



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°4 OCTOBRE-NOVEMBRE-DECEMBRE 2024

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
A propos d'un cas de diverticulite perforée sous tocilizumab.....	1
INFORMATIONS DISCUTEES AU SEIN DU COMITE SURVEILLANCE ET PHARMACOVIGILANCE - FORMATION RESTREINTE SIGNAL DE L'ANSM.....	3
A propos de 2 erreurs médicamenteuses marquantes impliquant le méthotrexate voie orale (hors oncologie).....	3
A propos de 7 cas d'erreurs médicamenteuses marquantes avec confusion entre sachets dose de kétoconazole 2 % destinés à la voie topique et sachets dose de Gaviscon®.....	4
INFORMATIONS ANSM.....	5
Modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de valproate et dérivés, de carbamazépine et de topiramate.....	5
Actualisation de la liste des « never events » ; focus sur les traitements par fluoropyrimidines et la recherche obligatoire d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase.....	7
Modifications des conditions de délivrance des vasoconstricteurs oraux contenant de la pseudoéphédrine utilisés pour soulager les symptômes du rhume.....	8

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

A propos d'un cas de diverticulite perforée sous tocilizumab

Ce cas concerne un patient de 68 ans, atteint d'une pseudo-polyarthrite rhizomélisque corticodépendante, associée à une artérite à cellules géantes. Devant la recrudescence des douleurs suite à une tentative de diminution des corticoïdes sous méthotrexate hebdomadaire, un traitement par Roactemra® (tocilizumab) est instauré. Environ 3 mois après le début du traitement, alors que le patient constate une efficacité du tocilizumab sur les douleurs et les symptômes permettant une baisse de la posologie quotidienne de corticoïdes, il présente une douleur abdominale sans fièvre. Adressé aux urgences par son médecin traitant, il bénéficie d'un scanner abdominopelvien initialement sans particularité, malgré une CRP augmentée à 100 mg/ml. Devant l'aggravation des douleurs abdominales deux jours plus tard, le scanner est réitéré et met cette fois en évidence une péritonite. Le patient bénéficie d'une intervention chirurgicale, au cours de laquelle une diverticulite colique perforée compliquée d'une péritonite généralisée est constatée. Une colectomie de Hartmann est réalisée, avec mise en place d'une stomie. Les suites opératoires sont simples ; la reprise du tocilizumab est contre-indiquée et une corticothérapie associée à du méthotrexate est reprise.

QUELQUES RAPPELS SUR LE TOCILIZUMAB

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 (IL-6) humaine. Il a une **AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)**, de l'arthrite juvénile idiopathique, de l'artérite à cellules géantes, de la Covid-19 et du syndrome de relargage cytokinique. Il est également utilisé **hors AMM** dans d'autres pathologies inflammatoires, dont la **pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR) corticodépendante**. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents du tocilizumab sont les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, l'hypertension artérielle, les neutropénies et l'élévation des transaminases.

TOCILIZUMAB ET DIVERTICULITE/PERFORATION INTESTINALE

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du tocilizumab, les **diverticulites** sont citées comme un **EI peu fréquent** du médicament. La rubrique Mises en Garde et Précautions d'emploi précise que « des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment avec le tocilizumab chez les patients atteints de PR. Le tocilizumab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexplicé du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet

d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale. »

Les diverticulites et perforations gastro-intestinales sous tocilizumab ont fait l'objet de **plusieurs publications dans la littérature**. La plupart des données disponibles concerne les patients traités **pour une PR** [1-4].

Avant la mise à disposition des biothérapies, les patients atteints de PR présentaient déjà un sur-risque de perforation du tractus gastro-intestinal, favorisées par l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes au long cours; ces médicaments causent principalement des perforations du tractus gastro-intestinal supérieur, mais ils augmentent également le risque de perforation colique [1-2].

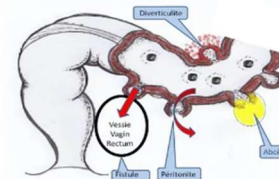
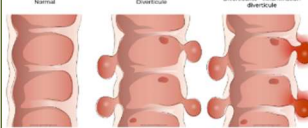
Avec l'avènement des biothérapies, une diminution de ces complications digestives était attendue dans la mesure où ces nouveaux traitements permettaient une diminution de l'utilisation des corticoïdes/AINS. Cependant, des données en faveur d'un lien entre tocilizumab et **perforation intestinale basse** sont apparues dès la phase de développement clinique de la molécule. Une analyse des données de sécurité de 8 essais cliniques et études d'extension retrouvait 26 cas de perforation chez les patients exposés au tocilizumab (incidence de 2.8 cas/1000 patients-années), et aucun cas chez les patients traités par les Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs (DMARDs) conventionnels.

Plusieurs **études pharmacoépidémiologiques** ont confirmé en vie réelle le **sur-risque de perforation intestinale sous tocilizumab** par rapport aux DMARDs (HR 4,5 (IC 95% 2,0 - 10,0)) [2], aux anti-TNFs (HR 2,2 (IC 95% 1,3-3,8) [3]; HR 2,5 (IC 95% 1,31-4,80) [4]) et au rituximab ou à l'abatacept (HR 2,9 ; (IC 95% 1,1-7,8)) [1].

