

Viginews

CAS CLINIQUE

Gliflozines et risque infectieux

2

PHARMACOLOGIE

*Nirsévimab, BEYFORTUS® :
un nouvel anticorps monoclonal dans
la prévention de la
bronchiolite*

4

REVUE

DE LA LITTÉRATURE

*Inhibiteurs de la Pompe
à Protons et infections
sévères chez le jeune enfant*

5

EN DIRECT

DES AGENCES

Actualités ANSM

6

n°17
12.2023



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

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

CHU
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

RFCRPV
CENTRES RÉGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

Gliflozines et risque infectieux

Cas Clinique

Femme cinquantenaire aux antécédents multiples : obésité morbide, syndrome dépressif, hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, diabète de type II, surinfection cutanée, rétinopathie diabétique, cystite, furoncle lèvre génitale droite et lombalgie.

Elle est traitée au long cours par nébivolol, indapamide, telmisartan/amlodipine, venlafaxine, aripiprazole, rosuvastatine/ézétimibe, fénofibrate, répaglinide, insuline et dulaglutide. L'association dapagliflozine/metformine est mise en place en mai 2022.

Huit mois après, elle est hospitalisée le 31/01/2023 pour un abcès inguinal gauche mesurant au moins 5x12cm. Cet abcès s'associe à un état fébrile (38,8°C) et un syndrome inflammatoire biologique avec hyperleucocytose à 17 G/L. À l'examen clinique, 2 masses inguinales gauches avec un placard inflammatoire de 15x10cm, sans fistulisation cutanée, sont mises en évidence.

Il est pratiqué un drainage de l'abcès inguinal et de la zone infectée de la racine du membre inférieur. Une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique rapidement introduit permet une évolution favorable.

Discussion

Apparue fin 2012, la dapagliflozine est le premier représentant de la famille des gliflozines, inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), le transporteur majoritaire impliqué dans la réabsorption tubulaire du glucose.

Histoire

Le premier inhibiteur de SGLT1 et SGLT2, la phloridzine, a été découvert en 1835 par deux chimistes belges, Stas et De Koninck. Cet O-glucoside de dihydrochalcone a été initialement extrait de l'écorce de racine du pommier commun (*Malus domestica*) mais ce flavonoïde est ubiquitaire à divers arbres fruitiers. C'est par la suite dans les années 1880 que sont mises en évidence sur plusieurs modèles animaux des propriétés antidiabétiques avec augmentation de la glycosurie, diminution de la

glycémie à jeun et postprandiale et amélioration de l'insulinorésistance.

Ce n'est que cent ans plus tard dans les années 1980 que l'impact de la phloridzine sur la diminution de l'hyperglycémie chez le rat diabétique est mis au jour. En servant de modèle expérimental pendant une cinquantaine d'années, la phloridzine a fortement contribué à l'amélioration des connaissances du métabolisme normal et pathologique lié au glucose ⁽¹⁾. Elle est cependant abandonnée du fait de sa biodisponibilité orale limitée, son catabolisme trop rapide et sa non-sélectivité SGLT2.

À la fin des années 1990, Tanabe au Japon développe le premier inhibiteur absorbable par voie digestive : T-1095. Bien qu'il se soit montré efficace sur la diminution du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) ou le délai d'apparition de la microalbuminurie, sa non-spécificité sur SGLT2 entraîne l'arrêt de son développement en 2003, au stade de la phase 2.

Les gliflozines, inhibiteurs plus spécifiques de SGLT2, développées par la suite, sont des glucosides résistants aux bêta-glucosidases gastro-intestinales et dont la structure n'est pas modifiée après absorption (**encadré 1 : Les différentes gliflozines à travers le monde**).

Mécanisme d'action ⁽²⁾

Le glucose est librement filtré dans le sang au niveau des glomérules rénaux puis totalement réabsorbé et restitué au sang. Pas moins de 90 % de cette réabsorption est réalisée par le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) à affinité basse/capacité haute situé le long des segments S1 et S2 du tubule proximal (TP). L'énergie utile au transport transmembranaire du glucose est fournie par la pompe Na/K-ATPase localisée à la membrane baso-latérale. Puis, le glucose quitte la cellule tubulaire par diffusion passive par l'intermédiaire du transporteur GLUT2. Le cotransporteur SGLT1, située sur le segment S3, intervient dans la réabsorption du glucose restant (10%) ⁽³⁾.

