

*L'EPSM et le CRPV de Caen
présentent*



Quoi de Neuf en 2017?

Rédacteurs

Dr Christophe ROBERGE	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Sophie FEDRIZZI	Pharmacien	Centre Régional de Pharmacovigilance Caen
Dr Mathieu COLOMBE	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Valérie AUCLAIR	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Dr Cécile GABRIEL-BORDENAVE	Pharmacien	E.P.S.M. Caen
Lucille DANOS	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Léa DE NEEF	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Lucie HUYNH	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Alexis LANDRY	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Léa MACHUELLE	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Cyril MAGNAN	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen
Pauline NARDONE	Interne en pharmacie	E.P.S.M. Caen

Elaboré pour la commission du médicament de l'E.P.S.M. de Caen et présenté dans le cadre des formations de l'UTIP Normandie

*Quoi de Neuf est un ouvrage de synthèse sur l'actualité thérapeutique de l'année écoulée
réalisé annuellement depuis 1987
à l'initiative de Josiane STARACE, Pharmacien Praticien Hospitalier.*

*Nous remercions Clara DANOS pour la couverture
Nous remercions le service de reprographie de l'EPSM Caen.*

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec ce document

*Malgré le soin extrêmement attentif apporté à l'analyse des informations scientifiques et à la relecture de cet ouvrage, une erreur ou une coquille ont pu s'y glisser. Selon l'usage, nous déclinons toute responsabilité et remercions par avance les lecteurs de bien vouloir nous signaler une éventuelle erreur à l'adresse mail suivante :
mathieu.colombe@epsm-caen.fr*

SOMMAIRE

<i>Nouvelles substances actives</i>	1
Allergologie.....	1
Cancérologie	1
Cardiologie.....	4
Endocrinologie / Métabolisme.....	4
Gastro-Entérologie	5
Infectiologie	5
Maladies rares	6
Neurologie	8
Pneumologie.....	9
Rhumatologie	11
<i>Sortie de réserve hospitalière</i>	13
<i>Changements d'indications et de posologies</i>	14
Restrictions d'indications	14
Extensions d'indications	15
Modifications des conditions de prescription et de délivrance	23
MODIFICATION POSOLOGIQUE OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION	25
Rappels de bonne pratique.....	25
<i>PHARMACOVIGILANCE</i>	28
Effets immunoallergiques et cutanés	28
Effets cardiovasculaires	29
Effets infectieux	30
Effets digestifs.....	32
Effets gynécologiques, fertilité et grossesse	32
Effets hématologiques et sur l'hémostase	34
Effets hépatiques	35
Interactions.....	35
Effets métaboliques	35
Effets neurologiques.....	36
Effets oculaires.....	36
Effets ostéomusculaires.....	36
Effets psychiques.....	36
Effets pulmonaires et respiratoires	38
Effets rénaux.....	39
Tumeurs/cancers	39
Mésusages, erreurs	39
Divers	41
<i>Index</i>	43
<i>SOURCES DOCUMENTAIRES</i>	47
<i>ABRÉVIATIONS STANDARDISÉES</i>	48

NOUVELLES SUBSTANCES ACTIVES

ALLERGOLOGIE

• ACARIZAX LYOPHILISAT ORAL

Lab. Alk-Abello

En ville et à l'hôpital – Remb. 15 %

Extrait allergénique standardisé de *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*.

Indiqué chez les adultes présentant :

- une **rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens** insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques ;
- et/ou un **asthme allergique aux acariens** insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens.

La mise sous traitement est fondée sur un diagnostic réunissant une histoire évocatrice de la maladie et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et /ou présence d'IgE spécifiques). Non indiqué chez le sujet de plus de 65 ans.

Posologie : un lyophilisat oral / jour par voie sublinguale. La durée d'immunothérapie allergénique recommandée est d'environ 3 ans.

ASMR V (aucune) dans la rhinite allergique aux acariens ou dans l'asthme allergique aux acariens.

[HAS]

CANCÉROLOGIE

• AKYNZEO 300 MG / 0,5 MG GELULE

Netupitant / palonosetron

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Vifor Pharma

Médicament d'exception

Association à dose fixe de deux antiémétiques :

- le palonosétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine,
- le nétupitant, un nouvel antagoniste des récepteurs NK1.

Indiqué chez l'adulte dans :

- **la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine ;**
- **la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.**

Posologie : une gélule administrée environ une heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie.

EI principaux : céphalées , constipation, fatigue, allongement du QT,

IAM : Réduire la dose de dexaméthasone de 50 %. Précautions en cas d'association à des médicaments métabolisés par le CYP 3A4 tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus ou l'évérolimus.

SMR insuffisant dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses **modérément émétisantes**. (non évalué dans cette indication)

ASMR V (aucune) dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine compte tenu de la démonstration de non-infériorité à l'association des antiémétiques granisetron + aprepitant + dexaméthasone.

[HAS]

- **CABOMETYX 20, 40 ET 60 MG CP**

Cabozantinib

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Ipsen Pharma

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de récepteurs à tyrosine kinase impliqué dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. Indiqué en 2^{ème} ligne dans le traitement des adultes atteints d'un **carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée sur les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) : sunitinib (SUTENT) ou pazotinib (VOTRIENT).**

Posologie : 60 mg /j en 1 prise. Réduction de dose possible en cas d'EI à 40 mg /j ou 20 mg /j.

EI principaux : diarrhées, fatigue, nausée, syndrome main pied, perte d'appétit, hypertension, stomatite, hypothyroïdie, augmentation des transaminases, thromboses vasculaires, hémorragies, fistules, allongement du QT...

Tératogène chez l'animal. Associer une contraception chez les femmes traitées et les femmes partenaires d'hommes traités. Les hommes traités doivent utiliser un préservatif jusqu'au moins 4 mois après l'arrêt du médicament.

IAM : métabolisé par le CYP 3A4. Attention à la majoration des EI en association aux inhibiteurs puissants.

ASMR III (modéré) compte tenu de la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus (AFINITOR) en termes de survie sans progression et de survie globale (au même titre que nivolumab OPDIVO) compte tenu de la démonstration de la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale et malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier la qualité de vie.

[HAS][RCP][P sept 2015]

- **IBRANCE 75, 100 ET 125 MG GELULES**

Palbociclib

Liste I

A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Pfizer

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur réversible des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6 susceptible de réduire la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

Indiqué chez la femme présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance HER-2.

- **en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;**
- **en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.**

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH.

Posologie : 125 mg une fois /j au cours d'un repas pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement, constituant un cycle complet de 28 jours.

EI principaux : infections, neutropénie, leucopénie, anémie, fatigue, stomatite, diarrhée

IAM : inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4.

ASMR IV (mineure) par rapport au letrozole ou au fulvestrant dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées compte tenu des données disponibles principalement issues de deux études de phase III démontrant un gain en terme de survie sans progression de l'ajout du palbociclib au letrozole (+10,3 mois) ou au fulvestrant chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie (+ 5,4 mois), mais de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour dans ces deux mêmes études.

[HAS]

• **NINLARO 2,3 – 3 ET 4 MG GELULES**

Ixazomib Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %
Lab. Takeda Prescription réservée aux oncologues et
hématologues – Médicament orphelin

Inhibiteur du protéasome (comme le bortezomib VELCADE). Se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S.

Indiqué **en association avec le lenalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.**

Posologie : dose initiale de 4 mg par voie orale une fois par semaine à J1, J8 et J15 d'un cycle de 28 jours, en association au lenalidomide une fois par jour de J1 à J21 et la dexaméthasone à J1, J8, J15 et J22.

Une dose omise ne doit pas être prise dans les 72 heures précédant la prochaine dose prévue.

EI principaux : infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie, thrombocytopénie, neuropathies périphériques, diarrhées, nausées, éruption cutanée, douleurs dorsales et œdème périphérique.

ASMR V (aucune) par rapport à l'association lenalidomide et dexaméthasone, compte tenu :

- d'une différence en terme de survie sans progression en faveur de ixazomib observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture,
- d'une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs,
- du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole).

[HAS]

• **VENCLYXTO 10, 50 ET 100 MG CP**

Venetoclax Liste I A l'hôpital, rétrocédable
Lab. AbbVie Prescription réservée hématologues – Médicament
orphelin

Inhibiteur de BCL-2 (protéine anti-apoptotique qui est fréquemment surexprimée dans les leucémies lymphoïdes chroniques). L'inhibition de BCL-2 entraîne le relargage de protéines pro-apoptotiques et déclenche l'apoptose des cellules malignes.

Indiqué **en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib IMBRUVICA)
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B

Posologie : La dose initiale est de 20 mg une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne recommandée de 400 mg (risque de lyse tumorale en début de traitement).

EI principaux : neutropénie, anémie, nausée, vomissement, constipation, diarrhée, fatigue, infection des voies respiratoires supérieures, syndrome de lyse tumorale.

IAM : métabolisé par CYP 3A4

ASMR V (aucune) compte tenu des pourcentages de réponse globale élevés issus d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 64 patients, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique non négligeable et du risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients et du besoin médical important dans les situations d'échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

[HAS]

CARDIOLOGIE

- **LIXIANA 15, 30 ET 60 MG CP**

Edoxaban

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Daiichi Sankyo

Non commercialisé au 12/02/2018

Anticoagulant oral d'action direct (AOD) de la classe des inhibiteurs directs réversibles du facteur X_a, comme l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO).

Indiqué en 2^{ème} intention dans le **traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) en relais d'une anticoagulation par voie parentérale d'au moins 5 jours, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP** chez l'adulte dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés

Egalement indiqué dans la **prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)**.

Posologie : 60 mg /j en 1 prise. Réduction à 30 mg /j si facteurs de risque (Cl_{créat} < 50 ml / min évaluée selon la formule de Cockcroft-Gault, poids ≤ 60 kg et/ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp).

Le dosage à 15 mg est réservé au relais d'un traitement d'edoxaban par AVK chez les patients traités par une dose réduite de 30 mg d'edoxaban.

EI principaux : saignements (hémorragie des tissus mous sous cutanés, hémorragies digestives, épistaxis, hémorragie vaginale), hépatotoxicité imposant une surveillance des transaminases

IAM : inhibiteurs de la P-gp

ASMR V (absence) par rapport aux AVK ou aux autres AOD dans les 2 indications

[HAS][P juil 2016]

ENDOCRINOLOGIE / MÉTABOLISME

- **FIASP 100 U / ML SOL INJ SC FLACON ET STYLO PREREMPLI**

Insuline asparte

Liste II

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

lab. Novo Nordisk

Analogue de l'insuline d'action rapide, l'insuline asparte, indiquée dans le **traitement du diabète de l'adulte**. Par rapport à NOVORAPID, il diffère par son indication limitée à l'adulte et par l'ajout de 2 excipients, le nicotinamide, lui conférant un délai d'action plus rapide et l'arginine pour stabiliser la formulation.

Posologie : insuline prandiale à administrer par voie SC dans les 2 minutes qui précèdent le début du repas, et éventuellement jusqu'à 20 minutes après le début du repas.

EI principaux : idem aux autres insulines

Cons. : 4°C

ASMR V (aucune) compte tenu des données d'efficacité disponibles montrant la non infériorité par rapport à l'insuline asparte (NOVORAPID) dans une étude réalisée dans le diabète de type 1 et une étude dans le diabète de type 2.

[HAS][VN jan 2018]

GASTRO-ENTÉROLOGIE

- **MOVENTIG 12,5 ET 25 MG CP**

Naloxegol

Liste I A l'hôpital et en ville – Remb. 15%

Lab. Kyowa Kirin Pharma

Dérivé pegylé de la naloxone, un antagoniste des récepteurs mu aux opioïdes.

Traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs.

Posologie : 25 mg une fois /j, au moins 30 min avant ou 2 heures après le premier repas de la journée. Lors de l'instauration du traitement, il est recommandé d'arrêter tous les traitements laxatifs d'entretien en cours jusqu'à l'obtention de l'effet clinique.

EI principaux : douleurs abdominales, diarrhées, flatulences, nausées.

IAM : inhibiteurs puissants du CYP 3A4

ASMR V (aucune) dans la prise en charge des patients adultes atteints de constipation induite par les opioïdes.

[P mai][VN mai][HAS]

INFECTIOLOGIE

- **DELPRIM 300 MG CP**

Trimethoprim

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. DB Pharma

Antibiotique de la famille des diaminopyrimidines

Traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte et de l'adolescente.

Intérêt particulier en cas d'infection documentée à E.coli producteur de bêta-lactamase en alternative à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole et aux fluoroquinolones à envisager :

- en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ;
- ou de récurrence précoce dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement.

Il n'est pas recommandé en traitement probabiliste.

Posologie : 300 mg /j en une prise quotidienne pendant 3 jours consécutifs. Le conditionnement est adapté (boîtes de 3 comprimés).

EI principaux : leucopénie, anémie mégalo-blastique, neutropénie, réactions de photosensibilité, hyperkaliémie, nausées, vomissements, gastralgie.

IAM : méthotrexate, repaglinide.

ASMR V (aucune) dans le traitement des cystites aiguës non compliquées.

[HAS][VN mai]

- **EPCLUSA 400 MG / 100 MG CP**

Sofosbuvir / velpatasvir

Liste I A l'hôpital, rétro-cédable

Lab. Gilead Sciences

Prescription hospitalière réservée hépatologues, gastro-entérologues, internistes ou infectiologues

Association fixe de deux antiviraux d'action directe, ayant une activité pan-génotypique (actif sur tous les génotypes du VHC) disposant d'une AMM chez tous les patients infectés par le VHC quels que soient le génotype et le stade de fibrose.

- sofosbuvir : analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B.
- velpatasvir : inhibiteur de la polymérase NS5A.

Indiqué dans le **traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes.**

La durée de traitement est de **12 semaines chez tous les patients**, sans adjonction de ribavirine (excepté chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée ; les patients ayant une maladie hépatique décompensée ; les patients en échec d'un précédent traitement à base d'un inhibiteur de la NS5A qui nécessitent par ailleurs une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines).

Posologie : 1 cp /j, à prendre avec ou sans nourriture

EI principaux : troubles digestifs, asthénie, maux de tête, vertiges, anémie, dyspnée, toux

ASMR IV (mineure) au même titre que les autres antiviraux d'action directe disponibles (HARVONI, DAKLINZA, OLYSIO, VIEKIRAX, EXVIERA) compte tenu de la démonstration d'une efficacité supérieure à celle de l'association sofosbuvir + ribavirine (comparateur de référence pour le génotype 2, mais non optimal pour le génotype 3), de son profil satisfaisant de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse, mais de l'absence de comparaison aux autres associations à base de sofosbuvir + inhibiteur de la NS5A disponibles, telle que l'association fixe sofosbuvir / ledipasvir (HARVONI) qui permet parfois une durée de traitement plus courte (8 semaines chez les patients naïfs sans cirrhose et infectés par un VHC de génotype 1 et 4 avec charge virale faible) ou l'association sofosbuvir + daclatasvir (comparateur de référence pour le génotype 3).

