

Viginews

CAS CLINIQUE

Angioedème bradykinique
médicamenteux, quels
médicaments suspecter ?
2

PHARMACOLOGIE

PAXLOVID®
(nirmatrelvir/ritonavir)
4

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Étude IATROSTAT
5

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités ANSM
6

n°14
12.2022



Bulletin commun des Centres Régionaux
de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

Cas clinique : Angioœdème bradykinique médicamenteux, quels médicaments suspecter ?

Cas Clinique

Patient quinquagénaire aux antécédents d'hypertension artérielle traité au long cours par candésartan 16mg/jr présentant des gonflements légers épisodiques au niveau de la gorge. Un traitement TIORFANOR® 175mg (racécadotril) est introduit devant des diarrhées résistantes au diosmectite. Trois heures après l'administration de racécadotril, apparaît un gonflement des 2 pieds associé localement à un prurit et une sensation de chaleur. A 6h de la prise, ces mêmes symptômes surviennent au niveau des mains. Il est également noté un œdème de la langue et de la gorge associé à une dyspnée et des troubles de la déglutition justifiant un transfert aux urgences. A l'arrivée, il est noté une hypertension artérielle, une tachycardie, une désaturation en oxygène et un score de Glasgow à 15/15. La prise en charge associe adrénaline et dexchlorphéniramine IV (POLARAMINE) sans amélioration immédiate. Le racécadotril est immédiatement arrêté. L'anamnèse ne retrouve pas d'argument en faveur d'une réaction anaphylactique (pas de changement dans les habitudes alimentaires ou environnementales, pas d'allergie connue). Après injection d'icatibant (FIRAZYR®) l'évolution est favorable avec une diminution progressive de l'œdème de la langue et des membres en 24h.

Les signes cliniques œdémateux de la langue et des membres sans autre atteinte cutanéomuqueuse majeure, le délai rapide de survenue après la première prise de racécadotril, la mauvaise tolérance antérieure d'un sartan et l'efficacité de l'icatibant (un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2) font suspecter chez ce patient un angioœdème bradykinique iatrogène au racécadotril et au sartan.

Physiopathologie (cf figure)

La majorité des angioœdèmes sont histaminiques. Lorsqu'ils sont bradykiniques, ils peuvent être héréditaires ou acquis, en particulier médicamenteux.

Les cas héréditaires ou acquis classiques sont associés à un déficit en C1 inhibiteur,

Comment différencier l'angioœdème bradykinique de l'angioœdème histaminique ?

	Angioœdème bradykinique	Angioœdème histaminique
Urticaire superficielle	Absente	Fréquente
Durée de la crise	Jusqu'à quelques jours	Quelques heures
Crise abdominale	Possible	Absente (possibles troubles digestifs sur très courte durée)
Efficacité des antihistaminiques H1 / adrénaline / corticoïdes	Non	Oui
Facteurs déclenchants	Traumatisme, même minime Intervention chirurgicale, extraction dentaire, Infection Stress Médicaments jouant sur le métabolisme de la bradykinine Œstrogènes (grossesse, pilule)	Allergène (alimentaire, hyménoptère, médicament...) Substance provoquant une histamino-libération non spécifique

entraînant une augmentation de production de bradykinine.

Lorsqu'ils sont médicamenteux, les angioœdèmes bradykiniques peuvent être liés à un excès de bradykinine par défaut de conversion en son métabolite inactif. La bradykinine agit, entre autres, sur les récepteurs à la bradykinine de type 2 localisés sur les cellules épithéliales vasculaires et musculaires lisses. Elle est impliquée dans la formation d'œdème par vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire et accumulation de fluides interstitiels (via la libération de médiateurs comme le monoxyde d'azote ou les prostaglandines). La dégradation de la bradykinine en métabolites inactifs est possible grâce à plusieurs peptidases qui peuvent être inhibées par certains médicaments.

Un excès de substance P est également suspecté d'être impliqué dans les angioœdèmes bradykiniques. La substance P est un peptide pro-inflammatoire qui serait impliqué dans la formation d'œdème par augmentation de la perméabilité capillaire. Sa dégradation est régulée par les mêmes peptidases que la bradykinine.