En bloquant l'action du SGLT2, les gliflozines présentent un effet glucorétique. Cette action ciblée sur le rein n'interfère

ni avec la sécrétion ou l'action de l'insuline, ni avec le métabolisme du glucose. De plus, plus la glycémie est élevée, plus la glycosurie est importante et plus la réduction de l'HbA_{1c} est marquée. La glycosurie s'accompagne d'une perte calorique et donc d'une perte de poids.

Mais les gliflozines présentent également un effet natriurétique avec une diurèse osmotique s'accompagnant d'une baisse des pressions artérielles systolique et diastolique. En association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux sartans, cela constitue un traitement de choix de l'insuffisance cardiaque tout en ralentissant la progression d'une atteinte rénale sous-jacente du fait de la réduction de la précharge et de la postcharge. L'efficacité des gliflozines est corrélée à la fonction rénale ; elle est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et encore davantage voire absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ⁽⁴⁾. Ces diverses constatations ont justifié la nécessité d'étendre les indications des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque chronique et dans la maladie rénale chronique (**encadré 2 : Extensions d'indication des gliflozines**).

Effets indésirables infectieux

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des gliflozines rapportent plusieurs effets indésirables (EI) infectieux fréquents (vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, infections des voies urinaires), peu fréquents (infections fongiques) et très rares (fasciite nécrosante du périnée, aussi dénommée gangrène de Fournier (GF)). Les effets indésirables à type d'abcès ne sont à ce jour pas rapportés dans les RCP. La GF est un événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients. Elle requiert une intervention chirurgicale ainsi qu'une couverture antibiotique en urgence. Le traitement par iSGLT2 doit être interrompu. Le délai moyen de survenue de cette complication infectieuse était de 9,2 mois (intervalle de 7 jours à 25 mois) dans les cas de post-commercialisation avec des iSGLT2.

Ellegård & Prytz⁽⁵⁾ ont montré que le délai entre l'introduction du traitement et l'apparition des symptômes allait de 10 jours à 6 ans (3 cas survenus en quelques mois et 3 cas en quelques années). Dans certains cas plus rares, cet EI peut survenir plusieurs années après. L'information sur cette donnée éviterait des retards de prise en charge qui seraient catastrophiques.

L'étude *EMPEROR-reduced*⁽⁶⁾ réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé rapporte 31 événements d'infection génitale dans le groupe empagliflozine, dont 18 chez des patients diabétiques, contre 12 événements dans le groupe placebo, dont 4 chez des patients diabétiques. Treize cas d'amputations ont été relevés dans le bras empagliflozine contre 10 dans le groupe placebo. Un cas de gangrène de Fournier chez un patient diabétique a été signalé dans le groupe empagliflozine contre aucun cas dans le groupe placebo.

En 2021, Elbeddini et al. mentionnent que la GF semble plus souvent décrite chez les hommes et met en évidence plusieurs facteurs favorisant sa survenue : diabète, éthyisme chronique, immunosuppression, obésité, traitement par chimiothérapie ou par corticoïdes et maladies hépatiques et rénales^(7,8).

→ EN PRATIQUE

Avec l'extension d'AMM des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique ou la maladie rénale chronique, davantage de patients seront traités par gliflozines, ce qui augmente le risque d'apparition des événements à type d'acidocétose, d'infection génitale, d'amputation des membres inférieurs et de gangrène de Fournier. L'instauration d'un traitement par gliflozine requiert un examen approfondi du patient afin de se prémunir d'un surrisque de survenue de ces événements ainsi qu'une évaluation de la fonction rénale, puis, à intervalles réguliers pendant le traitement (au moins une fois par an). Il convient d'informer les patients de manière exhaustive sur les symptômes liés à chacun de ces événements et sur la nécessité de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de maux.

