien de la présence de cette mention avant toute dispensation.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chimiotherapies-a-base-de-5-FU-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-DPD-avant-tout-traitement-Point-d-information>





Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

Les AINS tels que le kétoprofène et l'ibuprofène sont responsables de façon récurrente de complications infectieuses potentiellement très graves, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) ont été observées après un délai très court de 2 à 3 jours de traitement, même en cas d'association à une antibiothérapie. Il est suggéré que la prise d'AINS aggrave ces infections.

Il est par conséquent rappelé de :

- Privilégier le paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre
- Utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Éviter les AINS en cas de varicelle
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours pour une fièvre et 5 jours pour une douleur
- Ne pas prendre deux AINS en même temps.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>

Vénétoclax : arrêt d'une étude clinique dans le traitement du Myélome Multiple (MM) pour surmortalité

Le vénétoclax (Venclyxto®) possède actuellement des indications dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). Une étude de phase III évaluait son utilisation en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaires. En mars 2019, une analyse intermédiaire a mis en évidence une proportion plus élevée de décès potentiellement liés à des infections chez les patients dans le groupe vénétoclax par rapport au groupe placebo.

Une analyse complémentaire est en cours. Dans l'attente, les inclusions de nouveaux patients dans tous les essais cliniques menés avec vénétoclax dans l'indication du MM sont suspendues. Ces données ne remettent pas en question le rapport bénéfice/risque établi dans le traitement des patients présentant une LLC.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Venclyxto-venetoclax-signal-de-securite-issu-de-l-essai-clinique-evaluant-le-venetoclax-dans-le-traitement-du-myelome-multiple-Point-d-Information>

Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles

À l'issue d'une analyse européenne sur les effets indésirables graves des fluoroquinolones affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux, il a été conclu que :

- le rapport bénéfice / risque des quinolones était défavorable. Par conséquent, la fluméquine (Apurone®), seule quinolone commercialisée, sera retirée du marché
- les fluoroquinolones doivent être restreintes aux indications d'infections pour lesquelles ces antibiotiques sont indispensables

Ainsi, les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites pour :

- la prévention de la diarrhée du voyageur ou les infections récurrentes des voies urinaires basses
- le traitement des infections :
 - non bactériennes
 - non sévères ou spontanément résolutive
 - de sévérité légère à modérée à moins qu'il n'y ait pas d'alternative

Ces antibiotiques ne doivent également pas être prescrits chez les patients ayant présenté un effet indésirable grave avec cette famille d'antibiotiques. Par ailleurs, la prudence est recommandée en cas d'utilisation dans les situations suivantes : sujet âgé, insuffisance rénale, traitement concomitant par corticoïdes et patient greffé d'organe solide.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



Centre Régional
de Pharmacovigilance
Marseille Provence Corse

.....

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

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

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
🌐 <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

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