En cas d'angioœdème bradykinique médicamenteux, le C1 inhibiteur est habituellement normal, sauf si la prise

médicamenteuse démasque un déficit en C1 inhibiteur, héréditaire ou acquis, sous-jacent.

Les médicaments favorisant la survenue d'angioœdème bradykinique sont (cf figure) :

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC +++)** : inhibiteurs de la conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2 et de la dégradation de la bradykinine et de la substance P,
- **Sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA- II))** : même si le mécanisme reste incertain, il est évoqué l'hypothèse d'une voie indirecte. L'antagonisme sélectif AT1 des sartans augmente les taux d'angiotensine qui vont stimuler les récepteurs AT2. Cette stimulation augmente indirectement les taux circulants de bradykinine,
- **Racécadotril (TIORFAN®, TIORFANOR® et génériques)** : le racécadotril est la prodrogue du tiorman, lui-même inhibiteur de la néprilysine, impliquée dans la dégradation de la bradykinine. La néprilysine est également responsable de la dégradation de peptides natriurétiques (et de nombreux peptides vasoactifs),
- **Sacubitril (ENTRESTO®, associé au valsartan)** : inhibiteur de la néprilysine,

- **Gliptines** : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase de type IV (DPP-IV), impliquée dans la dégradation de la bradykinine,
- **Immunosuppresseurs et médicaments antirejet** : les immunosuppresseurs diminuent l'expression des lymphocytes CD26+ (CD26 étant l'autre nom de la DPP-IV) et par conséquent l'activité de la DPP-IV. Ceci est évoqué principalement pour les inhibiteurs de mTOR (everolimus, sirolimus et temsirolimus), et dans une moindre mesure pour le mycophénolate

mofétil, les inhibiteurs de la calcineurine, ou l'azathioprine,

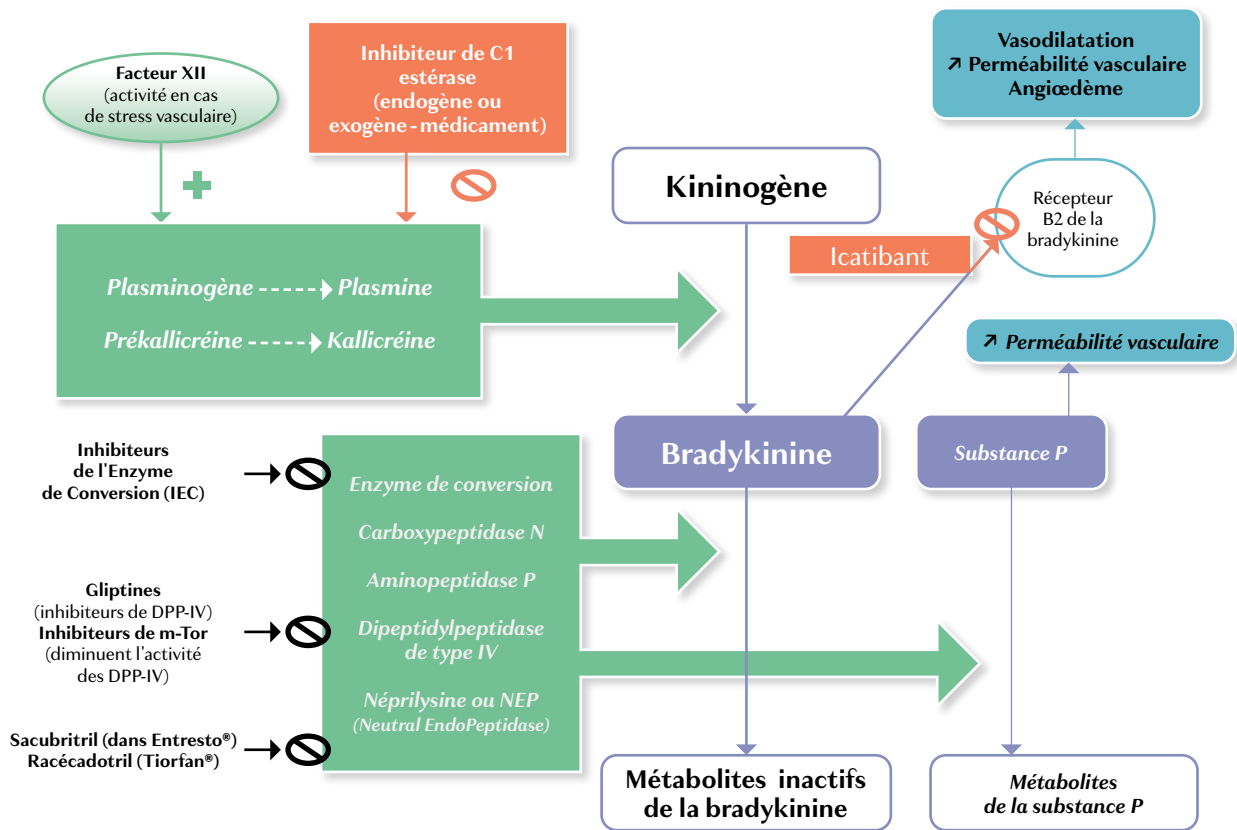
- **Altéplase (ACTILYSE®)** : utilisé dans le traitement de la thrombolyse (AVC ischémique, occlusion de cathéters veineux centraux, infarctus du myocarde) : action indirecte par activation de la plasmine avec activation associée du complément entraînant la libération de bradykinine (et d'histamine par d'autres voies),
- **Entramustine** (association d'estradiol et de moutarde azotée indiquée dans la