[HAS]

- **XYDALBA 500 MG PDRE PERF IV**

Dalbavancine

Liste I A l'hôpital

Lab. Correvio

Antibiotique de la classe des glycopeptides (dérivé semi-synthétique de la téicoplanine), bactéricide sur les bactéries Gram + (y compris le *S. aureus* résistant à la méticilline).

Indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

Posologie : **1500 mg** en perfusion unique de 30 min ou **1000 mg** à J0 puis **500 mg** une semaine après.

Aucune adaptation chez le patient insuffisant rénal chronique dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min et qui n'est pas traité par hémodialyse régulière : une seule perfusion de 1000 mg (ou une perfusion de 750 mg puis 375 mg une semaine plus tard).

EI principaux : ototoxicité (effet de classe), céphalées, nausées, diarrhées, troubles hématologiques (anémie, thrombocytose, éosinophilie, ...), infections (fongique, colite associée à *Clostridium difficile*)

IAM : Non métabolisée par les CYP.

ASMR V (absence) par rapport à la vancomycine en dépit de la simplification du schéma d'administration, compte tenu de son profil d'activité in vitro, d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine et de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique et de la tolérance dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.

[HAS]

MALADIES RARES

- **KANUMA 2 MG / ML SOL PERF IV**

Sebelipase alfa

Liste I A l'hôpital

Lab. Alexion Pharma

Médicament orphelin

La sebelipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (rhLAL). Elle catalyse l'hydrolyse lysosomale des esters de cholestérol et des triglycérides ce qui entraîne des réductions du contenu hépatique en graisse et transaminases, ce qui conduit à des réductions du cholestérol lipoprotéines de basse densité (LDL), du cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (HDL) et des triglycérides, ainsi qu'à des augmentations du HDL-cholestérol. Une réduction du substrat dans l'intestin entraîne une amélioration de la croissance.

Indiqué dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale

Posologie :

- *Nourrissons (âgés de < 6 mois) :* dose initiale de 1 mg / kg par voie IV une fois par semaine. Augmentation possible à 3 mg / kg une fois par semaine en fonction de la réponse clinique.
- *Enfants et adultes :* dose initiale chez les enfants et adultes ne présentant pas un déficit en LAL en progression rapide avant l'âge de 6 mois de 1 mg / kg par voie IV une fois toutes les 2 semaines.

EI principaux : gêne thoracique, dyspnée, rash généralisé avec démangeaisons, hyperhémie, œdème palpébral léger, rhinorrhée, détresse respiratoire sévère, tachycardie, tachypnée et urticaire.

Cons. : 4°C, à l'abri de la lumière.

ASMR III (modérée) dans le traitement des patients ayant un déficit en sébélipase alfa, d'évolution rapide ayant débuté chez le nourrisson compte tenu de la gravité du déficit en LAL lorsque il est évolutif et débute chez le nourrisson, du besoin médical très partiellement couvert par la greffe (de cellules souches dans les formes précoces rapidement évolutive et hépatique dans les formes tardives) et des données disponibles portant sur la survie et la qualité de vie dans les formes évolutives débutant chez le nourrisson.

ASMR V (aucune) dans le traitement des patients ayant un déficit en sébélipase alfa, ayant débuté chez l'enfant, à partir de 2 ans, ou chez l'adulte.

[HAS]

- **STRENSIQ 40 ET 100 MG / ML SOL INJ SC**

Asfotase alfa

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Alexion Pharma

Prescription hospitalière

Médicament orphelin

Premier médicament indiqué dans le **traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie** dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. Il s'agit d'une maladie héréditaire très souvent mortelle quand les signes cliniques apparaissent avant l'âge de 6 mois. Elle se manifeste cliniquement par des troubles de la formation osseuse avec fractures, troubles de croissance et de la marche.

L'utilisation doit être réservée aux HPP diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles (filière OSCAR) et uniquement aux formes périnatales/infantiles et aux formes juvéniles symptomatiques et présentant des critères d'évolutivité. Le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance.

Posologie :

- 2 mg / kg par voie SC 3 fois/semaine ou,
- 1 mg / kg par voie SC 6 fois/semaine.

Le volume maximal de solution par injection ne doit pas excéder 1 ml. Les patients peuvent s'auto-injecter le médicament après avoir été correctement formés aux procédures d'administration.

EI principaux : érythème, coloration anormale, douleur, et prurit au site d'injection, troubles oculaires.

Cons. : 4°C

ASMR II (importante) dans le traitement enzymatique substitutif au long cours des patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie, compte tenu de l'efficacité démontrée uniquement en termes de normalisation d'un score radiologique (RGI-C), des incertitudes quant à l'évolutivité de l'HPP qui peut être fluctuante, particulièrement dans les formes juvéniles, du faible nombre de patients atteints d'HPP de forme juvénile et ayant été inclus dans les études cliniques (n=20), des incertitudes sur le développement d'anticorps à long terme et leur conséquence sur l'efficacité du traitement, ainsi que du risque potentiel de calcifications extra squelettiques.

[P juin][HAS]

• **PENTHROX LIQUIDE INHAL FL 3 ML + INHAL**

Methoxyflurane

Liste I A l'hôpital - Réserve usage professionnel

Lab. Mundipharma

Antalgique non opioïde indiqué dans le **soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères** associées à un **traumatisme** chez des patients **adultes conscients**. Son utilisation est limitée à un **usage professionnel**, notamment au sein des services d'accueil des urgences, SAMU et SMUR.

Posologie : 1 à 2 flacon(s) par administration, maximum 15 ml par semaine.

EI principaux : vertiges, somnolence, céphalées, insuffisance rénale

ASMR V (aucune) pas d'étude de qualité méthodologique suffisante l'ayant comparé aux autres antalgiques actuellement disponibles.

[THE avr]

• **BRIVIACT 10, 25, 50, 75 ET 100 MG CP – 10 MG / ML SOL BUV – 10 MG / ML SOL PERF IV**

Brivaracetam

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. UCB Pharma

Sol. Inj. réservée à l'hôpital

Non commercialisé au 12/02/2018

Indiqué **en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 16 ans**.

Présente une affinité élevée et sélective pour la protéine 2A des vésicules synaptiques (SV2A), une GP transmembranaire présente dans les neurones et cellules endocrines au niveau présynaptique. Bien que le rôle exact de cette protéine reste à élucider, il a été observé qu'elle module l'exocytose des neurotransmetteurs. La liaison à la protéine SV2A est considérée comme étant le principal mécanisme de l'activité anticonvulsivante du brivaracetam.

Posologie : dose initiale recommandée en 2 prises égales de 50 mg /j ou 100 mg /j jusqu'à 200 mg /j. En cas d'oubli de doses, prendre une seule dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le matin ou le soir. Diminuer progressivement par palier de 50 mg chaque semaine en cas d'arrêt.

EI principaux : vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, fatigue, dépression, anxiété, insomnie, irritabilité.

IAM : certains inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 (rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) ; et les substrats du CYP 2C19 (clozapine, citalopram, diazepam, clobazam, gliclazide, clopidogrel) car il est inhibiteur du CYP 2C19.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres antiépileptiques compte tenu de la démonstration de l'efficacité du brivaracetam versus placebo et de l'absence de démonstration robuste de son efficacité versus les autres antiépileptiques, de la quantité d'effet modérée sur la réduction du nombre de crises partielles et de l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo

[P juin][HAS]

• **INTUNIV 1, 2, 3 ET 4 MG CP LP**

Guanfacine

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 15 %

Lab. Shire

PIH trimestrielle réservée aux neurologues, pédiatres ou psychiatres

Non commercialisé au 12/02/2018

Antihypertenseur central, agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques.

Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit par méthylphénidate en association

à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

Posologie : la dose initiale de 1 mg une fois par jour ajustée par paliers de 1 mg au maximum par semaine, au cours ou en dehors des repas, mais ne doit pas être administré avec des repas à haute teneur en graisses en raison de l'augmentation de l'exposition. La dose d'entretien recommandée est de 0,05 à 0,12 mg / kg /j, sans dépasser 7 mg par jour.

EI principaux : sécheresse buccale, constipation, anorexie, dépression, anxiété, baisse de la vigilance, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, bradycardie, allongement du QT, prise de poids.

⇒ Dépistage avant le traitement : état cardio-vasculaire

IAM : médicaments torsadogènes, inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4 et 3A5

ASMR V (aucune) compte tenu des données issues des études cliniques ayant comparées la guanfacine au placebo (une quantité d'effet modeste, évaluée à court terme à partir d'une échelle symptomatologique de pertinence clinique limitée et sur une population non strictement superposable à celle de l'AMM, un profil de tolérance préoccupant avec notamment des EI neuropsychiatriques et cardiovasculaires à court terme et l'absence de mesure de l'impact sur la qualité de vie) et l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme.

[P mai][HAS]

PNEUMOLOGIE

• UPTRAVI 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 ET 1600 µG CP

Selexipag

Liste I A l'hôpital, rétrocédable

Lab. Actelion Pharmaceuticals

Prescription hospitalière réservée aux pneumologues, cardiologues ou internistes

Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP), hydrolysé par la carboxylestérase-1 hépatique (CES1) en métabolite actif. La stimulation du récepteur IP entraîne une vasodilatation ainsi qu'un effet antiprolifératif et un effet antifibrotique.

Indiqué chez les adultes atteints **d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) en classe II-III de l'OMS, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un Antagoniste des Récepteurs de l'Endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent être traités par ces médicaments.**

Posologie : dose initiale recommandée de 200 µg 2 fois /j en respectant un intervalle d'environ 12h entre chaque prise. La dose est ensuite augmentée habituellement chaque semaine par palier de 200 µg 2 fois /j jusqu'à la dose maximale tolérée. A l'initiation du traitement et pour chaque augmentation de dose, il est recommandé de prendre la première prise le soir.

EI principaux : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, douleurs de la mâchoire, myalgies, douleurs des extrémités, arthralgies et bouffées vasomotrices, anémie, hyperthyroïdie, perte de poids.

A noter que des cas de décès ont été rapportés en phase d'initiation de traitement. L'imputabilité du selexipag dans ces décès n'étant pas établie mais l'ANSM recommande aux professionnels de santé :

- de ne plus initier de nouveaux traitements par selexipag ;
- de réévaluer les traitements en cours ;
- de respecter les contre-indications et les mises en garde mentionnées dans l'AMM de ce médicament (coronaropathie sévère ou angor instable, infarctus du myocarde survenu au cours des 6 derniers mois, insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée médicalement, arythmie sévère, troubles vasculaires cérébraux survenus au cours des trois derniers mois, anomalies valvulaires congénitales ou acquises avec un retentissement cardiaque cliniquement significatif et non lié à l'hypertension pulmonaire).

IAM : contre-indiquée en association avec les inhibiteurs puissants du CYP 2C8 tel le gemfibrozil. Un ajustement de la dose sera nécessaire si un traitement par un inhibiteur modéré du CYP 2C8 (clopidogrel, deferasirox, teriflunomide) est introduit ou arrêté.

SMR insuffisant dans le traitement de l'**HTAP de classe II**, dans le traitement de l'**HTAP de classe III en monothérapie ou en bithérapie** avec un ARE et/ou un IPDE-5 chez les patients suffisamment contrôlés par ces molécules.

ASMR V (aucune) dans le traitement de l'**HTAP en classe III, en trithérapie avec un ARE et un IPDE-5**, chez les patients insuffisamment contrôlés par ces 2 molécules associées compte tenu des seules données cliniques disponibles versus placebo, associé ou non à un ARE et/ou un IPDE-5,

- en l'absence de comparaison à un analogue de la prostacycline injectable en trithérapie alors que cela était possible,
- de données fondées sur un critère de jugement combiné associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude GRIPHON),
- de l'absence de différence observée en termes de mortalité, que ce soit en tant que premier événement du critère de jugement principal combiné ou en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude,
- des effets indésirables liés à l'association de plusieurs vasodilatateurs,
- en l'absence de donnée robuste de qualité de vie,
- et au regard du besoin médical partiellement couvert par les analogues de la prostacycline injectables.

[IL sep 2016][VN jan][ANSM janv][HAS]

cf. pharmacovigilance page 38

• **CINQAERO 10 MG / ML SOL PERF IV**

Reslizumab

Liste I

En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

Lab. Teva Sante

PIH annuelle - Prescription réservée aux pneumologues

Ac monoclonal inhibiteur de l'interleukine-5 humaine (IL-5), une glycoprotéine produite par les lymphocytes T qui joue un rôle dans la stimulation des lymphocytes B et la production de polynucléaires éosinophiles et d'immunoglobulines.

Indiqué chez l'adulte en **traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère** insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

Posologie : 3 mg / kg administré en perfusion IV, toutes les 4 semaines.

EI principaux : réaction anaphylactique, augmentation transitoire des CPK.

Cons. : 4°C

ASMR IV (mineure) comme pour le NUCALA (mepolizumab), autre Ac monoclonal utilisé dans la même indication, uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants : un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïde à l'instauration du traitement ET au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois durant les 12 derniers mois.

[HAS]

• **OLUMIANT 2 ET 4 MG CP**

Baricitinib

Lab. Lilly France

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

PIH annuelle et renouvellement réservés aux rhumatologues
Médicament d'exception

Inhibiteur de tyrosine kinase sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et 2), enzymes impliquées dans la physiopathologie de la **polyarthrite rhumatoïde PR** à travers la transduction de signaux de nombreuses cytokines.

Indiqué en **2^{ème} ligne et plus** dans le traitement de la **PR active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond** ou en 3^{ème} intention (après échec de biothérapies). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le methotrexate.

Posologie : dose recommandée de 4 mg une fois /j. Une dose de 2 mg une fois /j convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes et peut être envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg 1x/jour et étant éligibles à une diminution de la dose. Adaptation à la fonction rénale :

- $Cl_{\text{créat}} = 30$ à 60 ml/min : posologie recommandée à 2 mg par jour
- $Cl_{\text{créat}} < 30$ ml/min : administration non recommandée

EI principaux : infections des voies aériennes supérieures, zona, risque potentiel cardiovasculaire (hyperlipidémies), risque carcinogène (lymphomes).

IAM : dose recommandée à 2 mg une fois par jour si co-administration avec un inhibiteur de l'OAT3 (transporteur d'anion organique de type 3) à cause du fort potentiel d'inhibition. Exemple : Probenécide

ASMR V (aucune) compte tenu :

- de la supériorité démontrée du baricitinib en association au MTX par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX,
- mais de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable,
- et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.

[VN sept][HAS]

Classification des traitements de fond des maladies inflammatoires rhumatismales : 2 classes de traitements de fond ou DMARD pour « Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease » existent.