Les différentes gliflozines à travers le monde

Hormis la dapagliflozine et l'empagliflozine actuellement disponibles en France, la canagliflozine dispose d'une AMM, d'une inscription au remboursement depuis 2014 par la HAS mais dont un tarif de prise en charge n'a pas été trouvé entre le Comité économique des produits de santé et le laboratoire. L'ertugliflozine dispose également d'une AMM mais son service médical rendu a été jugé insuffisant en mars 2019. Ces deux dernières ne sont donc pas commercialisées en France. La sotagliflozine, inhibiteur non sélectif du SGLT1 et SGLT2, a initialement obtenu une AMM en avril 2019 avant d'être abandonné en Europe au profit d'un futur développement sur le marché américain. Enfin, l'ipragliflozine et la luséogliflozine sont commercialisés notamment au Japon.

Extensions d'indication des gliflozines

Au total, les gliflozines sont indiqués chez l'adulte pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique, soit en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée, ou soit en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Elles ont ensuite obtenu une extension d'indication pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique et pour la maladie rénale chronique. En octobre 2021, l'EMA autorise l'emploi de la dapagliflozine chez l'adolescent à partir de 10 ans⁽⁹⁾.

Références :

1. Blicklé J-F. La phloridzine comme modèle expérimental, 2015. Médecine des Maladies Métaboliques. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(15\)30023-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30023-7)
2. Schéma explicatif détaillé du mécanisme d'action des gliflozines est disponible dans le Bulletin commun des Centres régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes. N°12, décembre 2020. Pharmacologie. Les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétique oral.
3. Rohlfleisch A., et al. Glucosurie rénale, 2013. Revue Médicale Suisse. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-378/glucosurie-renale>
4. Coudert P. L'apport des gliflozines en thérapeutique, 2023. Actualités pharmaceutiques.
5. Ellegård L and Prytz M. Fournier's gangrene under SGLT-2 inhibitor therapy: A literature review and case report. Int J Surg Case Rep 2020; 77: 692-694

6. Milton Packer et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424, octobre 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
7. Elbeddini A et al. Fournier's gangrene with dapagliflozin in a rural hospital: a case report. BMJ Case Rep 2021; 14(2): e237784.)
8. Lettre d'information. Numéro spécial gliflozines. Pharmacovigilance de Bretagne. N°1 janvier, février, mars 2022
9. Agence européenne du médicament (EMA). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga/authorisation-details-section> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>

Nirsévimab, BEYFORTUS® : un nouvel anticorps monoclonal dans la prévention de la bronchiolite

Les infections à virus respiratoire syncytial (VRS) en phase épidémique est la 1^{ère} cause d'hospitalisation et de passage aux urgences, notamment chez les enfants et les nourrissons. Il n'existe **pas de traitement curatif**.¹

En prévention, des mesures d'hygiène simples sont en 1^{ère} ligne. Un anticorps monoclonal contre la protéine F du VRS, le palivizumab (SYNAGIS®) est disponible, depuis plus de 20 ans pour les enfants les plus fragiles. Un 2nd anticorps monoclonal commercialisé, en septembre 2023, le nirsévimab (BEYFORTUS®) est indiqué en prévention des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) dues au VRS **chez tous les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur 1^{ère} saison de circulation du VRS. Il est administré en une unique injection IM, avant le début de la saison épidémique, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison épidémique**.¹

Mécanisme d'action/ Structure¹⁻³:

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1K dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion. Parmi les cibles potentielles du VRS, la neutralisation de la glycoprotéine F a été choisie en raison de sa stabilité dans les sous types de virus A et B.

Le nirsévimab a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (en position YTE) dans la région Fc pour prolonger sa demi-vie sérique (69 jours, Min : 63 jours - Max 73 jours). Il se lie à un épitope bien conservé du site antigénique Ø sur la protéine de pré-fusion. Il inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule (cf schéma).