Les données suggèrent en outre que **le risque de perforation intestinale sous tocilizumab est la conséquence du sur-risque de diverticulite** associé à ce médicament. Dans l'étude de Rempenault et al. [1], le risque de diverticulite était multiplié par 3 chez les patients traités par tocilizumab, versus rituximab ou abatacept. En outre, **seul le risque de perforation digestive consécutive à une diverticulite était significativement augmenté sous tocilizumab**, tandis que le risque de perforation liée à d'autres étiologies restait non significatif. Rempenault et al. notaient par ailleurs qu'en comparaison aux diverticulites/perforations survenues sous rituximab ou sous abatacept, **les diverticulites et les perforations digestives sous tocilizumab étaient moins évidentes à diagnostiquer du fait d'une présentation atypique**: 30% d'entre elles se manifestaient par un syndrome occlusif (inhabituel pour ce type de pathologie), avec une fièvre moins marquée voire absente et un syndrome inflammatoire biologique moindre.

Le **délai de survenue** des diverticulites/perforations intestinales sous tocilizumab apparaît **très variable**, allant de quelques jours à plusieurs années après l'introduction du médicament, ne permettant pas d'identifier une période à risque.

La diverticulite est l'inflammation (avec ou sans infection) d'un diverticule. Les signes cliniques associés sont : douleurs de la fosse iliaque gauche, troubles du transit et fièvre, avec défense de la fosse iliaque gauche à la palpation. Le diagnostic repose sur la TDM et l'échographie. Le traitement des diverticulites non compliquées, sans critère de gravité, est symptomatique. La diverticulite peut se compliquer d'un phlegmon de la paroi intestinale, d'abcès, de fistule, de péritonite ou d'une perforation, nécessitant un traitement antibiotique et chirurgical. [source : HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/prise_en_charge_medicale_et_chirurgicale_-_recommandations.pdf]



Dans la **base nationale de pharmacovigilance**, on retrouve le **cas d'une**

patiente traitée par prednisone, hydroxychloroquine et méthotrexate pour une PPR, chez laquelle un traitement par tocilizumab a été instauré. Elle a développé des douleurs abdominales après 6 mois de traitement, traitées par triméthutine. Trois mois plus tard, les douleurs abdominales se sont intensifiées, sans fièvre. Une péritonite diverticulaire a été diagnostiquée, d'évolution favorable après une intervention chirurgicale et une antibiothérapie.

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes impliqués dans la survenue de **diverticulite sous tocilizumab** ne sont **pas complètement élucidés**. Des données *in vitro* suggèrent que l'IL-6 participe au maintien de l'homéostasie des cryptes intestinales ; cette cytokine stimulerait la prolifération des cellules épithéliales intestinales et leur renouvellement en cas de lésion ; l'IL-6 favoriserait par ailleurs la contraction des cellules musculaires coliques. Aussi, Rempenault et al. [1] suggèrent que l'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab pourrait favoriser la survenue de diverticulite via un **effet sur la contraction des cellules musculaires coliques**, mais aussi **promouvoir les complications de la diverticulite via l'altération des mécanismes de réparation de l'épithélium digestif et le masquage des signes classiques de diverticulite** tel que le syndrome inflammatoire. Par ailleurs, en bloquant les récepteurs de l'IL-6, le tocilizumab **inhibe la synthèse des protéines de phase aiguë telles que la CRP**, ce qui explique que les signes et **symptômes d'inflammation ou d'infection peuvent être atténués voire absents**.

Au total, les diverticulites, pouvant se compliquer de perforation intestinale et de péritonite, sont des EI attendus du tocilizumab. Ces EI sont principalement observés chez les patients traités pour une PR, mais leur survenue est possible dans d'autres indications. Il est important de garder à l'esprit que les diverticulites compliquées sous tocilizumab peuvent survenir n'importe quand au cours du traitement et avoir une présentation atypique, avec notamment un syndrome inflammatoire et une fièvre peu marqués voire absents, entraînant un potentiel retard au diagnostic. Il apparaît également important d'informer les patients de ce risque, par exemple lors des séances d'éducation thérapeutique, en leur recommandant de consulter rapidement en cas de douleurs abdominales ou de troubles du transit, et de préciser aux équipes médicales le traitement en cours par tocilizumab. Une vigilance accrue est recommandée en cas d'utilisation du tocilizumab chez les patients présentant des antécédents de diverticulite.

1. Rempenault C et al; French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR-PR, ORA and REGATE registries. Risk of diverticulitis and gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis treated with tocilizumab compared to rituximab or abatacept. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61(3): 953-962.
2. Strangfeld A et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biological or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 504-10.

- Xie F et al. Risk for gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologics: gastrointestinal perforation in RA. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2612–7.
- Barbulescu A et al. Gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs in Sweden: a nationwide cohort study. *RMD Open* 2020; 6: e001201.
- Guiritan AT and Cataluña JG. A Case Report of Bowel Perforation in a Gravid COVID-19 Patient. *Case Rep Med* 2023; 2023: 7737433.