DMARD synthétiques (sDMARD)	DMARD biologiques (bDMARD)
2 sous-types : <ul style="list-style-type: none"> - sDMARD chimiques ou csDMARD : methotrexate, sulfasalazine, léflunomide ou hydroxychloroquine - sDMARD ciblés (targeted) ou tsDMARD : inhibiteurs de kinases comme baricitinib ou tofacitinib 	2 sous-types : <ul style="list-style-type: none"> - bDMARD originaux ou boDMARD : anti-TNF (adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, infliximab), antirécepteurs à l'IL-6 (tocilizumab) / à l'IL-1 (anakinra), inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept) - bDMARD biosimilaires ou bsDMARD

- **XELJANZ 5 MG CP**

Tofacitinib

Lab. Pfizer

Liste I En ville et à l'hôpital – Remb. 65 %

PIH annuelle et renouvellement réservés aux rhumathologues

Médicament d'exception

Inhibiteur de tyrosine kinase sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et 3), enzymes impliquées dans la physiopathologie de la **polyarthrite rhumatoïde** PR à travers la transduction de signaux de nombreuses cytokines.

Indiqué en **2^{ème} ligne et plus** dans le traitement de la **PR active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond** ou en 3^{ème} intention (après échec de biothérapies). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le methotrexate.

Posologie : **5 mg deux fois /j**. Adaptation à la fonction rénale à 5 mg une fois /j en cas de Cl_{créat} < 30 ml/min.

EI principaux : rhinopharyngite, pneumonie, leucopénie, douleurs abdominales, dyslipidémie, céphalées

IAM : adaptation posologique en cas d'association avec un inhibiteur du CYP 3A4 (kétocoazole) ou CYP 2C19 (fluconazole) : **5 mg une fois /j**

ASMR V (aucune) compte tenu de la non-infériorité démontrée en association au MTX par rapport à l'adalimumab en association au MTX en 2^{ème} intention (échec du MTX) et des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,. Sa supériorité n'a pas été démontrée et il n'a pas été comparé aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab).

[VN dec][HAS]

SORTIE DE RESERVE HOSPITALIERE

- **ZYKADIA 150 MG GELULE**

Ceritinib

Liste I Remb. 100 %

Lab. Pfizer

Prescription hospitalière réservée oncologues

Inhibiteur de protéine kinase puissant ciblant sélectivement l'ALK indiqué en 3^{ème} ligne dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réaménagement du gène ALK (anaplastic lymphoma kinase) positif. Il est réservé aux patients adultes préalablement traités par crizotinib (XALKORI).

Posologie : 750 mg / j soit 5 gélules en une prise à jeun au même moment.

[LIO jan][VN jan]

cf. QdN en 2015 page 6

CHANGEMENTS D'INDICATIONS ET DE POSOLOGIES

RESTRICTIONS D'INDICATIONS

ANESTHÉSIE

- **SUXAMETHONIUM 50 MG / ML SOL INJ IV**

Suxamethonium chlorure

Désormais **contre indiqué dans les actes brefs en chirurgie programmée** :

- Chez l'adulte et l'enfant : pour faciliter l'intubation endotrachéale dans l'induction en séquence rapide justifiée par un risque d'inhalation du contenu gastrique ;
- Chez l'adulte : lors des traitements par électroconvulsivothérapie, pour obtenir une curarisation très brève.

[ANSM dec] cf. pharmacovigilance page 28

HÉMATOLOGIE

- **SIKLOS 100 MG CP**

Hydroxycarbamide

Indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives, doit être désormais réservé **aux formes graves de drépanocytose** compte tenu des risques graves à court et à long terme : troubles hématologiques, cutanéomuqueux et digestifs.

[FOLIA juin]

GASTRO-ENTÉROLOGIE

- **DEBRIDAT ET GÉNÉRIQUES**

Trimebutine

Les spécialités à base de trimebutine sont désormais **contre-indiquées chez l'enfant < 2 ans** en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves, en particulier neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie), notamment lié à un risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Les indications sont désormais restreintes au traitement des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux

[ANSM juil] cf. pharmacovigilance page 36

- **PROCTOLOG SUPPO ET CREME**

Trimebutine, ruscogenines

En l'absence de données d'efficacité et au regard du risque des réactions immuno-allergiques (dermite de contact, urticaire, eczéma, choc anaphylactique), le B/R de ces spécialités a été considéré comme négatif se traduisant par **un retrait des AMM**.

[ANSM juil] cf. pharmacovigilance page 36

PSYCHIATRIE

• PROZAC 20 MG CP

Fluoxetine

Désormais indiqué dans épisodes dépressifs majeurs chez l'adolescent **de 12 ans et plus**, en association à une psychothérapie et après échec d'au moins **8 séances de psychothérapie** (contre 8 ans et 4 à 6 séances de psychothérapie auparavant). Pas de modification chez l'adulte.

ASMR IV (modéré)

[HAS]

• DEPAMIDE ET DEPAKOTE CP

Valpromide, divalproate

Ces spécialités sont désormais **contre-indiquées** chez les **femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace**. Jusqu'à présent, ces spécialités n'étaient pas formellement contre-indiquées ; leur utilisation chez la femme enceinte pouvait être envisagée en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques.

Cette nouvelle contre-indication **consolide les mesures successives** destinées à encadrer le **risque foetotoxique et de malformation** observé avec le valproate. La dernière mesure mise en place est l'apposition d'un pictogramme d'avertissement à destination des femmes enceintes.

En pratique, DEPAKOTE et DEPAMIDE ne doivent être prescrits chez les femmes en âge de procréer souffrant de troubles bipolaires que si :

- les alternatives médicamenteuses sont inefficaces ou non tolérées,
- elles utilisent une contraception efficace,
- un test de grossesse plasmatique est réalisé à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers par la suite, et que ce test est négatif.

[ANSM juil][VN juil]

cf. pharmacovigilance page 32

AUTRES

• ZYMA DUO (150 UI / 300 UI), FLUOREX, FLUOSTEROL

Fluorure de sodium

Restrictions d'indications des spécialités à base **de fluor aux enfants de plus de 6 mois**. En effet, les recommandations de l'HAS en matière de **prévention des caries dentaires** ne prévoient pas la supplémentation en fluor par voie orale chez les < 6 mois, âge habituel de la poussée dentaire

[ANSM fev]

EXTENSIONS D'INDICATIONS

ALLERGOLOGIE

• WYSTAMM 1 MG / ML SOL BUV

Rupatadine

Désormais indiqué dans la rhinite allergique y compris la rhinite allergique persistante et l'urticaire **chez les enfants âgés de 2 à 11 ans** (auparavant uniquement dans la rhinite allergique persistante chez l'enfant de 6 à 11 ans).

Posologie : 2,5 ou 5 ml (soit 2,5 ou 5 mg) à prendre une fois /j selon le poids de l'enfant.

ASMR non déterminée

[P sept]

CANCÉROLOGIE

- **EMEND 80 ET 125 MG – 125 MG PDRE SUSP BUV**

Aprepitant

Antiémétique antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P désormais indiqué dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et **moyennement** émétisante, chez les adultes et **les enfant de plus de 6 mois**, en association avec un sétron et des corticoïdes

Posologie pour les enfants selon le poids corporel de J1 à J3 de chaque cycle.

ASMR III (modérée) dans la population pédiatrique compte tenu de la supériorité de l'ajout de l'aprepitant à l'ondansetron ± dexaméthasone notamment sur le pourcentage de patients ayant une réponse complète au cours de la phase retardée, du profil de tolérance de l'aprepitant dans la population pédiatrique comparable à celui connu chez l'adulte, et de l'impact positif du contrôle des NVCI sur la qualité de vie des patients, bien que celui-ci ne soit pas documenté.

[HAS]

- **AFINITOR 2,5 – 5 ET 10 MG CP**

Everolimus

Traitement de **tumeurs neuroendocrines (TNE) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résecables ou métastatiques**, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.

Posologie : 10 mg une fois /j

ASMR V (aucune) compte tenu du gain sur la survie sans progression versus le placebo sans bénéfice démontré en survie globale ou en qualité de vie, du profil de tolérance avec un arrêt de traitement pour événement indésirable constaté chez près d'un tiers des patients et l'absence de donnée versus les alternatives thérapeutiques recommandées dans certaines situations cliniques de TNE d'origine gastro-intestinale (chimio-embolisation ou radiothérapie interne vectorisée par LUTATHERA 370 MBq/ml).

[HAS]

- **AVASTIN 100 ET 400 MG SOL PERF IV**

Bevacizumab

Désormais indiqué **en association à l'erlotinib** en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et **présentant des mutations activatrices de l'EGFR**.

Posologie : 15 mg / kg toutes les 3 semaines

ASMR non déterminée

[P avr]

- **CYRAMZA 10 MG / ML SOL PERF IV**

Ramucirumab

En association avec le docetaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique** dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Posologie : 10 mg / kg à J1 d'un cycle de 21 jours avant la perfusion de docetaxel.

Pas de demande de remboursement dans cette indication.

[P mai][HAS]

- **GAZYVARO 1000 MG SOL PERF IV**

Obinutuzumab

Ac monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé déjà indiqué en association au chlorambucil pour le traitement de la LLC, désormais indiqué en induction **associé à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.**

Posologie : 1000 mg administrés à J1, J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours ; puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6 ; puis 1000 mg tous les 2 mois en entretien si l'induction a été efficace.

ASMR V (aucune) compte tenu du gain observé sur survie sans progression par rapport à une induction par bendamustine seule, mais des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (bendamustine seule) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française.

[P août][HAS]

- **HALAVEN 0,44 MG / ML SOL PERF IV**

Eribuline

Désormais indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un **liposarcome avancé ou métastatique non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieure par anthracycline.**

Posologie : 1,23 mg / m² en injection IV sur 2 à 5 min à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours

ASMR III (modérée) par rapport à la dacarbazine en monothérapie compte tenu de l'amélioration de la survie globale par rapport à la dacarbazine obtenue dans le sous-groupe des patients ayant un liposarcome (correspondant à la population retenue par l'AMM) où le gain absolu de la médiane de survie globale a été de +7 mois et de l'incertitude sur l'estimation précise de la quantité d'effet dans ce sous-groupe, de la toxicité, notamment hématologique avec neutropénie.

[HAS]

- **OPDIVO 10 MG / ML SOL PERF IV**

Nivolumab

Déjà indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur, dans le traitement du lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire chez l'adulte, dans le traitement du mélanome avancé et en seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde, il est désormais indiqué dans le **cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde** localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine.

ASMR IV (mineure) compte tenu des résultats d'efficacité sur la survie globale, en faveur du nivolumab versus docetaxel mais des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale, de l'excès de décès dans le groupe nivolumab dans les 3 premiers mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs à nivolumab.

[HAS]

- **REVLIMID 2,5 – 5 - 7,5 – 10 – 15 – 20 ET 25 MG GÉLULE**

Lenalidomide

Désormais indiqué pour le **traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire** et pour le traitement en **1^{ère} ligne du myélome multiple non préalablement traité chez les adultes non éligibles à une greffe, en association à la dexaméthasone** (était déjà indiqué chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur).

ASMR V (aucune) dans l'extension d'indication « lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire » compte tenu d'un gain modeste observé sur la survie sans progression en faveur de REVLIMID par rapport à des mono-chimiothérapies qui ne figurent plus dans la prise en charge actuelle (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil), et en l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes REVLIMID et mono-chimiothérapie, avec l'observation de décès dans les 20 premières semaines de traitement numériquement plus importants dans le groupe REVLIMID.

ASMR III (modéré) dans l'extension d'indication « traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe » compte tenu du gain de 4,3 mois en survie sans progression (médiane de 25,5 mois versus 21,2 mois) avec un impact sur la survie globale (médiane de 59,1 mois versus 49,1 mois) avec l'association REVLIMID + dexaméthasone jusqu'à progression par rapport au protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide)

[HAS]

- **TRISENOX 1 MG / ML SOL PERF IV**

Trioxyde d'arsenic

Déjà indiqué dans le traitement d'induction de la rémission et de la consolidation chez les patients adultes atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde 3 (LAM 3) en rechute ou réfractaire, désormais indiqué en **1^{ère} intention** dans l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de **LAM 3** à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) **nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-transrétinoïque** (tretinoïne VESANOID), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha.

ASMR IV (mineure) par rapport à l'association Tretinoïne-chimiothérapie compte tenu de la non-infériorité démontrée sur le critère de jugement principal de survie sans événement à 2 ans et du test de supériorité réalisé par la suite permettant de conclure à la supériorité de l'association ATRA-trioxyde d'arsenic par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie, malgré l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et en qualité de vie.

[HAS]

- **VECTIBIX 20 MG / ML SOL PERF IV**

panitumumab

Indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ou **FOLFIRI**.

[HAS]

- **XALKORI 200 ET 250 MG GÉLULES**

Crizotinib

Antitumoral, inhibiteur de diverses tyrosine kinases dont la kinase ALK. Désormais indiqué en **1^{ère} ligne** chez l'adulte ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif ou **ROS1 positif** et avancé. Les réarrangements de ROS1 sont de découverte récente et exclusive des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC.

ASMR V (aucune) compte tenu de données limitées (2 cohortes issues l'une d'une phase I et l'autre d'une phase II) avec un niveau de démonstration non optimal et portant sur un critère intermédiaire, de l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte (bithérapie à base de sels de platine en **1^{ère} ligne** ou une monothérapie par docetaxel ou par immunothérapie en seconde ligne) et de l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1.

[P Juin][HAS]

CARDIOLOGIE

- **ATACAND 4, 8, 16 ET 32 MG CP**

Candesartan

Désormais indiqué dans le traitement de l'hypertension chez **les enfants et adolescents > 6 ans**.

ASMR V (aucune) par rapport aux autres sartans (losartan, valsartan).

[HAS]

- **LOVENOX 2000, 4000, 6000, 8000 ET 10000 UI SOL INJ**

Enoxaparine sodique

Suppression de la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml / min) :

- Si $Cl_{\text{créat}} < 15$ ml / min : utilisation non recommandée en dehors de la prévention d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse ;
- Si $15 < Cl_{\text{créat}} < 30$ ml / min : ajustement posologique (voir tableau ci-dessous)

Indication	Schémas posologiques
Prophylaxie de la MTEV	2000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; NSTEMI : Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST ; STEMI : Infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST

Deux schémas posologiques sont proposés dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) :

- 100 UI / kg 2 injections /j : schéma classique pour les patients à fort risque de récurrence thromboembolique (patients obèses, atteints d'un cancer, présentant une EP symptomatique, une récurrence d'évènement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque)).
- **150 UI / kg 1 injection/j : simplification posologique réservée aux autres patients sans complication, présentant un risque faible de récurrence thromboembolique.**

[ANSM]

ENDOCRINOLOGIE

- **VICTOZA 6 MG / ML SOL INJ SC EN STYLO PRÉREMPLI**

Liraglutide

Traitement du **diabète de type 2 de l'adulte, en monothérapie**, chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée à cause d'une intolérance ou d'une contre-indication.