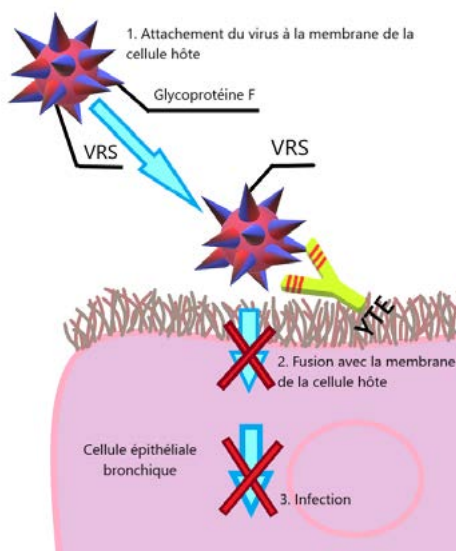


Figure 1 : Infection à VRS des cellules épithéliales bronchiques et mécanisme d'action du nirsévimab (anticorps jaune)

Deux études d'efficacité ont été démontrées lors d'essais cliniques randomisés contrôlés en double aveugle versus placebo:

- Essai de phase IIb comparant chez des nourrissons **grands prématurés/prématurés modérés** (29 à 34+6j SA), en bonne santé, l'incidence des IVRI au VRS ayant nécessité une consultation médicale ou une hospitalisation soit après une dose unique de 50 mg de nirsévimab (N=969) soit après une dose de placebo (N=484). Il a été observé, dans le groupe nirsévimab, une réduction de 70,1% (intervalle de confiance à 95%, IC95% : 52,3%- 81,2%) de l'incidence de ces consultations médicales et de l'incidence de ces hospitalisations de 78,4% (IC : 51,9-90,3% ; P < 0,001), les 2 effets se maintiennent au-delà de 150 jours.⁴
- Etude « MELODY » chez des **enfants à terme ou prématurés tardifs** (35 SA et +) recevant 50 ou 100 mg de nirsévimab selon leur poids a confirmé ces

résultats.⁵

Depuis d'autres études ont été menées :

- Une analyse incluant les 2350 enfants des 2 études précédentes, a confirmé l'efficacité du nirsévimab avec une diminution des hospitalisations pour IVRI au VRS de 77,3% [IC95 : 50,3-89,7], et de 86% [IC95 : 62,5-94,8] pour les infections les plus sévères. Les consultations médicales pour ce motif ont diminué de 79,5% [IC95 : 65,9-87,7].⁶
- Etude « HARMONIE » en ouvert de phase IIIb (versus aucun anticorps monoclonal) évaluant le nirsévimab dans la prévention des hospitalisations dues au VRS dans 3 pays européens lors de la saison 2022-23, chez plus de 8000 nouveau-nés et nourrissons en bonne santé. Les résultats présentés au congrès de l'European Society for Paediatric Infectious Diseases, en mai 2023 ont montré une forte réduction des hospitalisations pour IVRI à VRS de 83,21 % (IC95 : 67,7-92, p < 0,0001) et des formes sévères de 75 % avec le nirsévimab.⁷

Effets indésirables (EI) rapportés dans les essais cliniques : réactions au point d'injection (induration, œdème et douleur), fièvre et réactions cutanées de type rash, rash maculeux et maculo-papuleux. Ils peuvent **apparaître jusqu'à quelques jours après l'injection** et sont en général d'intensité légère ou modérée et de courte durée.^{1,4-7}

Une enquête de pharmacovigilance est en cours pour surveiller ces EI. Une brochure d'information destinée aux parents est disponible sur le site de l'ANSM.⁸

• **Posologies :** 50 mg pour les nourrissons dont le poids est <5 kg et 100 mg pour un poids ≥5 kg.¹

• **Pas d'interaction médicamenteuse** spécifique signalée

• **Contre-indication :** hypersensibilité à la substance active

• **Durée de protection :** au moins 5 mois

Références consultées du 16 au 30/11/2023:

1. Leca E. VIDAL 14 septembre 2023, <https://www.vidal.fr/actualites/30386-beyfortus-les-donnees-des-essais-d-efficacite-et-de-tolerance-chez-l-enfant.html>
2. ACTHERA. Service d'immunologie, faculté de Pharmacie de Lille : https://acthera.univ-lille.fr/co/Nirsevimab_BEYFORTUSJ_1.html
3. Infovac : <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/fiches/1894-fiche-vrs/file> MAJ juin 2023
4. Griffin MP et al. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in:

N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):698. PMID: 32726528.