prise en charge du cancer de la prostate) : réduction de l'activité de l'enzyme de conversion, et diminution du taux d'inhibiteur de la C1 estérase par les estrogènes.

- **Œstrogènes et anti-androgènes** : par déficit partiel en C1inhibiteur.

L'angioedème bradykinique médicamenteux peut survenir à distance de l'introduction du médicament (plusieurs années) et récidiver plusieurs mois jusqu'à plusieurs années après son arrêt (comme dans le cas des IEC).

Physiopathologie de l'angioedème bradykinique et médicaments favorisant sa survenue.



Références :

Andrejak M. Angioedèmes, IEC et sartans. Réal Thérapeutiques En Derm-Vénérologie. 2010 (193).
Beauchêne C et al. [Tranexamic acid as first-line emergency treatment for episodes of bradykinin-mediated angioedema induced by ACE inhibitors]. Rev Med Interne. 2018 Oct;39(10):772-776.
CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES ANGIOEDÈMES <https://creak-france.fr/>
Floccard B, et al. Diagnosis and treatment of upper airway oedema caused by acute angio-oedema in

the emergency department: a French consensus statement. Eur J Emerg Med. 2017;24(5):31-25.
Nosbaum A, et al. Prise en charge des angioedèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angioedèmes (CREAK). Rev Médecine Interne. 2013;34(4):209-13.
Scalese MJ, et al. Pharmacologic management of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(12):873-9.

Prise en charge

Traitements de 1^{ère} intention (hors AMM, selon les recommandations du CREAK) :

- **icatibant (FIRAZYR®) SC 30mg** : décapeptide de synthèse de structure similaire à la bradykinine, antagoniste sélectif compétitif des récepteurs à la bradykinine de type 2,
- **Arrêt et contre-indication à vie des IEC +/- autres molécules,**
- Sensibiliser le patient au risque de récurrence jusqu'à 6 mois après l'arrêt de

l'IEC (voire des autres médicaments). Le risque d'intolérance croisée avec un sartan est estimé à 15%. Si un traitement est nécessaire (néphroprotection par exemple), la contre-indication n'est pas posée.

L'utilisation des **inhibiteurs de C1 estérase** (BERINERT®, CINRYZE®) et de l'acide tranexamique (EXACYL®) reste discutée, à ce jour.

PAXLOVID® (nirmatrelvir/ritonavir)

Le PAXLOVID® est un médicament antiviral en prise orale pour traiter la COVID-19. Il est disponible en France depuis janvier 2022.

Sur la base des données actuellement disponibles, le groupe de travail mené par l'ANRS-MIE (Agence Nationale de Recherche sur le Sida - Maladies Infectieuses Emergentes) recommande l'utilisation du PAXLOVID® aux populations suivantes⁽¹⁾ :

- Les patients porteurs d'une **immunodépression**, quel que soit leur âge et leur statut vaccinal,
- Les patients présentant une **comorbidité** à haut risque de forme sévère, quel

que soit leur âge, lorsque leur **schéma vaccinal est incomplet** (non vacciné, absence de 1^{er} rappel, absence de 2^{ème} rappel chez les > 60 ans),

- Les patients > **60 ans** même sans comorbidité lorsque leur **schéma vaccinal est incomplet** (absence de 2^{ème} rappel notamment).