Pas de demande de remboursement dans cette indication. De ce fait, cette spécialité **n'est pas remboursable dans l'indication « en monothérapie »**

[P mai][HAS]

- **NOVORAPID SOL INJ**

Insuline Asparte

Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant > **1 an**.

ASMR V (aucune)

[HAS]

GASTRO-ENTÉROLOGIE

• CORTIMENT 9 MG CP LP

Budesonide

Indiqué dans l'induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une **rectocolite hémorragique (RCH) active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas.**

Nouvelle formulation du budésone, sous forme de comprimés LP multi-matricielle recouverts d'un enrobage gastro-résistant, qui se dissout dans les liquides intestinaux ayant un pH supérieur à 7 permettant de libérer le principe actif au niveau du côlon.

Il existe actuellement deux autres spécialités orales à base de budésone (MIKICORT et ENTOCORT) mais qui n'ont pas d'AMM dans la RCH mais dans la maladie de Crohn.

Posologie : 1 cp le matin pendant 8 semaines maximum. Réduire progressivement la dose en cas d'arrêt.

ASMR V (aucune) compte tenu de la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo sur un critère de rémission strict, mais d'une quantité d'effet modeste et l'absence de donnée comparative à un autre médicament actif, alors que cela était possible (5-ASA et surtout corticoïde d'action systémique).

[HAS]

• MIKICORT 3 MG GELULE

Budesonide

Déjà indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn et des colites collagène actives, désormais indiqué dans le traitement de l'**hépatite auto-immune** en association à azathioprine.

Posologie : 9 mg par jour (une gélule matin, midi et soir) jusqu'à la normalisation des transaminases puis 6 mg par jour (une gélule matin et soir) pendant au moins 24 mois. En fin de traitement, les doses de budésone sont à diminuer progressivement.

A prendre une demi-heure avant les repas, avalées entières avec une grande quantité de liquide, sans les croquer.

ASMR V (aucune) par rapport aux corticoïdes systémiques.

[P juil][HAS]

• STELARA 45 ET 90 MG SOL INJ SC ET 130 MG SOL PERF IV

Ustekinumab

Ac monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 déjà indiqué dans le traitement du psoriasis chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus et du rhumatisme psoriasique, il faisait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le traitement de la **maladie de Crohn** active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab (*cf.* QdN en 2015), L'AMM est plus large que la RTU puisqu'elle inclut aussi **les patients naïfs d'anti-TNF α .**

Le schéma d'administration (induction en IV suivi de l'entretien en SC/ 8 ou 12 semaines) est différent de celui des autres anticorps monoclonaux actuellement disponibles (IV pour l'infliximab et le vedolizumab, SC / 2 semaines pour l'adalimumab). La posologie dépend du poids corporel.

SMR insuffisant pour les patients naïfs d'anti-TNF α au regard des thérapies disponibles.

ASMR IV (mineure) en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α compte-tenu de l'efficacité et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude spécifiquement réalisée chez des patients en échec du traitement par au moins un anti-TNF et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients en raison des options thérapeutiques qui sont limitées à ce stade de la stratégie.

[HAS]

- **RELISTOR 12 MG SOL INJ SC**

Bromure de methylnaltrexone

Elargissement de l'indication au traitement de la constipation de **l'ensemble des patients adultes traités par opioïdes**, à savoir ceux ne présentant pas de maladie à un stade avancé et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

Posologie à adapter au poids.

ASMR V (aucune)

[HAS]

GYNECOLOGIE

- **METHOTREXATE SOL INJ**

Methotrexate

Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le **traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU)** présentant tous les critères suivant et avec l'accord de la patiente : GEU paucisymptomatique, taux d'HCG plasmatique < 5000 mUI/mL (le traitement par methotrexate reste toutefois envisageable si le taux d'HCG plasmatique est compris entre 5000 et 10 000 mUI / ml), GEU visible à l'échographie.

Les spécialités METOJECT ne sont pas concernées par cette RTU, ni les présentations à 2,5 mg / ml et 5 mg / 2 ml, ni la présentation METHOTREXATE BIODIM 25 mg / 1 ml

Posologie : administration unique par voie IM à la dose de 1 mg / kg. Pour les localisations interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne, l'administration peut se faire également in situ par injection directe dans le sac ovulaire en administration unique.

[P nov][HAS]

HEMATOLOGIE

- **REVOLADE 25 ET 50 MG CP**

Eltrombopag

Désormais indiqué chez le patient âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines). Ce libellé élargit l'indication à l'adulte **non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie et à l'enfant de 1 an et plus**.

Mise à disposition de 2 nouvelles présentations : comprimé dosé à 75 mg et sachet de poudre à 25 mg pour suspension buvable.

ASMR III (modérée) dans la prise en charge pédiatrique du PTI chronique et réfractaire, en dépit de données d'efficacité disponibles à très court terme mais considérant le besoin médical et les spécificités de la prise en charge.

ASMR IV (mineure) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte en pré-splénectomie sans contre-indication à la chirurgie compte tenu

- de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs,
- de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie,
- des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme, a fortiori pour une utilisation au long cours chez des adultes non splénectomisés (soit à un stade moins avancé qu'en traitement de recours après splénectomie), mais considérant le besoin identifié en pratique clinique.

[HAS]

- **NPLATE 250 ET 500 µG PDRE INJ SC**

Romiplostim

Indiqué chez l'adulte présentant un PTI idiopathique chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Ce libellé élargit l'indication à **l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie**.

ASMR IV (mineure) au même titre que eltrombopag REVOLADE

[HAS]

- **FERRIPROX 500 ET 1000 MG CP – 100 MG / ML SOL BUV**

deferiprone

Désormais indiqué **associé à un autre chélateur chez les patients présentant une thalassémie majeure** lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

[P mars]

INFECTIOLOGIE

- **CERVARIX SUSP INJ**

Vaccin antipapillomavirus : Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16 et de type 18

Vaccin déjà indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Désormais indiqué en **prévention des lésions précancéreuses de la vulve, du vagin, de l'anus et en prévention du cancer anal**, à partir de l'âge de 9 ans.

ASMR non déterminée

[P juin][Vidal]

- **EDURANT 25 MG CP**

Rilpivirine

Désormais indiqué en association avec d'autres antirétroviraux **chez les enfants ≥ 12 ans** infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement et ayant une charge virale ≥ 100000 copies/mL.

Pas de demande de remboursement pour la population pédiatrique, cette spécialité faisant actuellement l'objet d'un développement spécifique chez l'enfant et l'adolescent avec une galénique adaptée.

[P juin][HAS]

- **ZINFORO 600 MG PDRE PERF IV**

Ceftaroline

Céphalosporine indiquée dans le traitement des infections cutanées ou à tissus mous (formes compliquées) et dans les pneumopathies communautaires chez l'adulte et **l'enfant à partir de 2 mois**.

Posologie : La dose administrée toutes les 8h ne doit pas dépasser 400 mg.

- ≥ 2 mois à < 2 ans : 8 mg / kg toutes les 8h
- ≥ 2 ans à < 18 ans et poids corporel < 33 kg : 12 mg / kg toutes les 8h

Adaptation posologique à la clairance rénale chez les enfants :

- CL_{créat} entre 30 et 50 : 8 mg / kg toutes les 8h sans dépasser 300 mg par prise
- CL_{créat} entre 15 et 30 : 6 mg / kg toutes les 8h sans dépasser 200 mg par prise

ASMR IV (mineure)

[HAS]

MALADIES RARES

- **KUVAN 100 MG CP SOL BUY**

Sapropterine

Cofacteur des phénylalanine, tyrosine et tryptophane hydroxylases. Indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez l'adulte et les enfants **de tous âges** (auparavant ≥ 4 ans) atteints de phénylcétonurie et répondeurs à ce type de traitement. Indiqué également traitement de l'HPA chez l'adulte et l'enfant atteints de déficit en tétrahydrobioptérine identifiés comme répondeurs.

Posologie : initialement 10 mg / kg 1 fois/j, ajustée habituellement entre 5 et 20 mg / kg /j.

ASMR III (modérée)

[P juil][HAS]

NEUROLOGIE

- **VOTUBIA 2, 3 ET 5 MG CP DISP**

Everolimus

Traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des **crises épileptiques partielles pharmaco-résistantes, avec ou sans généralisation secondaire**, sont associées à une **sclérose tubéreuse de Bourneville**.

Posologie : dose initiale adaptée à l'âge et à une coadministration à un inducteur du CYP 3A4 et/ou de la PgP

[THE avr]

RHUMATOLOGIE

- **CIMZIA 200 MG SOL INJ SC**

Certolizumab

Anti-TNF alpha déjà indiqué dans le traitement du Rhumatisme psoriasique, de la Spondylarthrite ankylosante active et dans la PR modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate. Désormais indiqué **en association au MTX** dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes **non précédemment traités par methotrexate ou autre traitement de fond**.

SMR insuffisant en 1^{ère} ligne de traitement.

[P juin][HAS]

MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

- **NALSCUE 0,9 MG / 0,1 ML SPRAY NASAL UNIDOSE**

Naloxone chlorhydrate

ATU cohorte, rétrocéderable

Jusqu'à présent, la délivrance était limitée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées à rétrocéder et aux CSAPA gérés par un établissement de santé disposant d'une PUI ou membres d'un groupement de coopération sanitaire ayant mis en commun une PUI d'un établissement de santé. Il peut dorénavant être dispensé, dans le cadre de son ATU, par les structures suivantes :

- **tous les CSAPA** (centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) quel que soit leur mode de gestion
- les **centres et structures** disposant d'**équipes mobiles** de soins aux personnes en **situation de précarité ou d'exclusion** gérés par des organismes à but non lucratif, et ayant déclaré une activité de délivrance de médicaments aux ARS dont ils dépendent.

Les modalités de dispensation ne sont pas modifiées.

[VN jan][ANSM jan]

- **UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C SOL BUV**

Vitamine A, D, E, C

Suite au décès d'un nourrisson impliquant l'Uvestérol D et son dispositif d'administration, Uvestérol Vitamine A.D.E.C solution buvable, qui dispose du même dispositif d'administration, a été **retiré du circuit officinal** et son utilisation **réservée à l'usage hospitalier** chez le nouveau-né prématuré et le nourrisson pour lesquels il n'existe **pas d'alternative thérapeutique**.

Cependant, pour permettre l'accès sécurisé en ambulatoire, l'ANSM met en place une **procédure de recommandation temporaire d'utilisation (RTU)** :

- la prescription est hospitalière et **réservée aux enfants qui présentent un syndrome de malabsorption** (mucoviscidose, cholestase, insuffisance intestinale), en l'absence d'alternative disponible en ville
- la **dispensation sera assurée en rétrocession aux patients ambulatoires**, par les pharmacies hospitalières
- la **pipette doseuse ne doit pas être utilisée pour une administration directe dans la bouche chez l'enfant < 6 mois**. La pipette ne doit être utilisée que pour prélever le volume d'une dose et cette dose doit être diluée avec 2 ml d'eau ou de lait dans une tétine adaptée à l'enfant.

Parallèlement, il a été **inscrit sur la liste I** des substances vénéneuses.

[VN janv][ANSM janv]

cf. pharmacovigilance page 41

- **KETAMINE 50 MG / 5 ML ET 250 MG / 5 ML SOL INJ IV**

Ketamine

Depuis le 24 avril 2017, les spécialités à base de ketamine sont inscrites sur **la liste des stupéfiants** : prescription sur **ordonnance sécurisée** et la traçabilité des entrées et sorties sur un **registre spécial**.

[ANSM janv]

- **STILNOX 10 MG CP ET GENERIQUES**

Zolpidem

Depuis le 10 avril 2017, les spécialités à base de zolpidem sont soumis à **une partie de la réglementation des stupéfiants** :

- prescription rédigée sur une **ordonnance sécurisée** ;
- mention **en toutes lettres** du nombre d'unités thérapeutiques par prise, du nombre de prises et du dosage ;
- **interdiction de chevauchement** d'ordonnances sauf mention expresse du prescripteur.

En revanche, les obligations suivantes ne s'appliquent pas :

- délai de carence de 3 jours pour la dispensation de l'ordonnance. La totalité de l'ordonnance pourra être délivrée même si celle-ci est présentée 3 jours ou plus après sa rédaction ;
- archivage d'une copie de l'ordonnance par le pharmacien pendant 3 ans.

La durée de prescription du zolpidem reste limitée à 28 jours.

[VN janv][ANSM janv]

cf. pharmacovigilance page 38

- **TOCTINO 10 ET 30 MG CAPSULE MOLLE**

Alitretinoïne

Indiqué chez l'adulte dans la prise en charge en 2^e intention de l'eczéma chronique sévère des mains, la prescription est désormais réservée **aux dermatologues**.

Les renouvellements peuvent être établis par tout médecin, sans excéder 6 mois de traitement (5 renouvellement maximum).

[VP avr][ANSM avr][IL avr]

cf. pharmacovigilance page 33

- **PROCORALAN 5 ET 7,5 MG CP**

Ivabradine

En raison des effets indésirables cardiaques observés chez les patients présentant un angor symptomatique et traités par ivabradine, les conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées :

- la **prescription initiale annuelle est réservée aux cardiologues** ;
- un ECG ou un enregistrement sur 24h de la fréquence cardiaque par holter ECG devra être réalisé par un cardiologue avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose ;
- la **réévaluation** du traitement par le cardiologue doit être organisée a minima **1 fois par an** ;
- le renouvellement des prescriptions n'est pas restreint et peut être effectué par tout médecin.

[VN janv][ANSM janv]

cf. pharmacovigilance page 29

- **VASTAREL ET GENERIQUES**

Trimetazidine

L'**initiation** des traitements par trimetazidine est **réservée aux cardiologues** à compter du 16 mars 2017. La **réévaluation** par un cardiologue doit être **a minima annuelle**. Dans l'intervalle, le renouvellement peut être réalisé par tout médecin. Inscription sur la **Liste I** depuis Octobre 2016.

[VN mars]

- **VALPROATE ET DERIVES**

Valproate de sodium

Une **carte patiente** doit désormais être remise systématiquement à chaque patiente ou à son représentant lors de la prescription initiale annuelle de ces antiépileptiques ou son renouvellement.

[ASNM fev][IL fev]

cf. pharmacovigilance page 32

MODIFICATION POSOLOGIQUE OU DE LA VOIE D'ADMINISTRATION
--

- **COPAXONE 40 MG SERINGUE PRE-REMPLE**

glatiramere

Polypeptide indiqué dans la prise en charge de la sclérose en plaque avec **désormais une diminution du rythme d'injections**.

La posologie recommandée est de **40 mg par voie sous-cutanée trois fois/semaine** (au moins 48h d'intervalle entre chaque injection).