5. Hammit LL et al. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):837-846.
6. Simões EAF et al. Lancet Child Adolesc Health 2023; Mar;7(3):180-189.
7. Dépêche APM du 12 mai 2023 : <https://www.apmnews.com/depeche/81545/396186/l-efficacite-du-nirsevimab-pour-reduire-les-hospitalisations-lies-au-vrs-confirme-dans-une-nouvelle-etude>
8. ANSM : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/23/beyfortus-information-parents-230823.pdf>

Inhibiteurs de la Pompe à Protons et infections sévères chez le jeune enfant

Lassalle et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatrics 2023 Oct 1;177(10):1028-1038

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) sont l'un des principaux traitements pour diminuer la sécrétion acide gastrique utilisés dans le reflux gastro-œsophagien (RGO), en particulier chez l'enfant. Depuis 10 ans, une **augmentation croissante de l'utilisation des IPP** est observée au niveau national et international. Chez le nourrisson de 3 à 4 mois, le RGO est un effet couramment rapporté mais généralement non compliqué et disparaît spontanément lors de l'acquisition de la marche. Un traitement par IPP n'est alors pas indiqué dans ce contexte (selon la Haute Autorité de Santé). Seuls 2 IPP ont l'Autorisation de Mise sur le Marché chez l'enfant (oméprazole et ésoméprazole), mais seulement à partir d'1 an.

Plusieurs études récentes ont discuté l'association entre les IPP et l'augmentation du risque d'infections par une action sur le microbiote ou sur le système immunitaire, notamment sur les neutrophiles. Parmi les anti-ulcéreux, seuls les IPP diminuent drastiquement l'acidité gastrique, réduisant les capacités de défense contre les pathogènes ingérés et seraient ainsi les plus à même de provoquer des infections, notamment intestinales. Le risque d'infections respiratoires pourrait être majoré via une micro-aspiration de fluide gastrique enrichi en bactéries.

Les études chez les enfants étant contradictoires, l'équipe d'EPI-PHARE* a mené une étude sur le risque d'infections graves chez les enfants traités par IPP, par site d'infection et par agent pathogène.

Méthode

Cette étude de cohorte a été réalisée à partir du **registre français EPI-MERES** reliant les données des Enfants et de leurs Mères (incluant les données de la grossesse), et construit à partir du **Système National des Données de Santé**.

Les **enfants inclus**, nés entre 2010 et 2018, avaient reçu un **traitement par IPP, antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 ou anti-acides/alginates en ville**. Ces enfants étaient suivis dès leur première administration (date index) jusqu'à leur hospitalisation pour infection grave, leur décès, la perte de suivi, ou jusqu'au 31 décembre

2019. Les enfants étaient exclus de l'étude s'ils n'avaient pas reçus de soins dans l'année précédant la prescription, ou si leur mère n'avait pas reçu de soins dans l'année précédant sa grossesse (afin de mieux connaître leurs comorbidités), ou si les enfants avaient présenté une infection périnatale ou une autre infection sévère avant la date index. Un délai de latence de 30 jours entre la prise d'IPP et l'infection a été appliqué afin de limiter le biais protopathique (biais de causalité inverse -eg. l'infection est à l'origine de reflux impliquant la prise d'IPP).

L'association entre infection grave (entraînant une hospitalisation) et prise d'IPP était estimée par des hazard ratios ajustés (aHR -IC à 95%) avec des modèles de Cox. Ces modèles étaient ajustés en fonction des données sociodémographiques, des caractéristiques de la grossesse, des comorbidités de l'enfant et de l'utilisation des soins de santé.

Résultats

Au total, **1 262 424 enfants ont été suivis dont 606 645 ayant eu des IPP**. L'âge médian à la date de première administration d'IPP était de 88 jours (IQR 44-282j). **L'exposition aux IPP était associée à un risque accru d'infections graves** (aHR 1.34 IC95% 1.32-1.36), et en particulier pour les infections du tractus digestif (aHR, 1.52; IC95%, 1.48-1.55), de la sphère ORL (aHR, 1.47; 95% CI, 1.41-1.52), musculo-squelettiques (aHR, 1.17 ; IC95%, 1.07-1.37), pulmonaires (aHR, 1.22; IC95%, 1.19-1.25), urinaires (aHR, 1.20; 95% CI, 1.15-1.25) et du système nerveux (aHR, 1.31; 95% CI, 1.11- 1.54). Ce risque accru d'infections était observé pour les **infections bactériennes** (aHR, 1.56; IC95%, 1.50-1.63) et **virales** (aHR, 1.30; IC95%, 1.28-1.33).