Il est recommandé d'administrer le PAXLOVID® **dès que possible** après le diagnostic positif à la Covid-19 et **au maximum dans les 5 jours** suivant l'apparition des symptômes. La prise du traitement se fait toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Principes actifs (PA)	Posologie	Contre-indications (CI)	Insuffisance rénale (IR)
Nirmatrelvir	2 cp roses de 150mg 2 fois par jour	- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) - Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)	-IR légère ($60 \leq \text{DFG} < 90$ ml/mn) : aucune adaptation posologique -IR modérée ($30 \leq \text{DFG} < 60$ ml/mn) : dose diminuée : 150 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir soit 1 cp de chaque principe actif
Ritonavir	1 cp blanc de 100mg 2 fois par jour	- Certains médicaments dont le métabolisme dépend du CYP3A - Puissants inducteurs du CYP3A.	-IR sévère (DFG < 30 ml/mn) : CI

Tableau 1 – Modalités d'utilisation du Paxlovid®⁽²⁾

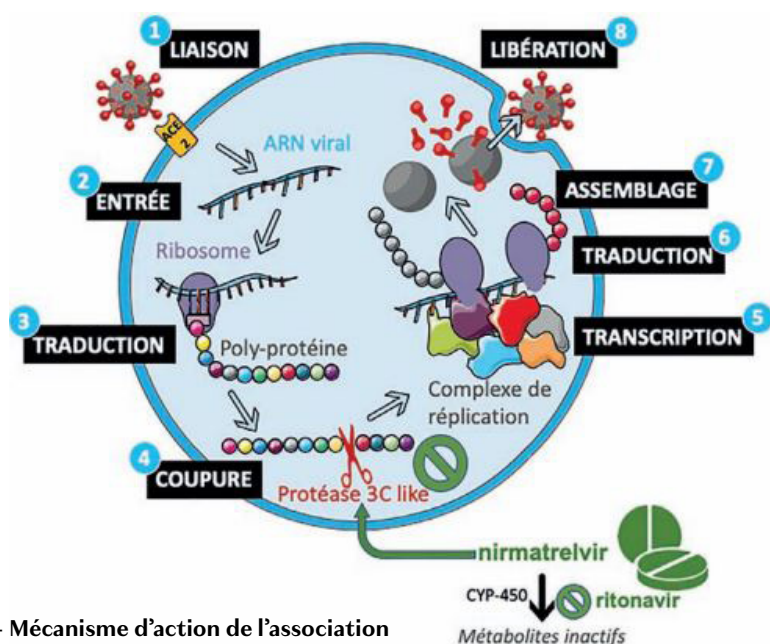


Fig.1 – Mécanisme d'action de l'association nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID®)⁽³⁾.

Pharmacodynamie⁽²⁾

Le nirmatrelvir (élément actif de l'effet antiviral) est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), également appelée protéase 3C-like (3CLpro) ou protéase nsp5. L'inhibition de la Mpro du SARSCoV-2 rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui bloque la réplication virale. Le nirmatrelvir est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et est largement métabolisé par cette voie, ce qui contribue à l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Pour contourner cette limitation, le nirmatrelvir est associé au ritonavir, un « booster » pharmacocinétique pour ses puissantes propriétés inhibitrices au niveau du CYP3A4. Le ritonavir inhibe ainsi le métabolisme du nirmatrelvir, médié par le CYP3A4, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de celui-ci.

Pharmacocinétique⁽²⁾

En raison de la présence de ritonavir, il existe un grand nombre d'interactions médicamenteuses qui doivent être prises en compte lors de la prescription du PAXLOVID®. Pour autant, le risque d'interactions médicamenteuses ne doit pas constituer un frein à l'utilisation du nirmatrelvir/ritonavir chez le patient pouvant bénéficier de ce traitement antiviral. A l'exception de quelques situations particulières où la prescription est impossible, il est souvent envisageable soit : de maintenir le traitement du patient avec ou sans surveillance, soit de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral, ou d'adapter les posologies des médicaments co-prescrits avec le nirmatrelvir/ritonavir.