[P juin]

- **EXVIERA 250 MG ET VIEKIRAX 12,5 MG / 75 MG / 50 MG CP**

Dasabuvir et Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir

Ces deux spécialités ont l'AMM dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes. De nouvelles recommandations posologiques chez les patients de génotype 1 sont sorties concernant la **durée du traitement qui est de 8 semaines** pour les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1b avec une fibrose légère ou modérée contre 12 semaines auparavant.

[HAS]

RAPPELS DE BONNE PRATIQUE

- **HYDROCORTANCYL 2,5 % SUSP INJ**

Prednisolone

Pour remplacer ALTIM dans l'**indication épidurale (radiculalgies)**, la seule spécialité approuvée est HYDROCORTANCYL 2,5 % suspension injectable.

L'injection épidurale lombaire doit être réalisée par voie postérieure interépineuse en l'absence de contrôle d'imagerie ou par voie interlaminaire avec un contrôle d'imagerie et sur un rachis non opéré. L'injection épidurale ne doit pas être pratiquée par voie foraminale, quel que soit le niveau (rachis cervical ou lombaire), par voie épidurale postérieure au niveau du rachis cervical, sur rachis antérieurement opéré.

[VN fev]

- **RISQUES HEMORRAGIQUE ET THROMBOTIQUE ASSOCIES A LA DOUBLE ANTICOAGULATION HBPM + AVK EN INITIATION DANS FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE**

Les résultats d'une vaste étude française constituent un argument défavorable à l'instauration d'une héparinothérapie par HBPM **lors de l'initiation d'un traitement par AVK en milieu ambulatoire dans un contexte de fibrillation auriculaire non valvulaire**, le temps d'atteindre l'INR cible.

A l'exception de cas particulier (patients à haut risque thrombotique requérant une anticoagulation efficace sans délai), cette pratique devrait être évitée dans la mesure où :

- dans ce contexte elle n'est pas indiquée,
- elle augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel (par rapport aux AVK en monothérapie).

[VN janv] [ANSM janv]

cf. pharmacovigilance page 29

- **CONTRACEPTION HORMONALE D'URGENCE CONTENANT DU LÉVONORGESTREL ET MÉDICAMENTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES**

Levonorgestrel

Les inducteurs enzymatiques peuvent diminuer l'efficacité de la contraception d'urgence contenant du lévonorgestrel (NORLEVO et génériques) par augmentation de son métabolisme et donc une diminution de ses taux plasmatiques. Par conséquent, les femmes ayant besoin d'une contraception d'urgence et ayant été traitées par un **inducteur enzymatique au cours des 4 dernières semaines** doivent recourir à une **contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre)**. Le DIU-Cu peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé. **En cas d'impossibilité d'utiliser un tel dispositif, un doublement de la dose standard de lévonorgestrel est recommandé (3 mg au lieu de 1,5 mg).**

Cette caractéristique pharmacocinétique est observée avec les médicaments et les produits à base de plantes inducteurs des enzymes hépatiques suivants :

- certains antiépileptiques comme les barbituriques, la primidone, la phénytoïne ou la carbamazépine ;
- certains anti-tuberculeux comme la rifampicine, la rifabutine ;
- certains anti-VIH comme le ritonavir ;
- certains anti-fongiques comme la griséofulvine ;
- certains produits à base de plantes (dont des compléments alimentaires) contenant du millepertuis.

[VN janv][ANSM janv]

cf. pharmacovigilance page 37

- **PRODILANTIN 75 MG / ML SOL INJ IV**

Fosphenytoïne sodique

Suite aux signalements d'erreurs médicamenteuses d'issue potentiellement fatale (notamment des surdosages jusqu'à 10 fois la dose conduisant à des arrêts cardiaques et au décès) et d'un usage hors AMM chez des enfants de moins de 5 ans, il est rappelé aux professionnels de santé que :

- **PRODILANTIN n'est pas indiqué chez l'enfant < 5 ans** et que l'état de mal épileptique peut être traité dans cette population par DILANTIN (phénytoïne sodique) ;
- les prescriptions et l'administration de PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique) doivent toujours être réalisées en équivalent de phénytoïne sodique (EP).

⇒ PRODILANTIN 75 mg / ml = 50 mg d'EP / ml et chaque flacon de 10 ml contient 500 mg d'EP.

[VN jan] [ANSM jan]

cf. pharmacovigilance page 40

- **CONTRE INDICATION DES AINS À PARTIR DU 6ÈME MOIS DE GROSSESSE**

L'ANSM rappelle que tous les AINS y compris l'acide acétylsalicylique sont **contre-indiqués à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse**, quelle que soit la durée du traitement et la voie d'administration (voie orale, injectable, cutanée...) en raison du risque d'atteintes rénale et cardio-pulmonaire pouvant entraîner une mort fœtale in utero ou néonatale même après une seule prise.

Cas particulier : le celecoxib et l'etoricoxib sont contre-indiqués pendant toute la grossesse.

[ANSM janv]

cf. pharmacovigilance page 32

PHARMACOVIGILANCE

EFFETS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANÉS

Les spécialités contenant de la **gélatine fluide modifiée** (GELOFUSINE, GELASPAN, PLASMION) ne doivent pas être utilisées en cas d'hypersensibilité à la gélatine fluide modifiée et chez les patients identifiés comme allergiques à la viande rouge et aux abats. En effet, le risque de réactions anaphylactiques pourrait être fortement augmenté chez les patients présentant des antécédents d'allergie à la viande rouge et aux abats ou des résultats positifs aux tests de détection des anticorps IgE anti-alpha-gal (ANSM 3 janvier 2017).

Les **anti-VEGF** (**regorafenib** STIVARGA, **sorafenib** NEXAVAR, **axitinib** INLYTA, **sunitinib** SUTENT, **pazopanib** VOTRIENT) peuvent induire des plaques d'hyperkératose d'aspect jaunâtre, localisées au niveau des zones de friction et de pression, plus fréquemment et plus gravement les paumes, les plantes des pieds et les coudes. Ces plaques s'accompagnent de paresthésies et d'une moindre tolérance à la chaleur. Les symptômes apparaissent le plus souvent dans les 2 premières semaines de traitement et régressent avec la diminution de posologie ou l'espacement des cures. Les patients doivent être conseillés d'éviter les microtraumatismes, d'appliquer des soins locaux dès l'apparition de lésions et d'en parler à leur médecin pour envisager une diminution de la posologie du traitement – cf. *QdN 2016* (Prescrire janvier 2017).

Une équipe norvégienne a publié les résultats du suivi des anaphylaxies aux **curares** 6 ans après le retrait du marché de la pholcodine en Norvège. Depuis 2007, la fréquence des anaphylaxies imputables aux curares a diminué d'un tiers. Il n'y a pas eu de décès au cours de la dernière période de 3 ans versus 5 morts les 3 premières années après le retrait du marché de la pholcodine. De même, la prévalence des anticorps anti-suxaméthonium sur un échantillon de 300 prélèvements de sérum de patients allergiques a diminué pour atteindre 0% en 2012 – cf. *QdN 2011, 2012* (Prescrire février 2017).

Les spécialités à base de **suxaméthonium** (CELOCURINE et génériques) ne sont plus indiquées dans les « actes brefs en chirurgie programmée » en raison du risque de réactions anaphylactiques et du fait que son utilisation ne correspond plus aux standards actuels (ANSM 15 décembre 2017).

L'utilisation de la **fluindione** (PREVISCAN) est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immunoallergiques (IA) rares mais sévères (néphropathie tubulo-interstitielle, syndrome DRESS), que les autres AVK. Ces effets surviennent majoritairement en début de traitement et sont le plus souvent d'évolution favorable après arrêt du médicament. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant faire évoquer un effet IA de type cutané, hépatique ou hématologique. En cas d'atteinte IA confirmée, l'arrêt définitif doit être envisagé avec remplacement par un autre anticoagulant sachant qu'aucune réaction croisée n'a été observée entre fluindione et dérivés coumariniques – cf. *QdN 2010, 2015* (ANSM 19 juin 2017).

Plusieurs cas de rejets de greffe (cardiaque, cornéenne, rénale) ont été rapportés avec le **nivolumab** (OPDIVO) et le **pembrolizumab** (KEYTRUDA) dont les effets immunostimulants sont déjà connus pour être impliqués dans la survenue de maladies auto-immunes (Prescrire mai 2017).

Les spécialités injectables à base de **méthylprednisolone** (SOLUMEDROL et METHYLPREDNISOLONE MYLAN) sont désormais contre-indiquées chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache dans l'attente que soit modifiée leur composition pour exclure totalement la présence de protéines de lait de vache – cf. *QdN 2016* (ANSM 28 juillet et 5 septembre 2017).

Des réactions cutanées sévères de type syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, dont certaines fatales, ont été rapportées avec les spécialités à base d'**erythropoïétine** (EPO)

(ARANESP, EPREX, NEORECORMON, MIRCERA...). Elles sont considérées comme un effet de classe de toutes les EPO recombinantes humaines. Les réactions ont été plus sévères avec les EPO à longue durée d'action. Les RCP de ces spécialités sont en cours de modification (ANSM 28 juillet et 22 septembre 2017).

Des réactions d'hypersensibilité graves dont des anaphylaxies ont été rapportées avec la **chlorhexidine**. La FDA a mis en garde contre ces effets graves pouvant être fatals. L'utilisation de ces produits antiseptiques doit être faite avec prudence chez les patients ayant des antécédents allergiques ou ayant présenté des réactions à des antiseptiques (Prescrire juillet 2017).

Les laboratoires commercialisant les spécialités à base d'**abacavir** / **lamivudine** (KIVEXA et génériques) ont mis à disposition sur leurs sites internet un diaporama sur la prévention de l'hypersensibilité (HS) à l'abacavir rappelant son diagnostic, sa prise en charge et les facteurs de risque. Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débiter tout nouveau traitement par abacavir car le risque d'HS est plus élevé chez les patients dont le test de dépistage est positif – cf. *QdN 2008* (courrier laboratoires août 2017).

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

D'après une étude de cohorte menée par l'ANSM à partir de la base de données de l'Assurance maladie SNIIRAM, l'utilisation d'un relais **héparine-AVK** devrait être évitée lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant en milieu ambulatoire d'une fibrillation auriculaire non compliquée car elle augmente le risque hémorragique au cours du premier mois sans diminuer le risque thromboembolique artériel (ANSM 9 janvier 2017 et bulletin des vigilances n°72 février 2017).

En raison des effets indésirables cardiaques observés chez les patients présentant un angor symptomatique et traités par **ivabradine** (PROCORALAN), les conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées afin de réserver l'initiation aux cardiologues. Un ECG ou un enregistrement sur 24h de la fréquence cardiaque par holter ECG devra être réalisé par un cardiologue avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose - cf. *QdN 2014* (ANSM 18 janvier 2017).

Un surcroît de fibrillations auriculaires a été observé au cours de l'évaluation clinique du **mirabegron** (BETMIGA) par rapport au placebo et des cas ont été enregistrés dans la base européenne de pharmacovigilance depuis sa commercialisation – cf. *QdN 2016* (Prescrire janvier 2017).

Le risque de dysfonctionnement cardiaque lié au **trastuzumab** (HERCEPTIN) est réversible et souligne l'importance d'une surveillance de la FEVG pendant le traitement et après l'arrêt du traitement. Cette évaluation doit être réalisée à l'initiation du traitement, être répétée tous les 3 mois pendant le traitement et poursuivie tous les 6 mois après arrêt jusqu'à 24 mois (5 ans chez les patients ayant reçu des anthracyclines). En cas de diminution de la FEVG ≥ 10 points par rapport à la valeur initiale et de FEVG $< 50\%$, le traitement doit être suspendu avec une réévaluation de la FEVG à 3 semaines – cf. *QdN 2005* (ANSM 28 mars 2017).

Les patients d'une série de cas atteints d'une valvulopathie mitrale fuyante typique des valvulopathies médicamenteuses et exposés au **benfluorex** (MEDIATOR), à la **dexfenfluramine** (ISOMERIDE), ou au **methysergide** (DESERNIL) avaient aussi une sténose valvulaire aortique associée qui était jusque-là considérée comme d'origine rhumatismale exclusive – cf. *QdN 2005, 2009, 2010, 2012, 2016* (Prescrire mars 2017).

Plusieurs essais cliniques et méta-analyses ont montré un risque augmenté d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec deux gliptines, la **saxagliptine** (ONGLYZA, KOMBOGLYZE) et l'**alogliptine** (non commercialisée en France). Il n'a pas été trouvé de résultat similaire avec la **sitagliptine** (JANUVIA, JANUMET, XELEVIA, VELMETIA). Les gliptines sont associées à une

activation chronique du système sympathique qui pourrait avoir un rôle à long terme dans l'aggravation d'insuffisance cardiaque (Prescrire mars 2017).

L'ANSM a actualisé son rapport sur les données d'utilisation du **methylphenidate** (RITALINE, CONCERTA, QUASYM LP, MEDIKINET). Les nouvelles données n'ont pas identifié de nouveau risque mais un manque de respect des conditions de prescription et de délivrance : en effet, 30% des initiations sont réalisés par des médecins libéraux (spécialistes ou généralistes) alors que la prescription initiale doit être réalisée par une spécialiste hospitalier. Un usage hors-AMM en initiation de traitement chez des adultes est toujours constaté alors même que ceux-ci sont plus à risque de présenter des effets indésirables cardio- et cérébro-vasculaires notamment lors d'utilisation prolongée. Une brochure d'information a été rédigée pour rappeler aux patients les risques liés à l'utilisation du methylphenidate, les modalités de surveillance et les règles d'utilisation – cf. *QdN 2006, 2009, 2013, 2016* (ANSM 11 mai 2017).

Dans une méta-analyse portant sur 9 études épidémiologiques soit sur plus de 350 000 patients > 15 ans et atteints de schizophrénie, démence ou troubles de l'humeur, la prise de **neuroleptiques** était associée à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde en particulier dans les 30 premiers jours de traitement – cf. *QdN 2006* (Prescrire mai 2017).

Une étude étatsunienne portant sur plus de 300 000 adultes > 64 ans et traités par **corticoïdes par voie orale** pendant moins de 30 jours a montré une augmentation statistiquement significative des hospitalisations pour événements thromboemboliques veineux, pour fractures et pour infections à des doses quotidiennes médianes en équivalent de prednisone de 20 mg /j (Prescrire juillet 2017).

Afin de réduire le risque d'EI graves chez les patients présentant des maladies cardiaques, le **finfolid** (GILENYA) est désormais contre-indiqué chez les patients présentant un BAV de 2nd degré ou supérieur, un allongement du QT significatif, des antécédents cardiaques sévères (IDM, AVC, AIT...) ou un traitement antiarythmique – cf. *QdN 2012, 2013* (ANSM 6 novembre 2017).