- Dimitriou F et al. Interleukin-6 blockade for prophylaxis and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Eur J Cancer* 2021; 157: 214-224.
- Terribili R et al. Safety and Efficacy of Long-Term Tocilizumab in a Cohort of Patients with Giant Cell Arteritis: An Italian Monocentric Retrospective Study. *Biologics*. 2024; 18: 297-305.

Remerciements : Dr Simon CADIOU, service de rhumatologie, CHU Rennes

INFORMATIONS DISCUTEES AU SEIN DU COMITE SURVEILLANCE ET PHARMACOVIGILANCE - FORMATION RESTREINTE SIGNAL DE L'ANSM

A propos de 2 erreurs médicamenteuses marquantes impliquant le méthotrexate voie orale (hors cancérologie)

Le 1^{er} cas concerne une patiente de 74 ans avec comme principaux antécédents un AVC il y a 20 ans et une polyarthrite rhumatoïde (PR). Elle traitée au long cours par Kardegic® et méthotrexate (MTX) per os 12,5 mg/semaine (Imeth®). La posologie de MTX est modifiée par un rhumatologue qui rédige une ordonnance indiquant : « 15 mg à prendre pendant 2 semaines » puis « 17,5 mg à prendre pendant 2 semaines » sans précision quant à la fréquence de prise du traitement. A la pharmacie, est délivré Imenor® (MTX) avec un nombre de comprimés permettant une prise quotidienne. La patiente aurait alors pris 15mg d'Imenor® par jour pendant 2 semaines, avant de stopper du fait d'une altération de l'état général (perte de 8kg, asthénie, dyspnée progressive et toux). Une semaine plus tard, elle est hospitalisée devant une hémoptysie. Il est alors mis en évidence une pancytopénie. Le Kardegic® est arrêté à son tour. L'évolution est favorable sur le plan biologique et clinique après transfusion de plaquettes, traitement par étamsylate, acide tranexamique, antibiothérapie et filgrastim.

Le 2nd cas est celui d'un homme de 71 ans traité au long cours par Imeth® 12,5 mg par semaine dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire chronique. Il est également atteint d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, d'une cardiopathie stentée avec plusieurs pontages des membres inférieurs et reçoit une statine (Tahor® - atorvastatine) et du Kardegic®. Après une pause dans son traitement le temps du ramadan, il décide de reprendre son MTX, désormais sous le nom d'Imenor® (arrêt de commercialisation d'Imeth®). Il aurait alors repris le MTX à une posologie de 12,5 mg par jour. Trois jours plus tard, apparition d'une mucite avec difficultés à l'alimentation et de lésions desquamantes puis, 8 jours après, d'un épisode fébrile. Il est adressé à l'hôpital par son médecin traitant et sont objectivées une mucite de grade IV avec lésion nécrotique de la lèvre inférieure, une desquamation bilatérale des doigts et une bicytopenie. Le MTX est arrêté et un traitement correcteur mis en place, permettant une évolution favorable. Un arrêt définitif du MTX est décidé devant la rémission en cours du rhumatisme inflammatoire chronique.

Ces 2 erreurs médicamenteuses marquantes (EMM), présentées lors de la réunion du Comité Surveillance et Pharmacovigilance (CSP) Signal de l'ANSM le 15 octobre 2024 [1] ont été l'occasion de faire un nouveau point sur les erreurs récurrentes de prise journalière, au lieu d'hebdomadaire, de MTX.

RAPPEL SUR LE MTX VOIE ORALE

Le MTX par voie orale (Novatrex®, Methotrexate Accord®, Imenor®, Metotab®) est indiqué en France dans **le traitement de la PR active, du psoriasis de l'adulte et le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques**. Dans ces indications, la prise de MTX **par voie orale** s'effectue **une seule fois par semaine** et la posologie s'exprime en **mg/semaine**.

CIRCONSTANCES DE SURVENUE DES 2 CAS D'ERREURS

Dans le 1^{er} cas, l'erreur de prescription a **porté sur le schéma d'administration** du médicament : en effet, la prescription ne spécifiait pas la fréquence d'administration du traitement. Un problème de communication entre la patiente et le médecin s'est surajouté, entraînant un défaut d'interprétation de l'ordonnance bien que la patiente soit habituée à ce traitement. De plus, il y a eu une **erreur lors de la dispensation** du traitement au niveau de la quantité délivrée, renforçant la confusion et entraînant une administration quotidienne du MTX au lieu d'une administration hebdomadaire.

Dans le 2nd cas, l'erreur d'administration a fait suite à une **confusion des noms de médicaments** entre Imenor® et Tahor®, et dans un contexte de switch d'Imeth® par Imenor®, du fait de l'arrêt de commercialisation d'Imeth®.

ERREURS DE RYTHME D'ADMINISTRATION DE MTX – MESURES DEJA MISES EN PLACE

Les **erreurs de rythme d'administration** du MTX sont **récurrentes depuis près de 20 ans**, et **notamment en ville**

alors qu'il s'agit d'événements qui ne devraient jamais arriver (**never events**) [2].

Voici un récapitulatif des mesures de réduction des risques mises en place autour du MTX :

- Le MTX fait l'objet d'une **mise en garde** importante dans le **RCP** concernant sa posologie hebdomadaire (dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration mais aussi dans la rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

- L'**ANSM** a également **communiqué** à plusieurs reprises sur le risque d'erreurs avec les médicaments à base de MTX par voie orale. Ces communications ont fait l'objet de mises à jour récentes (02/08/2022) avec des informations destinées aux patients et aux professionnels de santé ; le **jour fixe de prise du MTX doit ainsi être reporté sur la boîte**.