Un dispositif d'appui à la prescription de Paxlovid® a été mis en place en lien avec la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT), le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV) et le réseau des laboratoires de pharmacologie. Un numéro vert vous permet d'appeler 5 jours sur 7 de 9h à 18h un médecin ou pharmacien du centre régional de pharmacovigilance ou du laboratoire de pharmacologie de votre région. Le numéro vert est le suivant : **0800 130 000**.

Liste des médicaments **contre-indiqués** selon le Résumé des Caractéristiques du Produit(2) (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Antimigraineux : ranolazine
Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, flécaïnide, propafénone, quinidine
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
Antagonistes α-1 adrénergiques : alfuzosine
Hypolipémiants : lomitapide, lovastatine, simvastatine
Antigoutteux : colchicine
Inhibiteur PDE5 : avanafil, sildénafil, vardénafil
Antibiotiques : acide fusidique, rifampicine
Anticancéreux : nératinib, vénétoclax
Hypnotiques : clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam (oral), triazolam
Neuroleptiques : lurasidone, clozapine, pimozide, quétiapine
Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine

Références :

1. Dispositif d'appui à la prescription de PAXLOVID® - Direction Générale des Soins (DGS) - Urgent (12/10/2022).
2. Base de données publiques des médicaments (consulté le 12/11/2022). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
3. Actual Pharm. 2022 Jun; 61(617): 10–12.

Liste des médicaments dont l'association est **non recommandée** par la Société Française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) (4).

Anticancéreux : apalutamide, enzalutamide
Antiagrégants : ticagrélor
Anticoagulants : apixaban, dabigatran, rivaroxaban
Traitements de l'angor et de l'insuffisance cardiaque : ivabradine, éplérénone
Antidépresseurs : tricycliques et IMAO
Antibiotiques : érythromycine
Antirétroviraux : maraviroc, névirapine, efavirenz, etravirine
Anti-VHC : voxilaprevir, glécaprévir/pibrentasvir
Antifongiques : voriconazole
Tractus digestif : dompéridone, naloxegol
Pneumologie : bosentan, tadalafil
Antalgiques : fentanyl, oxycodone
Anxiolytiques : alprazolam

4. Lemaître et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). *Thérapie*, 2022; 679. https://sift-fr.org/images/covid19/DDI_Paxlovid_-_181122_V4.0-1.pdf

→ A retenir :

L'association nirmatrelvir/ritonavir implique une vigilance importante vis-à-vis des interactions médicamenteuses potentielles chez le patient candidat pour ce traitement, compte tenu du profil pharmacocinétique du ritonavir, impliquant le CYP3A4, dont de nombreux médicaments sont substrats.
 Un avis peut être demandé auprès du CRPV dont vous dépendez.
 Le numéro vert est le suivant : 0800 130 000.

Il convient de vérifier la pertinence du maintien de chaque médicament associé au Paxlovid® et le cas échéant de suspendre ou remplacer l'un d'entre eux si nécessaire.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Étude IATROSTAT

Laroche ML, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Aug 24.

L'étude IATROSTAT (Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité) est une étude observationnelle prospective multicentrique conduite par le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV) afin d'actualiser les données françaises sur les effets indésirables médicamenteux (EIM) conduisant à des hospitalisations.

Elle a été menée entre avril et juillet 2018 avec une méthodologie identique à celle de l'étude française EMIR (EIM : Incidence et Risque) réalisée en 2007. IATROSTAT a inclus 3 648 patients dans 141 services de spécialités médicales de court séjour de 69 CHU et centres hospitaliers métropolitains.

L'étude a mis en évidence une incidence des hospitalisations liées à un EIM de 8,5% (CI 95% : 7.6-9.4) ce qui correspond à une progression de 136% par rapport aux résul-

tats de l'étude EMIR qui avait retrouvé une incidence d'hospitalisation suite à un EIM de 3,6%.

L'incidence des hospitalisations liées à un EIM était variable avec l'âge allant de 3,3% chez les personnes âgées de 0 - 16 ans, 6,6% chez les 17-64 ans, à 10,6% chez personnes âgées de 65 ans et plus.