Une enquête réalisée auprès de maternités afin d'évaluer l'impact de la restriction d'indication de la **bromocriptine** (PARLODEL) sur la prescription d'agonistes dopaminergiques a montré que ces derniers ne représentaient qu'un tiers des méthodes utilisées pour stopper la montée de lait en 2016 versus 95% en 2009. Quand la méthode choisie est médicamenteuse, les agonistes dopaminergiques restaient les plus utilisés (67% **cabergoline** DOSTINEX et génériques, 27% **lisuride** AROLAC et 6% bromocriptine). Un report sur l'homéopathie et des mesures non médicamenteuses a été observé (port de soutien-gorge adapté, application de glace, phytothérapie) – cf. *QdN 2013, 2014* (Prescrire novembre 2017).

EFFETS INFECTIEUX

5 cas rapprochés d'issue fatale d'entérocolite sur terrain neutropénique survenus en 2016 sous traitement par **docetaxel** (TAXOTERE et génériques) dans le cadre du traitement du cancer du sein ont été rapportés. Ils concernaient tous des femmes entre 46 et 73 ans traitées par docetaxel en monothérapie ou en association en situation adjuvante ou néoadjuvante de cancer du sein.

Une évaluation européenne des déclarations enregistrées dans la base de données européenne de janvier 2015 à 2017 n'a pas montré d'augmentation de la fréquence de survenue des entérocolites neutropéniques avec le docetaxel (princeps ou génériques).

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance montrent que les cas d'effets indésirables de type colite ou choc septique sont rares dans toutes les indications (187 cas sur plus de 20 ans dont 47 ayant conduit à un décès) au regard des centaines de milliers de patients traités. Le nombre de cas graves a augmenté au cours de 2 périodes (2010 et 2015-2016) sans qu'aucune cause n'ait été identifiée (hausse de la vigilance des professionnels de santé ?).

L'analyse clinique des cas de décès a montré que les complications fatales prennent la forme d'une colite compliquée de choc septique en période de cytopénie profonde. Les signes cliniques

apparaissent entre le 4^{ème} et le 10^{ème} jour et pour un grand nombre, dès la 1^{ère} cure, suggérant une possible susceptibilité individuelle. L'apparition de troubles digestifs doit amener le patient à consulter son oncologue.

Par ailleurs, l'analyse de la qualité pharmaceutique a montré que tous les résultats étaient conformes et qu'il n'y avait aucune différence entre les différents produits à base de docetaxel – princeps ou génériques.

L'enquête a été étendue aux spécialités à base de paclitaxel et a confirmé le profil d'effets indésirables graves de ces médicaments.

A l'issue des analyses des données disponibles dans l'Union Européenne, le PRAC a conclu qu'il n'était pas observé de modification de la fréquence des notifications de cas de colites neutropéniques sous docetaxel.

La recommandation de non-utilisation du docetaxel dans les cancers du sein localisés opérables a été levée. Une prescription systématique de facteurs de croissance est par ailleurs préconisée. Afin de limiter les risques liés à leur utilisation et mieux encadrer les pratiques, l'Inca devrait émettre un avis d'experts sur la place de ces médicaments dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques et les conduites à tenir pour la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves (ANSM 15 et 17 février, 27 et 29 mars, 2 mai, 27 juin et 5 juillet 2017).

Dans le cadre de l'extension d'AMM dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH octroyée au TRUVADA (**tenofovir + emtricitabine**) en août 2016, des documents de réduction des risques ont été mis à disposition (brochures prescripteur et patients, courrier de liaison entre prescripteur initial et médecin généraliste). Les principaux risques associés à l'utilisation de TRUVADA dans la PrEP sont le risque de toxicité rénale lié au tenofovir et le risque de séroconversion pouvant être associé à l'apparition de mutations de résistance du VIH. En conséquence, un suivi régulier incluant un dépistage du VIH au minimum tous les 3 mois et une surveillance de la fonction rénale est indispensable. Par ailleurs, les initiations de PrEP au cours du temps sont suivies à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie (ANSM 20 février, 28 juillet et 1^{er} décembre 2017).

Dans des études cliniques récentes, une augmentation de la mortalité et un profil de sécurité défavorable ont été observés lorsque la **bendamustine** (LEVACT et générique) était utilisée en association non approuvée ou dans des indications non approuvées. Les toxicités fatales étaient essentiellement infectieuses ; des événements cardiaques, neurologiques et respiratoires ont aussi été rapportés. De plus, une analyse de données de pharmacovigilance depuis la commercialisation a mis en évidence une augmentation de la fréquence des infections opportunistes après un traitement par bendamustine. Un risque de lymphopénie (< 600 cellules / µl) et de diminution du taux de Ly T CDA + (< 200 cellules / µl) a aussi été constaté, notamment lors de l'association au rituximab ; ce risque pouvant persister pendant au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement (ANSM 23 février et 14 avril 2017).

Des cas de réactivation du VHB ont été rapportés chez des patients traités par **ibrutinib** (IMBRUVICA). Tous les patients doivent donc faire l'objet d'un dépistage d'infection par le VHB avant initiation de traitement et être orientés vers un spécialiste en cas de dépistage positif (ANSM 19 juillet 2017).

Afin de répondre aux nouvelles exigences de la pharmacopée européenne visant à réduire la teneur limite en endotoxines bactériennes par heure pour les solutions parentérales administrées par mètre carré de surface corporelle, la solution reconstituée de **decitabine** (DACOGEN) doit désormais être diluée dans des liquides de perfusion froids (NaCl 0,9% ou glucose 5%) de façon à obtenir une concentration finale comprise entre 0,15 et 1,0 mg / ml (ANSM 4 septembre 2017).

Le **natalizumab** (TYSABRI) augmente le risque de développer une nécrose rétinienne aiguë (NRA) causée par les virus herpès simplex et varicelle-zona. Des cas sont survenus chez des patients traités par natalizumab touchant un œil ou les deux et ont entraîné parfois une cécité. L'apparition de symptômes oculaires (baisse de l'acuité visuelle, rougeur, douleur oculaire) doit faire rechercher une

NRA. En cas de diagnostic confirmé, l'arrêt du natalizumab doit être envisagé - cf. QdN 2008, 2010, 2012 et 2016 (courrier laboratoire septembre 2017).

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par la **cladribine** (LITAK, LEUSTATINE). Les diagnostics ont été signalés 6 mois à plusieurs années après le traitement. Une association à une lymphopénie prolongée a été rapportée dans plusieurs cas. En cas de suspicion, le traitement doit être arrêté - cf. QdN 2008 à 2010 (ANSM 4 décembre 2017).

Dans une étude cas/témoins, une équipe danoise a montré un lien entre exposition à un **inhibiteur de la pompe à protons** (**omeprazole, lanzoprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole**) (IPP) et listériose (en dehors de la grossesse). Le mécanisme évoqué est une augmentation du pH gastrique par les IPP, l'acidité gastrique étant une barrière naturelle à la pénétration des listérias dans l'organisme - cf. QdN 2012, 2013 (Prescrire décembre 2017).

EFFETS DIGESTIFS

Un nouveau rapport sur l'utilisation des **collyres mydriatiques** en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie a été publié en mars 2017 afin de rappeler les règles de bon usage et diminuer les risques d'effets indésirables (en particulier digestifs, cardiaques et neurologiques) liés à leur passage systémique - cf. QdN 2012, 2015 (ANSM 23 mars 2017).

EFFETS GYNÉCOLOGIQUES, FERTILITÉ ET GROSSESSE

Les résultats de 7 nouvelles études épidémiologiques investiguant plus en détail le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au **paracétamol** (DOLIPRANE, EFFERALGAN, DAFALGAN et autres) ont été publiés, concernant notamment le risque de troubles du spectre de l'autisme ou de TDAH. Au vu des nombreuses limites de ces études, il a été maintenu qu'aucun lien ne peut être clairement établi à ce jour. Le paracétamol peut donc être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible (ANSM 25 janvier 2017).

Des données préliminaires issues d'une étude indiquent qu'un nombre important de femmes enceintes sont encore exposées à des **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)** prescrits à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse malgré la contre-indication quelle que soit la durée de traitement et la voie d'administration. Une exposition à partir du début du 6^{ème} mois expose le fœtus à un risque d'atteintes rénales et cardiopulmonaires qui peuvent être irréversibles voire mortelles pour le fœtus et/ou le nouveau-né (ANSM 26 janvier 2017).

Les CAP britanniques ont étudié les EI neuropsychiques (convulsions, troubles de la conscience, agitation, agressivité...) des AINS en cas de surdose. Ces troubles neurologiques sont apparus en lien avec la dose. Les convulsions ont surtout été rapportées avec l'acide **mefenamique** (PONSTYL), et les troubles de la conscience avec l'acide mefenamique et le **naproxène** (APRANAX et génériques) (Prescrire avril 2017).

Une carte patiente à remettre systématiquement aux patientes sous **valproate** et ses dérivés (DEPAKINE, MICROPKINE, DEPAMIDE, DEPAKOTE et génériques) a été mise à disposition. Elle a pour objectif de rappeler à la patiente les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition *in utero* et la nécessité d'avoir un moyen de contraception efficace.

D'après une enquête nationale conduite auprès de pharmacies d'officine par l'ANSM en 2016 puis en 2017 afin d'évaluer la mise en application de la nécessité de la présentation d'un formulaire de soin et d'une ordonnance d'un spécialiste < 1 an, les conditions de prescription et de délivrance du valproate et dérivés ne sont pas respectées. L'enquête sera reconduite en 2018.

Les résultats du 2^{ème} volet du programme d'études CNAMTS-ANSM sur les risques liés aux médicaments à base de valproate pendant la grossesse sont publiés. Ce volet avait pour objectif principal d'estimer le risque de malformations congénitales majeures. Sur la période 2011-2015, sur près de 2 M de femmes enceintes, 2 321 ont été exposées au valproate. Le risque de malformations congénitales était 4 fois plus élevé chez les enfants nés d'une femme traitée pour une épilepsie que dans la population générale. Il était 2 fois plus élevé dans l'indication trouble bipolaire. Compte-tenu du fait qu'il existe des alternatives, le valproate est dorénavant contre-indiqué dans l'indication trouble bipolaire chez les femmes enceintes et en âge de procréer en l'absence de contraception efficace (obligation de réalisation test de grossesse + signature accord de soins). En conséquence, une mention et un pictogramme en forme de rond barré intégrant la silhouette d'une femme enceinte sont apposés sur les boîtes pour mentionner cette contre-indication. L'ensemble des antiépileptiques fait l'objet d'une évaluation approfondie du risque tératogène actuellement en cours de finalisation. Une étude exploratoire concernant les troubles neurodéveloppementaux est attendu pour le second semestre 2017 – cf. *QdN 2005, 2013 à 2016* (ANSM 13 février, 02 mars, 27 mars, 20 avril, 6 juillet et 20 octobre 2017).

Une observation de syndrome démentiel réversible a été rapportée chez une patiente de 81 ans traitée au long cours par acide valproïque pour une épilepsie. La patiente grabataire avait été hospitalisée en raison de son impossibilité à rester à domicile, amaigrie, grabataire, avec entre autres un état cognitif très perturbé et un syndrome parkinsonien. 7 mois après l'arrêt du médicament, la patiente ne présentait plus de trouble cognitif notable. Des syndromes parkinsoniens et des syndromes démentiels lentement réversibles à l'arrêt de l'acide valproïque sont décrits parfois chez des sujets jeunes (Prescrire septembre 2017).

Les conditions de prescription et de délivrance de l'**alitreinoïne** (TOCTINO) ont été alignées sur celles des autres rétinoïdes, **isotretinoïne** (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE, PROCUTA) et **acitretine** (SORIATANE) : la prescription initiale est donc dorénavant réservée aux dermatologues. Compte-tenu du caractère tératogène du médicament, un plan de prévention des grossesses existe pour les femmes en âge de procréer (contraception efficace, tests de grossesse et prescription limitée à 30 j avec délivrance dans les 7 j suivant la prescription). De même, une surveillance régulière clinique (en raison du risque de troubles psychiatriques) et biologique (risque de troubles lipidiques) – cf. *QdN 2012, 2013, 2015* (ANSM 14 avril 2017).

Une étude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène de l'acitretine a été menée à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie dans une cohorte de 10 402 femmes ayant débuté un traitement entre janvier 2007 et décembre 2015. Les résultats montrent que des grossesses persistent en cours de traitement ou dans les mois suivant son arrêt. Le taux de réalisation d'un test de grossesse à l'initiation de traitement a augmenté (14% en 2007 versus 37% en 2015) ; ce taux est plus important quand le prescripteur est un dermatologue qu'un généraliste. En effet, 20% des initiations de traitement ont encore été effectués par un généraliste en 2015. Par ailleurs, la nécessité de contraception **a été étendue à 3 ans (au lieu de 2)** après arrêt du traitement (ANSM 22 juin 2017).

Suite à la réévaluation des données d'efficacité et de sécurité de GINKOR FORT (**ginkgo biloba, heptaminol, troxerutine**), les informations du RCP ont été modifiées. Compte-tenu de l'absence de données suffisantes chez la femme enceinte, des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du ginkgo biloba, GINKOR FORT ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement. De plus, en raison des propriétés antiagrégantes, la prudence est recommandée chez les patients ayant un terrain hémorragique ou ayant un traitement concomitant anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Par précaution, le médicament devra être arrêté 3 à 4 jours avant un acte chirurgical. Les EI « hypertension » et « réactions anaphylactiques » ont été ajoutés au RCP – cf. *QdN 2007* (ANSM 25 juillet 2017).

De nouvelles mesures s'appliquent lors de la prescription de **bosentan** (TRACLEER et génériques) afin de réduire le risque tératogène et de toxicités hépatique et hématologique. La prescription de bosentan est donc soumise à l'utilisation d'une contraception efficace et d'une surveillance hépatique et hématologique régulière – cf. *QdN 2006, 2008* (courrier laboratoires septembre 2017).

La spécialité renfermant du **misoprostol** CYTOTEC ne sera plus commercialisée à compter du 1^{er} mars 2018. Malgré plusieurs mises en garde, le médicament était utilisé majoritairement hors-AMM pour le déclenchement de l'accouchement à partir de 37 SA ou dans l'IVG sans information adaptée des patientes et malgré le risque d'EI graves pour la mère et l'enfant (rupture utérine, hémorragies, anomalies du rythme cardiaque fœtal). Un groupe de travail a été mis en place pour définir les mesures devant être instaurées dans le champ de l'interruption de grossesse et celui du déclenchement de l'accouchement à terme – cf. QdN 2005, 2013, 2016 (ANSM 20 octobre et 22 novembre 2017).

Un nouveau pictogramme « femme enceinte » sera désormais apposé sur les boîtes de médicaments pouvant présenter un danger (pictogramme triangle) ou interdits (pictogramme rond barré) (ANSM 16 octobre 2017).