Ce risque global d'infections sévères était augmenté pour les patients en cours de traitement par IPP (quelle qu'en soit la durée), et pour les patients ayant reçu un traitement par IPP par le passé (dernière dispensation datant de plus de 90 jours). Ce surrisque persistait chez les patients ayant reçu un IPP plus de 12 mois avant.

Discussion - Conclusion

Dans cette étude, l'utilisation des IPP (passée ou en cours) était associée à des risques accrus d'infections graves chez les nourrissons et jeunes enfants. **Les auteurs concluent que les IPP devraient être utilisés uniquement lorsque l'indication est claire et justifiée dans cette population.**

→ A retenir :

L'utilisation des **IPP** chez le jeune enfant est associée à une **augmentation du risque d'infections graves**, qu'elles soient bactériennes ou virales, dans cette étude sur base de données française dans cette étude réalisée sur une base de données française..

Ces infections graves sont des infections du tractus digestif, de la sphère ORL, musculo-squelettiques, pulmonaires, urinaires et du système nerveux.

Pour rappel (cf **Viginews 9**), de nombreux **effets indésirables à long terme** sont rapportés avec les IPP.

Les résultats de cette étude incitent à la prudence lors de la prescription chez le jeune enfant d'IPP dont la balance bénéfice-risque doit être prise en compte.

* Le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, constitué fin 2018 par l'ANSM et la CNAM (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie), réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie pour éclairer les pouvoirs publics dans la prise de décision et répond à la demande croissante d'études basées sur les données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS).

Références bibliographiques

1. Taine M et al. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. Lancet Reg Health Eur. 2021 Jun 7;7:100129.
2. Fisher L et al. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. Clin Drug Investig. 2017 Jul;37(7):587-624.
3. Freedberg DE et al. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715.
4. Levy EI et al. The effects of proton pump inhibitors on the microbiome in young children. Acta Paediatr. 2020 Aug;109(8):1531-1538.
5. HAS - Reflux gastro-œsophagien de l'enfant de moins d'un an : Fiche pertinence - Note de cadrage (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/note_de_cadrage_-_reflux_gastro-oesophagien_de_l'enfant_de_moins_dun_an_-_fiche_pertinence.pdf)
6. HAS - Bon usage des IPP - septembre 2022 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf

Actualités ANSM

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM que nous reproduisons telles quelles dans un souci de transmission/diffusion de l'information délivrée par les agences à la communauté médicale

En cliquant sur le nom du médicament/ classe thérapeutique, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

Nouveaux risques médicamenteux identifiés

→ En cas de rhume, évitez les médicaments vasoconstricteurs par voie orale !

Les médicaments à base de pseudo-éphédrine, dont l'utilisation persiste dans le traitement du rhume malgré les nombreuses campagnes de sensibilisation à destination des professionnels de santé et des patients, exposent au risque d'accidents cardiovasculaires graves (dont infarctus du myocarde et AVC). Parallèlement de nouveaux risques sont décrits, à type de syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS). A ce titre, de nombreux acteurs professionnels s'associent à la recommandation de l'ANSM de **ne pas utiliser les formes orales des médicaments vasoconstricteurs** pour soulager les symptômes du rhume, rhinopharyngite bénigne d'origine virale.

→ Ferrostrane 0,68% sirop (févédétate de sodium) : risque d'erreur médicamenteuse chez les nourrissons de faible poids

La pipette-doseuse fournie dispose de graduations de 0,5 en 0,5ml qui ne permettent pas de prélever avec précision des doses intermédiaires, souvent prescrites chez les nouveau-nés et nourrissons de faible poids. Des risques de surdosage et d'erreur médicamenteuse sont associés à ces situations.