L'extrapolation des résultats à la population française a permis de conclure qu'en 2018, les EIMs ont été à l'origine de 212 500 hospitalisations avec une évolution défavorable (décès) pour 2 760 patients.

Les EIM les plus fréquemment retrouvés étaient les hémorragies (8,8%), les atteintes hématologiques (6,5%), les insuffisances rénales aiguës (6,3%), les troubles ioniques (6%) et les chutes (5,2%). En comparaison avec l'étude EMIR, de nouvelles classes médicamenteuses ont été incriminées : les thérapies ciblées, les anticoagulants oraux

directs et les incrétonomimétiques. De plus, la part des antalgiques opiacés a augmenté.

Les effets indésirables ont été jugés évitables dans 16,1% des cas pour non-respect du RCP ou de recommandations de sociétés savantes avec les principales causes suivantes : non-respect de la dose ou de la durée du traitement (27,9%), d'une mise en garde (23,2%), ou d'une précaution d'emploi (18,6%). Dans 11,6% de ces cas, l'automédication inappropriée ou le mésusage volontaire des patients étaient en cause.

→ Cette étude souligne l'augmentation importante des hospitalisations en lien avec des EIM en France sur la dernière décennie et la nécessité de mesures de prévention devant la part non négligeable des effets évitables.

Actualités ANSM

Suivis de pharmacovigilance

→ Virus de la variole du singe - Monkeypox Point de situation sur la surveillance des vaccins et traitements.

Deux vaccins sont disponibles en France : IMVANEX® et JYNNEOS®. Il s'agit de vaccins vivants atténués non répliquatifs (ne pouvant pas se multiplier dans l'organisme humain). Un antiviral TECOVIRIMAT SIGA® (tecovirimat) est également disponible pour le traitement des personnes infectées par le virus.

Au 1^{er} septembre 2022, 15 déclarations d'effets indésirables (EIs) rapportés après une vaccination ont été analysées par les CRPV (EIs majoritairement non graves et connus à type de réactions locales au site de vaccination et syndromes pseudo-grippaux).

Au 7 septembre 2022, 2 déclarations d'EIs ont été réalisées après un traitement par tecovirimat. Les EIs rapportés sont des atteintes hématologiques. Dans les deux cas, le rôle du tecovirimat n'est pas confirmé.

→ Covid-19 : bilan de l'utilisation du PAXLOVID® (nirmatrelvir/ritonavir) en autorisation d'accès précoce (AAP).

Le suivi de l'utilisation du PAXLOVID® a été réalisé grâce aux données transmises par le laboratoire et également grâce à une étude de pharmaco-épidémiologie menée par EPIPHARE (groupement d'intérêt scientifique ANSM-CNAM). Il s'agit d'une étude menée dans le Système National des Données de Santé (SNDS) afin de décrire le profil des utilisateurs de PAXLOVID® et d'évaluer le risque potentiel d'une interaction médicamenteuse entre le PAXLOVID® et les autres médicaments prescrits au patient.

D'après cette étude, plus de 12 000 patients à risque de forme grave de Covid-19 ont reçu du PAXLOVID® au premier semestre 2022 en France. Les patients traités étaient âgés en moyenne de 66 ans et 54 % étaient des femmes. PAXLOVID® a été autant prescrit par les médecins de ville (52,1 %) que par les médecins hospitaliers (47,9 %). Pour la majorité des patients (64 %), le médicament a été délivré en pharmacie de ville.

Les données de pharmacovigilance recueillies pendant l'AAP confirment que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des dysgueusies et des troubles gastro-intestinaux.

Quelques cas d'élévations de la pression artérielle, essentiellement non graves et transitoires, ont été déclarés. Compte-tenu du fait que cela a déjà été observé dans les essais cliniques, il s'agit d'un signal potentiel en cours d'évaluation.

Nouveaux risques médicamenteux identifiés

→ Réactions cutanées graves et cytolysé hépatique avec étifoxine gélules 50 mg (STRESAM® et génériques) : nouvelles contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi.