Malgré la recommandation de ne pas utiliser les IEC et les ARAII au cours du 1^{er} trimestre et leur CI aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, des femmes enceintes continuent d'être exposées, ce qui peut avoir des conséquences graves, voire fatales pour le fœtus ou le nouveau-né. Afin de sécuriser l'utilisation de ces médicaments et renforcer l'information auprès de femmes et des professionnels de santé, un pictogramme « femmes enceintes » va être apposé sur les boîtes de ces médicaments – cf. QdN 2006 à 2008, 2013 (ANSM 18 octobre 2017).

EFFETS HÉMATOLOGIQUES ET SUR L'HÉMOSTASE

Des données suggèrent un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de la mortalité lorsque l'**antithrombine III** (ACLOTINE) est administrée aux nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire souvent associé à un faible taux d'antithrombine. ACLOTINE ne doit donc pas être administrée dans cette indication pour laquelle par ailleurs aucun bénéfice clinique n'a été démontré (ANSM 8 mars 2017).

Des modifications du taux de prothrombine peuvent survenir chez certains patients recevant de la **cefazoline** ou d'autres céphalosporines. Il est donc nécessaire de surveiller l'INR chez les malades recevant de la cefazoline et si, besoin, d'administrer de la vitamine K afin d'éviter le risque hémorragique (ANSM 3 mars 2017).

L'Agence suisse de pharmacovigilance a informé de notifications d'agranulocytoses et de syndrome de Stevens-Johnson liées au **rivaroxaban** (XARELTO). Ces EI ne figurent pas dans le RCP européen (Prescrire mars 2017).

Depuis sa commercialisation, des observations de troubles musculosquelettiques (myalgies, crampes, arthralgies, douleurs osseuses et des membres, difficultés à la marche, atteintes tendineuses et aponévrosite) ont été enregistrées avec le rivaroxaban dans la BNPV. Les symptômes sont apparus dans la moitié des cas au cours des 7 premiers jours de traitement avec une évolution favorable dans les 15 jours suivant l'arrêt. Le rivaroxaban n'était pas associé à d'autres médicaments exposant à des troubles musculosquelettiques (statines, quinolones) (Prescrire novembre 2017).

Des événements hémorragiques sévères (comprenant des hémorragies intracrâniennes et du tractus GI) ont été rapportés lors de l'utilisation du **cobimetinib** (COTELLIC). En cas d'hémorragie de grade 3 ou 4, le traitement sera suspendu et uniquement repris pour les grades 3, et sur la base d'une évaluation clinique. Le cobimetinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de saignement (métastases cérébrales, médicaments augmentant le risque hémorragique). Le cobimetinib peut entraîner aussi des rhabdomyolyses et des élévations des CPK. Les CPK et la créatininémie doivent être mesurés avant le début du traitement puis tous les mois. Les signes d'une rhabdomyolyse seront recherchés en cas d'élévation des CPK afin de déterminer si le traitement doit être interrompu, définitivement ou non (ANSM 26 avril 2017).

L'ensemble des données disponibles ne met pas en évidence une différence de risque de développer des inhibiteurs entre les **facteurs VIII** recombinants et ceux du plasma. L'évaluation devra être poursuivie au niveau de chaque produit. La balance bénéfice-risque (B/R) de l'ensemble de facteurs VIII reste favorable. Les RCP devront mentionner les données actualisées de fréquence de développement d'AC inhibiteurs c'est à dire « très fréquent » (≥ 1 patient sur 10) chez les patients naïfs et « peu fréquent » ($< 1/100$) chez les patients préalablement traités – cf. QdN 2013, 2016 (ANSM 18 mai et 29 septembre 2017).

EFFETS HÉPATIQUES

Des cas d'atteintes hépatiques graves, dont 4 ayant conduit à une transplantation hépatique, susceptibles d'être liés à l'utilisation répétée et/ou prolongée de **ketamine** à doses élevées ont été rapportés. Il s'agissait d'atteintes cholestatiques de type cholangite liées à des durées de traitement de 1 à 5 mois en continu, à des posologies élevées dans la prise en charge de douleurs rebelles (> 100 mg / j) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg / h en 3 à 6 h) chez des grands brûlés (ANSM 20 juin et 4 juillet 2017).

Suite à une augmentation de son usage à des fins récréatives et du nombre de cas d'abus ainsi que des signalements de trafic en hausse, les préparations injectables de ketamine suivront la réglementation applicable aux stupéfiants, en plus des parties déjà appliquées, à savoir la prescription sur ordonnance sécurisée et la traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial (ANSM 26 janvier 2017).

Le **flutamide** est connu pour donner des atteintes hépatiques dont des hépatites fulminantes chez les hommes le prenant pour cancer de la prostate. Des cas ont aussi été recensés par l'Agence espagnole du médicament chez des femmes l'utilisant à plus faible dose dans des troubles liés à une hyperandrogénie (hirsutisme, acné, alopecie androgénique). Parmi les 10 cas recensés, deux ont nécessité une transplantation dont l'une a été fatale (Prescrire juin 2017).

INTERACTIONS

Des observations de neuropathies et de leucopénies chez des patients sous **paclitaxel** (TAXOL et génériques) et **clopidogrel** (PLAVIX et génériques) ont été rapportées par l'EMA. Le mécanisme évoqué de cette interaction est d'ordre pharmacocinétique. Un métabolite du clopidogrel est un inhibiteur du CYP2C8 qui est une voie de métabolisation du paclitaxel. Cette interaction expose à une augmentation du risque d'EI dose-dépendants du paclitaxel (Prescrire mai 2017).

Trois observations d'interaction entre le **miconazole** en comprimés gingivaux muco-adhésifs (LORAMYC) et le **tacrolimus** (PROGRAF et génériques) ont été rapportées. Les 3 patients avaient des concentrations plasmatiques de tacrolimus équilibrées qui ont augmenté après le début de la prise de tacrolimus. Le miconazole est un inhibiteur du CYP3A4 qui est une voie de métabolisation du tacrolimus (Prescrire juillet 2017).

EFFETS MÉTABOLIQUES

Les perfusions de **solutés glucosés**, quelle que soit leur concentration, et principalement le G5, ne doivent pas être utilisés à des fins de substitution liquidienne sans apport approprié en électrolytes. Ils exposent à un risque d'hyponatrémie potentiellement grave en particulier chez l'enfant qui peut être à l'origine d'une atteinte cérébrale (encéphalopathie) pouvant provoquer des complications neurologiques irréversibles voire fatales (ANSM 21 juin 2017).

EFFETS NEUROLOGIQUES

La suspension des AMM de 3 produits de contraste à base de **gadolinium** de type linéaire (**gadodiamide** OMNISCAN, **gadoversetamide** OPTIMARK, **gadopentate** MAGNEVIST) a été recommandée par mesure de précaution par l'Europe en raison de données montrant un dépôt de gadolinium dans le cerveau, sans conséquence clinique rapportée à ce jour – cf. *QdN 2016* (ANSM 27 mars, 19 avril et 28 juillet 2017).

Une observation de mouvements répétitifs involontaires de mâchonnements compatibles avec des dyskésies tardives a été publiée chez une femme de 93 ans sous **betahistine** (SERC et génériques). La patiente n'avait aucune affection identifiée et son examen neurologique était normal. Les dyskésies ont régressé à l'arrêt du traitement. Cet effet serait lié à l'effet antagoniste H3 du médicament – cf. *QdN 2015* (Prescrire mai 2017).

Les spécialités à base de **trimebutine** (DEBRICALM, DEBRIDAT et génériques) sont désormais contre-indiquées chez l'enfant < 2 ans en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves, en particulier neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie), notamment lié à un risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Les indications sont désormais restreintes au traitement des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (ANSM 28 juillet 2017).

En l'absence de données d'efficacité des suppositoires et crème rectale associant de la trimebutine aux ruscogénines (PROCTOLOG), et au regard du risque des réactions immuno-allergiques (dermite de contact, urticaire, eczéma, choc anaphylactique), le B/R de ces spécialités a été considéré comme négatif se traduisant par un retrait des AMM (ANSM 4 juillet 2017).

EFFETS OCULAIRES

Une évaluation européenne est en cours à propos de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires chez des patients traités par **everolimus** (CERTICAN, AFINITOR, VOTUBIA). L'enquête va être étendue au **sirolimus** (RAPAMUNE) et au **temsirolimus** (TORISEL) (ANSM 27 juin 2017).

EFFETS OSTÉOMUSCULAIRES

Une augmentation de l'incidence des décès et des fractures a été observée dans une étude clinique chez des patients chimio-naïfs ayant un cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) métastatique et recevant du **dichlorure de radium 223** (XOFIGO) en association avec de l'acétate d'abiratéron et de la prednison/prednisolone. Dans l'attente des résultats complets de l'analyse, les patients CRPC ne doivent pas être traités par cette association (ANSM 13 décembre 2017).

EFFETS PSYCHIQUES

Dès la commercialisation en 2007 de la **varenicline** (CHAMPIX), des troubles de l'humeur et des comportements suicidaires ou agressifs ont été signalés. La FDA a demandé un essai comparatif visant à mieux cerner les effets neuropsychiques du médicament (essai EAGLES) dont les résultats de la comparaison varenicline versus nicotine versus bupropion (ZYBAN) ont été publiés en 2016. L'essai, qui manquait de puissance, n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes de nouveaux troubles psychiques selon les traitements. Les effets neuropsychiques restent suivis par les agences du médicament – cf. *QdN 2007, 2008, 2011* (Prescrire mars 2017).

L'ANSM a lancé des investigations au niveau national suite à une augmentation du nombre de déclarations reçues en lien avec le dispositif intra-utérin à base de **levonorgestrel** MIRENA. Au niveau

européen, de nouveaux effets indésirables (anxiété, vertiges, fatigue, irritabilité...) non mentionnés dans le RCP et la notice patient ont été rapportés. Concernant l'anxiété, l'EMA a considéré qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour établir un lien. En France, la plupart des déclarations reçues concerne des EI déjà connus et précisés dans la notice d'informations (céphalées, perte de cheveux, acné, perte de libido...). D'autres EI devront être rajoutés dans la notice (asthénie, séborrhée) et certains nécessitent des investigations complémentaires (arthralgie, psoriasis...). Enfin, l'ANSM élabore un document pour renforcer l'information des femmes au moment de choisir une contraception (ANSM 12 mai et 16 novembre 2017).

Depuis le début du plan d'actions initié par l'ANSM en raison du risque de thrombose veineuse plus important avec les **contraceptifs oraux combinés** (COC) de 3^{ème} et 4^{ème} générations au regard de celui des COC de 1^{ère} et 2^{ème} générations, les parts de marché de ces derniers sont en constante augmentation depuis 2012 par rapport aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. (79% versus 21% respectivement). Les femmes et les prescripteurs semblent donc bien privilégier les COC à risques thromboemboliques les plus faibles (COC contenant du levonorgestrel en association avec 20 µg d'estrogènes) – cf. *QdN 2010 à 2014* (ANSM 7 mars 2017).

Pour les femmes souhaitant utiliser une contraception d'urgence renfermant du **levonorgestrel** (NORLEVO et génériques) et ayant été traitées par un produit de santé inducteur enzymatique au cours des 4 dernières semaines, il est préconisé d'utiliser une contraception d'urgence non hormonale, à savoir un DIU au cuivre qui peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport non protégé. Si ce n'est pas possible, il est recommandé de doubler la dose standard de levonorgestrel de 1,5 à 3 mg afin de compenser la réduction de la concentration plasmatique du levonorgestrel (ANSM 17 janvier 2017).

L'ANSM a renouvelé la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du **baclofène** (LIORESAL et génériques) pour 1 an qui peut être prescrit en 1^{ère} intention dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage et pour la réduction de la consommation d'alcool. Un nouveau protocole de traitement et de suivi est mis en place et le dispositif de la RTU est simplifié. Le portail d'inclusion est supprimé car trop complexe. Les rapports définitifs des deux études ALPADIR et BACLOVILLE sont attendus ; en revanche, les résultats de l'étude CNAMTS-ANSM en vie réelle ont été publiés en juillet. Ils ont mis en évidence une utilisation du baclofène en dehors de son AMM, principalement dans l'indication de la RTU mais aussi dans des usages non validés comme le traitement de la démence et des douleurs rhumatologiques. En dehors des indications neurologiques, les patients recevant des doses quotidiennes élevées sont minoritaires (9% ont reçu des doses > 75 mg en 2015 ; moins de 1% > 180mg). Ces résultats ont montré aussi que l'utilisation du baclofène est associée à un risque accru, et augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux autres traitements de l'alcoolodépendance. Ces données seront prises en compte dans le cadre du dossier d'AMM déposé pour le traitement de l'alcoolodépendance mais d'ores et déjà, la dose maximale autorisée dans la RTU est limitée à 80 mg/j – cf. *QdN 2011 à 2016* (ANSM 16 mars, 3, 25 juillet et 28 novembre 2017).

Des cas de dépression et plus rarement d'idées suicidaires ont été observés chez des hommes traités pour la chute de cheveux par **finasteride** 1 mg (PROPECIA et génériques). Ce risque était déjà connu avec finasteride 5 mg (CHIBRO-PROSCAR et génériques). Le traitement par finasteride doit être interrompu devant tout symptôme psychiatrique – cf. *QdN 2016* (ANSM 26 octobre 2017).

L'analyse de la BNPV a montré que des troubles psychotiques, des dépressions, des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients prenant un **anti-TNF alpha** (**adalimumab** HUMIRA, **certolizumab** CIMZIA, **etanercept** ENBREL, **golimumab** SIMPONI et **infliximab** REMICADE et biosimilaires). Les antécédents psychiques des patients doivent être recherchés avant de prescrire un anti-TNF et l'apparition de symptômes psychiques est à surveiller (Prescrire novembre 2017).

Les anti-TNF alpha, utilisés seuls ou en combinaison avec les thiopurines, sont associés à un risque multiplié par 2 à 3 de lymphome d'après une étude menée sur une large cohorte de patients atteints de MICI à partir des données de l'Assurance Maladie. La combinaison des 2 traitements est associée à un risque multiplié par 6. Ces résultats doivent être pris en compte dans la stratégie de prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI (ANSM 7 novembre 2017).

Une observation d'hypersexualité sous **donepezil** (ARICEPT et génériques) a été rapportée chez un patient de 71 ans. D'autres cas sont enregistrés dans la BNPV ou sont publiés. Les troubles sont apparus en début de traitement (de quelques jours à 3 mois) ou lors de l'augmentation de dose. L'arrêt du médicament a entraîné la disparition de ces comportements et sa réintroduction a parfois été suivie de la réapparition des effets. Le mécanisme n'est pas établi (Prescrire novembre 2017).

EFFETS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES

Des cas de décès sont survenus au cours de la phase d'initiation de traitement par **selexipag** (UPTRAVI). Ce signal a été évalué au niveau Européen. Les données issues des essais cliniques ainsi que la revue synthétique des données de pharmacovigilance internationale collectées depuis la commercialisation du médicament n'ont pas suggéré de surmortalité avec le selexipag comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP et l'ANSM a levé sa recommandation de ne pas initier de nouveaux traitements par selexipag. (ANSM 24 janvier, 23 février et 13 avril 2017).