- Des **recommandations** ont été **émises** visant à éviter les erreurs de prise potentiellement fatales lors de l'utilisation du MTX dans le traitement des maladies inflammatoires (mise à jour le 21/07/2022).

- Des **mesures additionnelles** de réduction du risque ont également été mises en place et validées par l'ANSM puis **diffusées par le(s) laboratoire(s) exploitant(s)** :

--> **Carte patient** : prévenir les erreurs médicamenteuses (EM) en rappelant la prise hebdomadaire du MTX *per os* et préciser les symptômes de surdosage et la conduite à tenir.

--> **Brochure professionnels de santé** : prévenir les EM en rappelant la prise hebdomadaire et en précisant la conduite à tenir par les professionnels de santé (médecins prescripteurs, pharmaciens et infirmiers) devant une prescription de MTX per os en vérifiant la compréhension du patient sur la prise hebdomadaire du MTX.

- Des informations complémentaires sont aussi à disposition avec des **outils disponibles sur le site de l'OMÉDIT** à propos des never events, en particulier sur le MTX oral [3].

- Concernant le **changement de noms de spécialités**, une **lettre d'information** du laboratoire NORDIC PHARMA a été émise à l'attention des professionnels de santé le 05/12/2023 et relayée par l'ANSM le 06/12/2023.

Ces EM de posologie restent **malgré tout récurrentes** et sont **remontées aux CRPV** régulièrement avec des **issues qui peuvent être graves voire fatales**, en dépit de toutes les mises en garde, recommandations et communications qui sont facilement accessibles.

ERREURS DE RYTHME D'ADMINISTRATION DE MTX – QUELQUES CHIFFRES

Une **étude d'impact des mesures de minimisation des risques (MMR) au niveau européen** a été réalisée en 2022 afin d'évaluer la sensibilisation, les connaissances et le comportement des personnes interrogées qui ont prescrit, délivré ou utilisé du MTX une fois par semaine dans les 3 mois précédents [4]. Cette étude a été conduite en France, Grèce, Allemagne, Pologne et Suède. Le **taux de réponse des trois populations ciblées** dans cette enquête était **assez faible** (2,8 % chez les **médecins** soit 151 prescripteurs inclus, 13,3 % chez les **pharmaciens** soit 150 pharmaciens et 9,6% chez les **patients** soit 150 personnes incluses). Les résultats ont montré qu'**aucun des groupes cibles n'a atteint le seuil de succès global fixé à 80% pour l'efficacité des MMR**. Les auteurs recommandent des efforts continus pour améliorer la sensibilisation, les connaissances et les comportements dans ces trois groupes. Il a aussi été constaté que la **mention du jour fixe de prise sur la boîte n'est pas respectée**.

Une **revue des cas d'EM MTX issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)** a trouvé que l'âge moyen des patients impliqués est de 73 ans, soulignant la **vulnérabilité accrue des patients âgés face à ces EM**.

1. [Évènement - Comité scientifique permanent Pharmaco-surveillance et bon usage - Formation restreinte signal - ANSM](#)
2. [Never events - ANSM](#)
3. [Méthotrexate oral - OMÉDIT Bretagne](#)
4. Lysen T et al. Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024; 33(1): e569

A propos de 7 cas d'erreurs médicamenteuses marquantes avec confusion entre sachets dose de kétoconazole 2 % destinés à la voie topique et sachets dose de Gaviscon®

Il s'agit de cas concernant des femmes/hommes dans un ratio 4/3, âgés de 14 à 76 ans. Ces cas sont survenus dans un contexte d'automédication avec prise par erreur par voie orale d'un sachet-dose de kétoconazole 2% gel moussant (différents laboratoires concernés) en lieu et place d'un sachet-dose buvable de Gaviscon® (alginate de sodium/bicarbonate de sodium) (6 cas) ou de Maalox® (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium) (1 cas). Dans 2/7 cas les patients étaient asymptomatiques mais 5 patients ont présenté une douleur/irritation oropharyngée (2 cas), une irritation oropharyngée ainsi que des vomissements (1 cas) ou des céphalées (1 cas), ou encore des vomissements (1 cas). Dans les cas avec effet(s) indésirable(s), l'évolution était favorable (2 cas mentionnent une restriction hydrique de 2 heures).

Ces EMM ont été discutées lors du CSP Signal du 15 octobre 2024 [1].

Au total

La prise de MTX par voie orale s'effectue une seule fois par semaine et la posologie s'exprime en mg/semaine.

Les CRPV et l'ANSM sont régulièrement destinataires de signalements d'erreurs médicamenteuses liées à des prises quotidiennes chez des patients ayant une prescription hebdomadaire de MTX par voie orale. Ces erreurs ont pu avoir des conséquences graves, voire fatales, pour le patient.

Pour éviter tout risque, il est rappelé que le jour de prise doit être mentionné sur l'ordonnance, la boîte et le feuillet patient. Les pharmaciens et personnels soignants doivent être vigilants lors de toute délivrance ou administration de méthotrexate par voie orale.