L'analyse des données de pharmacovigilance a confirmé le risque de survenue d'effets indésirables très rares mais graves après un traitement par étifoxine. L'étifoxine est **désormais contre-indiquée** chez les patients ayant présenté des réactions cutanées graves ou des formes graves d'hépatite ou de cytolysé hépatique, lors d'un traitement antérieur avec ce même produit. Rappel de la nécessité **d'arrêter le traitement** et de **consulter un médecin** en cas de : réactions cutanées ou allergiques graves, ictère, vomissements, fatigue, douleurs abdominales, qui peuvent être des signes de problèmes hépatiques graves, diarrhée aqueuse. Chez les patients présentant des **facteurs de risque** de troubles hépatiques, des analyses biologiques de la fonction hépatique doivent être effectuées avant l'introduction de l'étifoxine et après le début du traitement. Les **toxidermies** liées à l'étifoxine surviennent généralement dans un délai de quelques jours à 1 mois après le **début du traitement**. Ces réactions cutanées ont généralement une **issue favorable après l'arrêt du traitement** et **aucune issue fatale** n'a été rapportée lors d'un traitement par étifoxine. Les **atteintes hépatiques** surviennent généralement **2 à 4 semaines** après l'initiation du traitement. Elles peuvent être **asymptomatiques** et uniquement détec-

tées lors d'analyses biologiques. Depuis la mise sur le marché, de rares cas de **colite lymphocytaire** ont également été rapportés. Des examens approfondis doivent être envisagés en cas de survenue de diarrhée aqueuse chez les patients traités par étifoxine et le traitement doit être immédiatement interrompu.

→ Topiramate, prégabaline et valproate : publication de nouvelles données sur les risques liés à l'exposition à ces médicaments pendant la grossesse.

Concernant le **topiramate**, une étude publiée dans le JAMA Neurol. a mis en évidence une augmentation du risque de survenue de **troubles du spectre autistique** multiplié par 2,77 et de **déficience intellectuelle** multiplié par 3,47 chez les femmes traitées par topiramate pendant la grossesse par rapport aux femmes épileptiques non traitées par des antiépileptiques durant la grossesse. Du fait du risque élevé de malformations, l'ANSM rappelle que 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 ne doit pas être utilisé dans l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue ; il ne doit pas être utilisé dans la migraine ni dans toute autre situation hors AMM. Dans ce contexte et afin de limiter l'exposition pendant la grossesse, les conditions de prescription et de délivrance du topiramate ont été modifiées pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes à compter du 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et à compter du 2 mai 2023 pour les patientes en cours de traitement par topiramate.

Concernant la **prégabaline**, de nouvelles données issues d'une étude observationnelle ont confirmé une augmentation du **risque de malformation** en cas d'exposition pendant la grossesse : ce risque est multiplié par près d'1,5 par rapport à la population non exposée à ce médicament. L'ANSM rappelle que la prégabaline ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Les

patientes traitées par prégabaline doivent utiliser une contraception efficace pendant tout leur traitement.

Dans le cadre de l'évaluation continue au niveau européen des médicaments contenant du **valproate** et ses dérivés, de nouvelles données ont été publiées : les actualisations portent sur l'ajout du **risque de malformations oculaires** ainsi que sur une réévaluation globale du risque malformatif estimé aujourd'hui à 11 % pour les enfants exposés au valproate et ses dérivés pendant la grossesse (contre 10,73 % précédemment). Des informations complémentaires portant sur les effets de ces molécules sur **la fertilité chez l'homme** ont également été ajoutées. L'ANSM rappelle que le valproate et ses dérivés sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse dans la prise en charge des troubles bipolaires et ne doivent pas être utilisés chez les femmes enceintes épileptiques, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Suspension d'AMM

→ **Pholcodine** : suspension des AMM et retrait de toutes les boîtes de sirop contenant de la pholcodine en raison d'un risque d'allergie croisée avec les curares.