→ Esters éthyliques d'acides Oméga-3 : Risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires

Devant ce risque, plus élevé avec une dose

de 4g/jour, une consultation médicale doit être conseillée à tout patient présentant des signes de fibrillation auriculaire ou atriale, traité par OMACOR® ou générique. La survenue de ces effets doit entraîner l'arrêt définitif du traitement.

Rappel du risque médicamenteux

→ Chimiothérapies à base de 5-FU ou Capécitabine : la recherche d'un déficit en DPD (Dihydropyrimidine déshydrogénase) est obligatoire avant tout début de traitement.

Les Fluoropyrimidines, utilisées seules ou en association pour traiter de nombreux cancers, sont dégradées en métabolite inactif par action d'une enzyme, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Il existe une grande variabilité interindividuelle de l'activité de cette enzyme. Ainsi, un déficit partiel ou total en DPD entraîne un risque d'accumulation du 5-FU ou de la capécitabine, et donc de toxicité sévère voire létale. Depuis 2019, la mesure de l'activité de cette enzyme est obligatoire chez tout patient éligible à une chimiothérapie à base de 5-FU ou capécitabine. Le dosage de l'uracilémie permet d'objectiver cette activité enzymatique et de proposer une posologie adaptée en cas de déficit partiel. Dans ce cas, une surveillance renforcée des éventuels effets indésirables (EI) et un suivi pharmacologique sont recommandés en complément de l'adaptation posologique. En cas de déficit complet, les fluoropyrimidines sont contre-indiquées.

A ce titre, l'ANSM rappelle que **la prescription et la délivrance des fluoropyrimidines sont soumis à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD**. Le prescripteur doit obligatoirement mentionner « résultats uracilémie pris en compte » sur l'ordonnance ; le pharmacien doit obligatoirement vérifier la présence de cette mention lors de la dispensation.

→ Topiramate (EPITOMAX® et génériques) et troubles neurodéveloppementaux : mise en place de mesures en

Europe pour limiter l'utilisation pendant la grossesse - Le topiramate est à présent contre-indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace et chez les femmes enceintes (sauf exception). Les conditions de prescription et de délivrance, déjà mises en œuvre en France et détaillées dans le Viginews d'octobre 2023, restent en vigueur.

→ Médicaments à base de miansérine : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés

- La seule indication de la miansérine est le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Son utilisation dans les troubles du sommeil est non conforme, puisque non-évaluée. Il convient de rappeler que la population âgée de plus de 65 ans est particulièrement exposée aux risques d'EI potentiellement graves, à type d'agranulocytose, d'hépatites, de convulsions et d'apparition de comportements suicidaires. L'effet de somnolence, très fréquemment rencontré, ne doit pas conduire à une prescription dans la prise en charge des insomnies. Le respect de l'indication de l'AMM, des posologies, des mises en garde et des contre-indications est indispensable, en particulier chez les patients de plus de 65 ans.

→ Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : rappel des restrictions d'utilisation

- Des restrictions d'utilisation ont été décidées au niveau européen et communiquées en 2019. Une étude française récente suggère qu'elles ne sont pas suffisamment suivies et exposent les patients à des EI rares, graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles, affectant les systèmes musculosquelettique, nerveux, neuro-psychiatrique et cardiaque. **Ces médicaments ne doivent être prescrits que dans leurs indications validées et après une évaluation minutieuse des bénéfices et**

des risques pour chaque patient. Un dossier complet est disponible sur le site de l'ANSM pour accompagner les professionnels de santé et les patients.

→ **Prise en charge par colchicine de la goutte** : une nouvelle posologie plus faible et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage

La colchicine, médicament à marge thérapeutique étroite, est responsable d'un nombre trop important d'intoxications. Sa toxicité dose-dépendante conduit l'ANSM et les sociétés savantes à valider un nouveau schéma posologique, présenté ci-dessous. Parallèlement, un message d'alerte est apposé sur les boîtes depuis le 1er juillet 2023.