ERREURS DE RYTHME D'ADMINISTRATION DE MTX – DISCUSSION SUR QUELQUES PROPOSITIONS POUR AGIR SUR CETTE IATROGENIE EVITABLE

Au niveau européen, la **proposition française de mesure de réduction du nombre de comprimés à 4 comprimés par boîte n'a pas été retenue**. L'Europe a indiqué que bien que pensée pour éviter les surdosages, « la réduction du nombre de comprimés à 4 comprimés par boîte n'est pas adaptée aux traitements chroniques nécessitant des ajustements fréquents et pose des risques supplémentaires pour la sécurité des patients ».

Il y a eu une **réflexion sur un message d'alerte sous forme de pop-up dans les logiciels d'aide à la délivrance** utilisés en pharmacie mais plusieurs obstacles ont été identifiés. D'une part, les pharmaciens avaient la possibilité de désactiver cette fonction, ce qui limitait l'impact du rappel. D'autre part, la mise en place d'un tel système ne pouvait être effective que sur une période définie. De plus, certaines structures, comme les maisons de retraite, ne pouvaient pas être incluses dans ce dispositif.

Il a été **proposé** lors du CSP de faire un **nouveau point d'information EM MTX** sur le site de l'ANSM et dans les bulletins de chaque CRPV, ainsi que d'envisager de **favoriser l'administration du MTX par voie sous-cutanée pour les patients âgés** en ambulatoire et en EPHAD.

RAPPEL SUR LES SPECIALITES IMPLIQUEES DANS CES DIFFERENTES ERREURS

Le **gel de kétoconazole 2%** est indiqué dans le traitement de la **dermite séborrhéique** de l'adulte et de l'adolescent (≥ 12 ans), sur **prescription médicale**. Il se présente sous forme de sachet-dose ou « **stick** » de 6 g à utiliser en **application cutanée** sur le cuir chevelu et/ou sur la peau (1 sachet par application, boîtes de 8 sachets).

Le **Gaviscon®** (alginate de sodium + bicarbonate de sodium) suspension buvable en sachet est indiqué dans le **traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien** chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Il s'agit d'un médicament **non listé** qui se présente sous forme de sachet-dose ou « **stick** » de 10 ml à utiliser **per os** (boîte de 24 sachets).



Le **Maalox®** (aluminium hydroxyde + magnésium hydroxyde) suspension buvable en sachet est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans dans les **brûlures d'estomac et remontées acides**. Il s'agit d'un médicament **non listé** qui se présente sous forme de sachet-dose ou « **stick** » de 4,3 ml à utiliser per os (boîte de 20 sachets).

CIRCONSTANCES DES CAS D'EMM

Ces 7 cas rapportent la même problématique de **prise par erreur de kétoconazole sachet-dose par voie orale à la place d'autres sachets unidoses**.

Il s'agit d'une **problématique récurrente** de confusion entre sachets avec **similitude de forme** (« **stick** ») des **conditionnements primaires des deux médicaments dont l'un est à usage cutané**.

INFORMATIONS ANSM

Modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de valproate et dérivés, de carbamazépine et de topiramate

L'ANSM a publié le 13 décembre 2024 un point d'actualité [1] annonçant des modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de valproate (VPA) et dérivés (Dépakine®, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®, Divalcote® et génériques), de carbamazépine (Tégréto® et génériques) et de topiramate (Epitomax® et génériques) à partir du 6 janvier 2025. L'information à destination des patients et des professionnels de santé est également renforcée.

VALPROATE CHEZ LES ADOLESCENTS ET LES HOMMES SUSCEPTIBLES D'AVOIR DES ENFANTS : INFORMATION RENFORCEE ET RESTRICTION DE LA PRESCRIPTION INITIALE AUX NEUROLOGUES, PSYCHIATRES ET PEDIATRES

VPA ET RISQUE DE TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX CHEZ LES ENFANTS APRES EXPOSITION PATERNELLE

Le **VPA et ses dérivés** sont indiqués en France dans le **traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires**. Pour rappel, chez les femmes, le VPA et ses dérivés sont des **tératogènes connus** qui exposent à un **risque élevé de malformations congénitales** (11%) et de **troubles neuro-développementaux (TND)** (jusqu'à 30 à 40%) **en cas d'exposition maternelle au cours de la grossesse**. Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Comme indiqué dans notre lettre d'information n°2 2023 [2], une **évaluation européenne était en cours concernant un risque potentiel de TND chez les enfants dont le père a été traité par VPA dans les mois précédant la conception**.

Le **comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA)** a examiné les **données**

Il est **bien précisé** sur le conditionnement des **sachets de kétoconazole de ne pas avaler** le contenu. **Malgré cela, cette forme de « stick » est associée par les patients à une forme destinée à la voie orale**. Le **problème du déconditionnement des boîtes** a aussi été soulevé, les sachets ainsi mélangés prenant moins de place.



DISCUSSION

Le **retour à l'ancienne forme rectangulaire du sachet de kétoconazole** a été évoqué.

Ce cas est l'occasion de rappeler le risque plus général d'erreur de voie d'administration de



médicaments conditionnés sous la présentation « stick ».