La pholcodine est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, indiqué dans le traitement de la toux non productive. Depuis le 8 septembre 2022, les AMM de tous les médicaments à base de pholcodine sont suspendues. Cela fait suite aux résultats d'une étude PASS (étude de sécurité post-AMM) imposée aux titulaires des AMM concernées, visant à étudier l'association entre l'exposition à la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique per-anesthésique liée à un curare. Une association significative entre la pholcodine et l'anaphylaxie aux curares a été mise en évidence. De plus, en janvier 2022, une étude australienne cas-témoin a été analysée et suggère, elle aussi, que l'utilisation de la pholcodine est associée de façon significative aux réactions anaphylactiques aux curares. À la lumière de ces nouvelles données de sécurité et considérant que la pholcodine est utilisée dans les affections respiratoires bénignes pour lesquelles il existe des alternatives thérapeutiques,

l'ANSM a décidé de suspendre les AMM de ces médicaments en France. Les patients doivent arrêter leur traitement et le rapporter en pharmacie pour destruction. En cas d'anesthésie et/ou utilisation de curares, les professionnels de santé doivent s'enquérir de la consommation de pholcodine, même ancienne, par les patients. Un rappel de lots des médicaments contenant de la pholcodine a été mis en œuvre le 8 septembre 2022. Depuis cette date, ces médicaments ne sont plus disponibles.

Rappels de risques médicamenteux

→ **Intoxications graves à la colchicine (COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg et COLCHIMAX®) : rappel des règles de bon usage.**

La colchicine est un médicament à **marge thérapeutique étroite** qui expose à des risques de **surdosage grave**. Selon la dose ingérée, une **défaillance multiviscérale** parfois **fatale**, peut survenir. Un rappel des consignes de prescriptions a été communiqué aux prescripteurs et pharmaciens. Ces consignes sont disponibles en suivant ce **lien**.

→ **Finastéride 1 mg en traitement de la chute des cheveux à un stade peu avancé : un dossier d'information et une vidéo pour aider à la déclaration des effets indésirables.**

Le finastéride 1 mg ne peut être prescrit qu'à des hommes entre 18 et 41 ans et pour la prise en charge d'une forme particulière de calvitie, appelée « alopécie androgénétique ». Des troubles sexuels, psychiques ou physiques ont été observés chez certaines personnes prenant du finastéride, que ce soit pendant le traitement ou après l'arrêt de celui-ci. Dans la continuité des actions engagées pour favoriser son bon usage, il a été mis à disposition deux nouveaux outils conçus en concertation avec l'association d'Aide aux Victimes du finastéride (AVFIN) : un **dossier thématique d'information** ainsi qu'une **vidéo « pas-à-pas »**, du Réseau Français des CRPV, pour faciliter la **déclaration des effets indésirables** associés à ce médicament.

→ **Citalopram et Escitalopram (SERO-PRAM®, SEROPLEX®, génériques) :**

rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT.

Rappel du **risque dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT** pour le citalopram et l'escitalopram. Un rappel des posologies maximales chez l'adulte et les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une insuffisance hépatique, des contre-indications et des précautions d'emploi doit être réalisée.

→ **LYTOS® (clodronate de sodium) et complément alimentaire LITHOS® : rappel des recommandations pour éviter une confusion entre les deux produits**

Cette erreur s'explique par la prononciation identique de ces deux produits, leur orthographe très proche et la posologie qui est similaire (2 comprimés par jour). Le laboratoire Esteve Pharmaceuticals (commercialisant LYTOS®) changera son étiquetage secondaire en 2023. En attendant, l'ANSM rappelle les recommandations élaborées en 2017 à l'attention des patients, des professionnels de santé et des grossistes répartiteurs.

→ **HALDOL® 2 mg/mL, solution buvable (halopéridol) – Rappel de la dose unique maximale pouvant être administrée avec le dispositif compte-gouttes.**

L'administration d'un nombre incorrect de goutte liée à la forme compte-gouttes a été rapportée avec la solution buvable d'HALDOL®. L'ANSM rappelle qu'1 goutte correspond à 0,10 mg d'halopéridol.



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier contractuel

Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

Dr Fanny PERROUIN, Praticien hospitalier contractuel

Dr Marianne PETITGAS, Praticien hospitalier contractuel

Charlotte FENAT, Interne en pharmacie



CRPV de Angers

Comité de rédaction :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier

Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier

Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste

Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables

↓

Vous exercez dans le 44 ou 85

CRPV NANTES

9 quai Moncousu, 44093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

↓

Vous exercez dans le 49, 53 ou 72

CRPV ANGERS

4 rue Larrey, 49333 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