TRAITEMENT DE L'ACCES AIGU DE GOUTTE	
Jour 1	A partir du 2 ^{ème} jour
Initier la colchicine le plus rapidement possible Dose de charge 1 mg Suivie d'une heure plus tard de 0,5mg	0,5 mg 2 à 3 fois par jour*

PROPHYLAXIE DES ACCES AIGUS DE GOUTTE CHEZ LE GOUTTEUX CHRONIQUE NOTAMMENT LORS DE L'INSTAURATION DU TRAITEMENT HYPO-URICEMIAN		
Patients sans insuffisance rénale et/ou hépatique	Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée	En cas d'effet indésirable et d'insuffisance rénale modérée
0,5 à 1mg par jour*	Commencer à 0,5mg par jour	Réduire la posologie à 0,5 mg 1 jour sur 2

*en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

→ **Valproate et dérivés : risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception.**

Pour faire face à ce risque, il est demandé aux patients traités de ne pas réaliser de don de sperme pendant le traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt. De même, il est recommandé à leur partenaire de poursuivre une contraception efficace pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Surveillance

→ **Carbamazépine : Encore trop de grossesses sous carbamazépine : l'ANSM souhaite renforcer l'information pour limiter l'exposition**

Pour rappel, la carbamazépine est un traitement de l'épilepsie, des troubles de l'humeur et de certains types de douleurs (hors douleurs neuropathiques), pour laquelle un risque tératogène a été démontré.

En 2022, 274 cas de grossesses exposés à la carbamazépine ont été dénombrés. Dans le même temps, la littérature scientifique suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés à la carbamazépine in utero. Dans ce contexte, l'ANSM souhaite modifier les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de carbamazépine, pour femmes enceintes et en âge de procréer, et propose de mettre en place une attestation annuelle d'information partagée. D'ici là, l'importance de prendre en compte ces risques lors de toute prescription et dispensation de carbamazépine chez les patientes concernées est rappelée, tant pour les patientes elles-mêmes, que les professionnels de santé (évaluation du bénéfice/risque au regard des alternatives disponibles, test de grossesse et contraception efficace, informations régulières des patientes, respect des indications).

Ruptures et conduites à tenir

→ **Flécaïnide à libération prolongée : conduite à tenir dans un contexte de tension d'approvisionnement.**

L'ANSM diffuse un **protocole de mise à disposition du Flécaïnide LP**, qui restreint son accès à 3 indications (soit environ 1000 patients) : les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholaminergiques, certaines formes de syndrome de QT long congénital, les cardiomyopathies arythmogènes dont la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène.

Pour les autres patients, des solutions de remplacement sont détaillées dans **un tableau**, mis à disposition par l'ANSM.

Arrêt de commercialisation – Risques d'erreurs médicamenteuses

→ **Arrêt de commercialisation de SOLUDACTONE® : recommandation de l'ANSM.** Pour remplacer la SOLUDACTONE®, dont la commercialisation est stoppée par Pfizer en raison de contraintes d'approvisionnement, des commandes d'Aldactone Canrénoate 200mg/10mL, initialement destiné au marché allemand, sont possibles depuis le 1er novembre 2023. Nous attirons votre vigilance sur le fait que le volume et les concentrations de cette spécialité importée sont différents de ceux de la SOLUDACTONE®.

Infos diverses

→ **Vaccins – l'ensemble des vaccins est désormais à prescription médicale obligatoire, à l'exception des vaccins antigrippaux.**

→ **SIMPONI SMARTJECT® 50mg et 100mg : modifications importantes des instructions d'utilisation du stylo pré-rempli** - En raison d'un nombre important de signalements d'événements indésirables en lien avec son administration, l'ANSM détaille de nouvelles instructions d'utilisation du stylo **SIMPONI SMARTJECT®**, à diffuser aux patients, aidants et professionnels concernés.



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier

Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

Dr Emmanuel GACHINIARD, Praticien Hospitalier Contractuel

Dr Perrine ROLET-CHUPIN, Praticien Hospitalier Contractuel



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 Moncoussu, 44 093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Email sécurisé : 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, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

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

*Nous vous souhaitons
de bonnes fêtes de fin d'année*

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient
au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter [@reseau_crpv](https://twitter.com/reseau_crpv) 
Dépôt légal à parution
ISSN : 2608-5585
Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV D'Angers et de Nantes
sans financement externe et sans conflit d'intérêt.