Il a été **proposé** lors du CSP de:

- Se **rapprocher du laboratoire** princeps de kétoconazole afin d'**améliorer la clarté et la lisibilité des informations** sur les sachets.

- **Sensibiliser** au risque d'erreur via la campagne bon usage du médicament de l'ANSM ainsi que via les bulletins de pharmacovigilance des CRPV.

1. [Évènement - Comité scientifique permanent Pharmacovigilance et bon usage - Formation restreinte signal - ANSM](#)

d'une **étude observationnelle rétrospective**, demandée par l'EMA en 2018 et conduite par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les médicaments à base de VPA [3-4]. Cette étude, menée sur **plusieurs registres scandinaves** (Norvège, Suède et Danemark), a **comparé les enfants dont le père était traité par VPA dans les trois mois précédant la conception, aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam**. Les résultats **suggèrent un risque accru de TND avec le VPA (environ 5 %)** par rapport aux deux autres antiépileptiques utilisés en comparaison (environ 3 %) ; aucune différence n'a été observée concernant le risque de malformations congénitales. **Ce risque de TND est potentiel : il n'a pas pu être confirmé en raison des limites de l'étude**, notamment des différences entre les groupes traités et la durée de suivi. **Par ailleurs, l'étude n'a pas permis d'identifier quels types de TND étaient concernés**.

Le PRAC a en outre analysé des données provenant d'autres sources, notamment d'études non cliniques et de la littérature scientifique, et a consulté des patients et des spécialistes.

À l'issue de ses travaux, le **PRAC a recommandé la mise en place de mesures visant à limiter l'exposition au VPA des hommes susceptibles d'avoir des enfants et à informer** les patients et les professionnels de santé sur ce risque.

NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Afin de réduire les risques potentiels de TND liés à l'exposition au VPA d'un enfant à naître dont le père a été traité par ce médicament dans les 3 mois avant la conception, la **prescription initiale** de VPA et dérivés sera réservée aux **neurologues, psychiatres et pédiatres** pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants, **à compter du 6 janvier 2025 et à partir du 30 juin 2025 pour les patients déjà traités.**

Par la suite, le **renouvellement** du traitement pourra être prescrit par **tout médecin.**

Une **attestation d'information partagée** devra être **cosignée chaque année** par le patient et son médecin (neurologue, psychiatre ou pédiatre lors de son initiation ou tout médecin lors des renouvellements). La **présentation** de cette attestation cosignée **conditionnera la dispensation** du médicament en pharmacie.

CARBAMAZEPINE ET GROSSESSE : RENFORCEMENT DE L'INFORMATION DES FEMMES POUR LES SENSIBILISER AUX RISQUES ENCOURUS PAR LES ENFANTS A NAITRE [6]

La **carbamazépine (CBZ)**, qui possède un large spectre d'activité **antiépileptique**, est aussi utilisée dans le traitement des **douleurs neurogènes** et également comme **régulateur de l'humeur.**

La CBZ est un médicament **tératogène.** L'exposition à la CBZ pendant la grossesse est associée à un **risque de malformations majeures** pour l'enfant à naître (multiplié par trois par rapport à des enfants non exposés à un antiépileptique) **et de TND.** Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies du tube neural, une malformation du visage telle qu'une fente labio-palatine, une malformation du crâne, des anomalies du cœur, des hypospadias et des anomalies au niveau des doigts. **La fréquence et le type de TND ne sont pas établis à ce jour.**

En raison de ces risques, il est **fortement recommandé de ne pas utiliser cette molécule au cours de la grossesse.** Néanmoins, la CBZ continue d'être utilisée chez des femmes enceintes.

TOPIRAMATE (EPITOMAX® ET GENERIQUES) : EVOLUTION DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE POUR AMELIORER L'ACCES AUX SOINS DES FEMMES SOUFFRANT DE MIGRAINE [7]

Le **topiramate** est indiqué dans le **traitement de l'épilepsie et la prévention de la migraine.**

En **2022**, les conditions de prescription et de délivrance de **ces médicaments ont été renforcées en** restreignant l'initiation de topiramate chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge d'avoir des enfants et les femmes enceintes, à une prescription annuelle par un **neurologue ou un pédiatre.**

Ce renforcement faisait suite à l'identification, en plus du **risque malformatif** déjà connu, d'un **risque de TND deux à trois fois plus élevé** chez les enfants exposés à ce médicament pendant la grossesse de leur mère, que chez les enfants du groupe de comparaison. L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer un risque de survenue de troubles du spectre autistique jusqu'à 6 %, un risque de survenue d'une déficience intellectuelle jusqu'à 8 %,

Par ailleurs, **pour les filles, adolescentes et femmes** susceptibles d'avoir des enfants et traitées par VPA, le formulaire d'accord de soins cosigné avec le médecin spécialiste sera remplacé par une **attestation annuelle d'information partagée.** Pour les patientes en cours de traitement, le formulaire d'accord de soins datant de moins d'un an restera valable jusqu'au terme de son année de validité [1, 5].

Afin de limiter plus encore l'exposition à la CBZ des enfants à naître, **l'ANSM renforce l'information** des filles, adolescentes et des femmes susceptibles d'avoir des enfants. Une **attestation d'information partagée** devra désormais être **signée chaque année** par la patiente et le prescripteur et être **présentée obligatoirement au pharmacien**, en complément de l'ordonnance, lors de la dispensation de CBZ. La mise en place de l'attestation d'information partagée vise à s'assurer que la patiente a bien été informée des risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse et qu'elle a bien compris la conduite à tenir afin de réduire ces risques.

Ce renforcement des conditions de prescription et délivrance entrera en application à **partir du 6 janvier 2025 pour les initiations de traitement, et à partir du 30 juin 2025 pour les patientes en cours de traitement.**

un risque de survenue de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Les médecins spécialistes de la prise en charge de la migraine non neurologues ne pouvaient dès lors plus prescrire ce traitement à leurs patientes souffrant de migraine.

Afin d'améliorer l'accès aux soins, **l'ANSM élargit, à compter du 6 janvier 2025, la prescription initiale annuelle de topiramate aux médecins compétents « douleur »** (à savoir un professionnel de santé titulaire d'un diplôme d'études spécialisées complémentaires, d'une formation spécifique transversale ou d'une validation des acquis de l'expérience). Par ailleurs, à compter du 6 janvier 2025, le formulaire d'accord de soins est remplacé par une **attestation d'information partagée.** Les patientes en cours de traitement pourront toutefois utiliser leur formulaire d'accord de soins actuel jusqu'au terme de son année de validité.

L'ANSM rappelle aussi que chez les femmes enceintes ou les patientes susceptibles d'avoir des enfants et n'utilisant pas une méthode de contraception hautement efficace, le topiramate :

- Est contre-indiqué dans le traitement préventif de la migraine.
- Est contre-indiqué dans le traitement de l'épilepsie, sauf nécessité absolue (inefficacité ou intolérance aux autres traitements).

1. [Actualité - Valproate et dérivés, carbamazépine et topiramate : les conditions de prescription et de délivrance évoluent - ANSM](#)

2. <https://www.rfrcpv.fr/wp-content/uploads/2023/07/lettre-dinfo-des-CRPV-n2-avril-mai-juin-2023.pdf>

3. [Actualité - Retour d'information sur le PRAC de janvier 2024 \(8 – 11 janvier\) - ANSM](#)

4. [Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

5. [Actualité - Valproate et risques pour l'enfant à naître : les conditions de prescription et de délivrance évoluent pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants - ANSM](#)

6. [Actualité - Carbamazépine et grossesse : renforcement de l'information des femmes pour les sensibiliser aux risques encourus par les enfants à naître - ANSM](#)

7. [Actualité - Topiramate \(Epitomax et génériques\) : évolution des conditions de prescription et de délivrance pour améliorer l'accès aux soins des femmes souffrant de migraine - ANSM](#)

Actualisation de la liste des « never events » ; focus sur les traitements par fluoropyrimidines et la recherche obligatoire d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase

Les « never events » sont des incidents graves généralement liés à des erreurs humaines et/ou pratiques, qui ne devraient jamais se produire. Ils concernent souvent des médicaments à marge thérapeutique étroite (pour lesquels la différence entre la dose efficace et la dose toxique ou inefficace est minime). Ces événements sont le plus souvent évitables et font l'objet de recommandations spécifiques à destination des professionnels de santé afin de mettre en place des mesures de prévention adéquates.

LISTE DES « NEVER EVENTS »

La liste des never events a été actualisée le 31/05/2024 avec une communication de l'ANSM le 05/06/2024 [1].



La liste, anciennement constituée de 12 incidents, s'est allongée de 4 nouveaux items [1, 2] :

- **surdosage en lidocaïne par voie intraveineuse**, notamment lié à la confusion entre concentration et quantité totale de lidocaïne ;
- **erreur d'utilisation de la colchicine** avec non-respect des schémas posologiques et/ou des contre-indications, notamment en cas d'interactions médicamenteuses et d'insuffisance rénale ou hépatique ;
- **erreur d'utilisation de la méthadone** avec non prise en compte des contre-indications, des interactions médicamenteuses et surdosages (notamment pendant la période d'initiation du traitement, de l'augmentation de dose ou de la reprise du traitement après une période d'arrêt) ;
- **mauvais usage de fluoropyrimidine (5-FU)** avec administration en l'absence de recherche de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD), cette recherche étant obligatoire.

TRAITEMENTS PAR FLUOROPYRIMIDINES ET RECHERCHE OBLIGATOIRE D'UN DEFICIT EN DPD

Le 05/11/2024, l'ANSM a publié sur son site, un point de situation sur les **traitements par fluoropyrimidines** et la **recherche obligatoire d'un déficit en DPD** [3].

Pour rappel, le traitement par une fluoropyrimidine est **strictement contre-indiqué en cas de déficit complet en DPD**. Chez des patients avec un **déficit partiel** en DPD, les effets

indésirables (EI) **associés à ce déficit enzymatique** peuvent aussi **engager leur pronostic vital**. C'est pourquoi, à la mise en place du traitement, il est recommandé que les patients avec un déficit partiel bénéficient d'une surveillance renforcée pour détecter d'éventuels EI et d'un suivi thérapeutique pharmacologique, en plus d'une posologie adaptée [4].

Le rôle du dépistage dans la prévention des EI toxiques est **confirmé** une nouvelle fois **par les données de pharmacovigilance**. En effet, l'ANSM a publié le dernier rapport de l'enquête de pharmacovigilance (données 2023) dont l'objectif est de surveiller si des « cas évitables » d'EI conduisant au décès ou à la mise en jeu du pronostic vital sont rapportés en France suite à un traitement par 5-FU ou capécitabine.

Les conclusions de ce nouveau rapport sont rassurantes, comme celles du précédent qui portait sur la période 2020-2022. En effet, sur l'année 2023, aucun « cas évitable » de décès ou de mise en jeu du pronostic vital en lien avec un déficit en DPD n'a été rapporté.

ÉVALUATION DE LA PRATIQUE DU DEPISTAGE D'UN DEFICIT EN DPD A L'HOPITAL

Le communiqué de l'ANSM rappelle que plusieurs études suggèrent une mise en œuvre insuffisante des conditions de prescription et de délivrance, puisque que le résultat du test d'uracilémie n'est pas toujours disponible avant la première dose de traitement.

Ainsi, à la demande de la direction générale de la santé (DGS) et de la direction générale de l'offre de soins (DGOS), les **OMÉDIT** (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) ont **initié un état des lieux des pratiques de dosages d'uracilémie chez les patients traités par une fluoropyrimidine, en lien avec les établissements de santé**.

Les résultats, **attendus au premier semestre 2025**, permettront d'avoir une vision globale plus précise de la situation et d'envisager, si nécessaire, des actions pour améliorer le bon usage des fluoropyrimidines et donc la sécurité des patients. La faisabilité d'une évaluation comparable pour les traitements délivrés en pharmacie de ville est à l'étude.

LE PHENOTYPAGE DU DPD PAR LA MESURE DU TAUX D'URACILEMIE DOIT ETRE INTERPRETE AVEC PRUDENCE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE INSUFFISANCE RENALE MODEREE OU SEVERE

L'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'uracilémie, ce qui peut induire un diagnostic erroné de déficit en DPD. Par conséquent, en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, le résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie doit être interprété avec prudence afin d'éviter toute perte de chance liée à un sous-dosage en 5-FU ou autre fluoropyrimidine.

Une lettre a été envoyée par l'ANSM aux professionnels de santé concernés pour les sensibiliser à ce risque chez les patients éligibles à un traitement par 5-FU.

Par ailleurs, une réflexion sur la mise à jour des recommandations nationales est engagée, en collaboration avec la HAS et l'INCa.

1. [Never events - ANSM](#)
2. [Never Events : événements qui ne devraient jamais arriver - OMEDIT PdL](#)
3. [Actualité - Point de situation sur les traitements par fluoropyrimidines et la recherche obligatoire d'un déficit en DPD - ANSM](#)

4. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2018/10/lettre-dinfo-des-CRPV-n1-janvier-fevrier-mars-2019.pdf>
5. Royer B et al. Impact of renal impairment on dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping. ESMO Open 2023; 8(3): 101577.

En complément, le CRPV de Rennes a sollicité l'avis du laboratoire de pharmacologie biologique du CHU de Rennes :

-En pratique en présence d'une uracilémie élevée, le commentaire suivant est ajouté pour alerter les prescripteurs sur les possibles facteurs de confusion d'une uracilémie élevée : « NB: L'insuffisance rénale, l'hyperuricémie, ou le syndrome de lyse peuvent aussi contribuer à une augmentation de l'uracilémie sans lien direct avec l'activité enzymatique. Un prélèvement de contrôle est conseillé à distance de ces événements dans la mesure du possible. » [5]

-Quand l'insuffisance rénale est chronique, le conseil est plutôt de baisser la dose à la cure 1 (C1) par précaution en cas d'uracilémie > 16 ng/mL et de remonter la dose à la C2 si le patient n'a pas présenté de toxicité importante à l'issue de la C1. Le dosage systématique de 5-FU est conseillé dans ces situations [5].

Remerciements : Dr Camille TRON, laboratoire de pharmacologie biologique, CHU Rennes

Modifications des conditions de délivrance des vasoconstricteurs oraux contenant de la pseudoéphédrine utilisés pour soulager les symptômes du rhume

Les conditions de délivrance des vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine, utilisés pour soulager les symptômes du rhume, changent : à partir du 11 décembre 2024, la présentation d'une ordonnance sera obligatoire pour se procurer ces médicaments en pharmacie [1].

Cette mesure, au vu des éléments disponibles avec une balance bénéfiques/risques défavorable pour ces médicaments, était réclamée depuis plus de 20 ans par les experts du réseau français de pharmacovigilance [2].

1. [Actualité - Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine - ANSM](#)
2. [Médicaments pour le rhume, désormais sur prescription obligatoire : une décision au bénéfice des patients - RFCRPV](#)

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES CEDEX 9
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU de Brest - Hôpital du Morvan
2 avenue Foch
29609 BREST Cedex
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Camille ANDRE, Eric BELLISSANT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Joséphine LEVIVIER, Charlotte MONDESIR, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal décembre 2024.

Suivez-nous sur X !
@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : [RFCRPV](#)