L'utilisation concomitante de selexipag avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8, tel que le gemfibrozil, est désormais contre-indiquée. En effet, l'administration concomitante du selexipag avec le gemfibrozil augmente d'environ 11 fois l'exposition systémique du métabolite actif du selexipag, et en conséquence, accroît le risque d'effets indésirables du selexipag. Un ajustement de la dose de selexipag peut s'avérer nécessaire en cas d'introduction d'un traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP2C8 ou lors de son interruption (ANSM 15 juin 2017).

Des dyspnées imputées à un collyre à base de **dorzolamide** (COSOPT et génériques) ont été rapportées par l'EMA. Les symptômes ont disparu après arrêt du collyre chez certains patients et sont réapparus lors de la réadministration. La dyspnée est l'un des 1^{ers} signes d'acidose métabolique, EI connu de l'acetazolamide (DIAMOX) (Prescrire mars 2017).

Une étude réalisée à partir d'une base de données de médecine générale britannique a montré une augmentation des pneumonies et de la mortalité après syndrome d'allure grippale en cas de prise de **benzodiazépine** (BZD). Trois BZD (**diazepam** VALIUM et génériques, **temazepam** ex-NORMISON et **lorazepam** TEMESTA et génériques) et le **zopiclone** (IMOVANE et génériques) ont été évaluées individuellement : elles étaient chacune associées à une augmentation de mortalité. Une autre étude publiée en Finlande a eu les mêmes conclusions avec un risque particulièrement marqué dans les 30 premiers jours d'exposition (Prescrire mars et juillet 2017).

Les dernières données de consommation des BZD en France montrent une diminution de cette consommation (-5,7% de 2012 à 2015) avec un nombre d'utilisateurs qui reste cependant élevé. En 2015, près de 13,4% des Français ont consommé au moins une fois une BZD. La baisse constatée est plus importante pour les hypnotiques (-12,8%) que pour les anxiolytiques (-3,8%). Les BZD les plus utilisées sont l'alprazolam, le zolpidem et le bromazepam. Celles à ½ vie longue sont moins consommées au profit de celles à ½ vie courte (ANSM 5 avril 2017).

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP), parfois d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par **mitomycine C** (AMETYCINE). Certains cas sont survenus dans un contexte de pneumopathie interstitielle ou chez des patients présentant des antécédents de BPCO, d'insuffisance respiratoire et d'emphysème pouvant expliquer ou contribuer au développement d'une HTAP. En cas de survenue d'une dyspnée d'effort chez un patient traité par mitomycine C, une échographie cardiaque devra être réalisée afin de rechercher des signes d'élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique. En cas de suspicion d'HTAP, le diagnostic devra être confirmé par cathétérisme droit (ANSM 23 mai 2017).

EFFETS RÉNAUX

Des situations de surdosage en **valaciclovir** (ZELITREX et génériques) en raison de l'absence d'adaptation posologique à la fonction rénale chez des patients IR (notamment personnes âgées) ont conduit à des insuffisances rénales aiguës et/ou des effets indésirables neurologiques (confusion, hallucinations, agitation et altération de la conscience). La clairance de la créatinine doit être fréquemment contrôlée en cas de traitement et la posologie adaptée en cas d'IR. Un apport hydrique suffisant est recommandé (ANSM bulletin des vigilances n°74 juillet 2017).

TUMEURS/CANCERS

Une enquête a montré que plus de la moitié des médecins répondants sur les 300 interrogés à propos du **voriconazole** (VFEND et génériques) n'avait pas connaissance du risque de cancer épidermoïde cutané (CEC) alors qu'environ 90% connaissaient les risques de phototoxicité et d'hépatotoxicité. Ces CEC ont été rapportés en particulier chez des patients ayant des antécédents de réactions phototoxiques ou au cours de traitement au long cours. Le traitement doit donc être le plus court possible. En cas de survenue de réactions phototoxiques, l'arrêt du médicament doit être envisagé. Des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans la population pédiatrique chez qui la fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée – cf. QdN 2010 (ANSM bulletin des vigilances n°74 juillet 2017).

MÉSUSAGES, ERREURS

NON-RESPECT DE L'INDICATION/DE LA VOIE OU DES MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Malgré la mise en œuvre de mesures correctives (modification étiquetage, information contenue dans RCP et notice diffusion affiche), l'ANSM est encore destinataire de signalements d'erreurs médicamenteuses liés à l'administration par IVD, sans dilution, d'ampoules concentrées de **chlorure de potassium**. L'ANSM met à disposition une affichette à destination des établissements de santé (médecins, personnel soignant et pharmaciens) rappelant les règles de bon usage – cf. QdN 2011 (ANSM 30 mai 2017).

Des prescriptions et administrations de **gentamicine** (PANPHARMA) hors-AMM par voie inhalée ont été identifiées. Cet usage est déconseillé d'autant que la présence de sulfites sous forme anhydre sulfureux peut entraîner ou aggraver des réactions anaphylactiques ou provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme (ANSM 28 août 2017).

CONFUSIONS LIÉES À LA SPÉCIALITÉ, AU NOM OU À LA PRÉSENTATION

Des cas d'ingestion de spécialités destinées à la voie cutanée à base de **ketoconazole** (sachet-dose ou récipient unidose) (KETODERM et génériques) à la place de médicaments également présentés en sachet-dose destinés à la voie orale (GAVISCON, MAALOX) ont été rapportés à l'ANSM. Les sachets de ketoconazole devront mentionner "ne pas avaler" et "voie cutanée". Il est recommandé de conseiller aux patients de conserver les sachets dans leur boîte dans l'armoire à pharmacie et si besoin de les stocker séparément dans les voies d'administration sont différentes (ANSM bulletin des vigilances n°72 février 2017)

Les médicaments injectables à base d'**amphotéricine B** (ABELCET, AMBISOME, FUNGIZONE) ne sont pas interchangeables. Afin d'éviter toute confusion, ces médicaments doivent être prescrits sous leur nom de marque en plus de la DCI. Le paramétrage local des logiciels d'aide à la prescription doit être vérifié afin d'éviter tout risque d'erreur et de surdosage en amphotéricine B pouvant entraîner de graves atteintes cardiaques ou rénales (ANSM 22 mai 2017).

L'ANSM a été destinataire de deux signalements d'effet indésirable lié à des confusions avec des spécialités étrangères : l'une concernant un surdosage (**prazepam** LYSANXIA en solution buvable délivré en Belgique où le dispositif d'administration est différent) et l'autre une différence de principes actifs (délivrance en Argentine d'une spécialité avec un nom similaire mais contenant une substance active vasodilatatrice plutôt qu'anticoagulante). Il faut donc conseiller aux patients partants à l'étranger de prévoir une quantité de médicament suffisante pour couvrir la durée du séjour, d'emporter toujours la boîte et la notice, l'ordonnance correspondante avec le nom en DCI (ANSM bulletin des vigilances n°74 juillet 2017).

Un risque de confusion entre le médicament **LYTOS (clodronate de sodium tétrahydraté)** et le complément alimentaire **LITHOS** (citrate de potassium et de magnésium) a été signalé lors de la délivrance de ces produits en pharmacie. Il est conseillé aux prescripteurs pour les compléments alimentaires d'ajouter le statut du produit (« complément alimentaire »), de les séparer des médicaments et d'ajouter si possible la mention « à titre de conseil » sur les prescriptions (ANSM juillet 2017).

Des erreurs de reconstitution ont été rapportées avec le **vaccin hexavalent** contre le DTP coqueluche, VHB, Haemophilus influenzae b (Hib) INFANRIX HEXA dont le conditionnement comprend un flacon de poudre contenant l'antigène Hib et une seringue préremplie de suspension blanche contenant les autres antigènes. Par erreur, des enfants ont reçu uniquement le contenu de la seringue préremplie sans reconstitution du flacon de poudre sèche. Ils n'ont donc pas été vaccinés contre Hib. Des erreurs similaires auraient été rapportées avec d'autres vaccins ayant deux contenants distincts (vaccins pentavalents PENTAVAC et INFANRIXQUINTA) (Prescrire décembre 2017).

CONFUSIONS DOSE/VOLUME

Des erreurs médicamenteuses, notamment des surdosages, ont été signalées avec PRODILANTIN renfermant de la **fosphenytoïne sodique**. Des signalements d'issue fatale ont été rapportés en lien avec une confusion entre la concentration (50 mg d'équivalent de phénytoïne sodique EP/ml) et la quantité totale dans le volume total par flacon (500 mg d'EP dans 10 ml de PRODILANTIN) entraînant des surdoses de 10 fois la dose. Des guides posologiques ont été diffusés pour le calcul de la dose de charge en mg d'EP (en fonction du poids : 15 mg/kg/j), le volume de diluant à ajouter et le durée de perfusion. L'affichage de la quantité totale de substance active dans le volume total doit être privilégié plutôt que sa concentration par ml dans les systèmes informatiques de prescription afin d'éviter les risques de confusion (ANSM 19 janvier 2017).

Des cas de surdosage accidentels, jusqu'à 10 fois la dose recommandée, ont été rapportés avec levetiracetam (KEPPRA et génériques). La majorité des surdosages est survenue chez des enfants de 6 mois à 11 ans en raison de l'utilisation d'une seringue doseuse non adaptée ou d'une incompréhension de la dose à mesurer. Il convient aux médecins de prescrire la dose en mg avec équivalence en ml, aux pharmaciens de délivrer la présentation appropriée à l'âge du patient (3 présentations disponibles en fonction de l'âge) et d'en expliquer la façon de mesurer la dose prescrite. Les conditionnements vont être modifiés avec des codes couleurs et de nouveaux pictogrammes pour mieux différencier les présentations – cf. *QdN 2016* (ANSM 24 mai 2017).

Une seringue doseuse graduée en milligrammes remplace désormais la pipette compte-gouttes pour l'administration de l'**haloperidol** (HALDOL) solution buvable à l'hôpital. La présentation sous forme de flacon compte-gouttes reste inchangée en ville. Conformément au RCP, les prescriptions doivent être rédigées en milligrammes mais la correspondance en nombre de gouttes doit être bien expliquée au patient lors de la délivrance en ville (**10 gttes de solution buvable = 1 mg d'haloperidol**) (ANSM 18 mai et 22 juin 2017).

AUTRES MÉSUSAGES

A partir du 14 juillet 2017, les spécialités à base de **codeïne** (EUPHON, NEOCODION...), ethylmorphine (TUSSIPAX...) (sous forme sirop - > liste II, sous une autre forme - > liste I), **dextrométhorphan** (TUSSIDANE, PULMODEXANE...) et **noscopine** (TUSSIDESAL) (- > liste I) ne peuvent plus être délivrées sans ordonnance. La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible – cf. QdN 2014, 2016 (ANSM 17 juillet 2017).

Une augmentation préoccupante du nombre et de la sévérité des intoxications liées à la consommation de **cocaïne** a été constatée par le réseau des CEIP. Elle pourrait être liée à l'augmentation de la concentration du produit vendu (augmentation de la « pureté ») et à sa plus grande disponibilité (ANSM 11 août 2017).

DIVERS

L'ANSM a suspendu par mesure de précaution la commercialisation de l'UVESTEROL D (**vitamine D**) suite au décès d'un nouveau-né de 10 jours; les investigations ayant mis en évidence un lien probable entre ce décès et l'administration du médicament. L'ANSM a décidé en parallèle de réserver l'utilisation de l'UVESTEROL VITAMINE ADEC à l'hôpital et de mettre en place une RTU pour les enfants présentant un syndrome de malabsorption (mucoviscidose, cholestase et insuffisance intestinale) permettant l'utilisation en dehors d'une hospitalisation (délivrance en rétrocession). Afin de limiter le risque de fausse route ou de malaise, l'administration doit respecter scrupuleusement le mode d'administration détaillé dans la RTU. Chez l'enfant < 6 mois, la pipette ne doit être utilisée que pour prélever le volume d'une dose qui sera diluée avec 2 ml d'eau ou de lait dans une tétine adaptée – cf. QdN 2006, 2011, 2013 (ANSM 3, 6 et 13 janvier 2017, 3 février 2017).

La consommation des antibiotiques repart à la hausse en France depuis 2010 (+5,4%) et la France reste parmi les pays européens où celle-ci est la plus élevée. Ce niveau élevé est très préoccupant car favorisant les résistances bactériennes alors que le panel d'antibiotiques de "réserve" s'appauvrit. La consommation d'antibiotiques en ville représente 93% de la consommation totale avec un usage très important des pénicillines et plus particulièrement de l'association amoxicilline + acide clavulanique particulièrement génératrice de résistances. En revanche, la consommation de fluoroquinolones diminue. A l'hôpital, la consommation de céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations se stabilise alors que celle des carbapénèmes augmente (ANSM 10 janvier 2017).

La revue des effets indésirables des **fluoroquinolones** menée par la FDA en 2016 a conduit à restreindre leur utilisation dans des indications moins sévères. Alors que le Canada a décidé une approche similaire, l'agence européenne commence la réévaluation globale des données européennes au vu du risque d'effets indésirables durables, handicapants, irréversibles touchant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux – cf. QdN 2007 à 2009, 2012, 2015 (ANSM 23 février 2017).

Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en **levothyroxine** tout au long de la durée de conservation du médicament, la formule de LEVOTHYROX a été modifiée à la demande de l'ANSM (et les couleurs des boîtes changées). La nouvelle formule (NF) a été mise à disposition fin mars. Le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlé dans les 6 à 8 sem pour les patients dont l'équilibre thérapeutique est difficile à atteindre, ayant un cancer de la thyroïde, une maladie cardiovasculaire, chez les enfants, les personnes âgées et dans les 4 sem chez les femmes enceintes.

Suite aux nombreuses déclarations d'effets indésirables, l'ANSM a réalisé des contrôles du LEVOTHYROX qui ont confirmé sa bonne qualité. Afin d'apporter des solutions aux patients continuant à présenter des EI avec la NF, l'ANSM a mis à disposition d'autres médicaments à base de levothyroxine. Une enquête est en cours visant à analyser les signalements d'EI dont les premiers résultats ont été présentés en octobre. 14 633 signalements ont été reçus par les CRPV et représentent 0,6 % des 2,6 millions de patients traités par NF. Les effets les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule. Aucun effet indésirable d'un type nouveau, qui serait

spécifique de la NF, n'a été retrouvé. L'enquête de pharmacovigilance se poursuit. Du fait de la fréquence inattendue de signalements et de certains cas de patients qui présentent à la fois des signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie avec des dosages de TSH dans les normes attendues, un groupe de travail constitué de professionnels de santé, pharmacovigilants et patients sera mis en place afin de poursuivre les investigations. En parallèle, l'ANSM a lancé une étude de pharmacoépidémiologie pour étudier les effets du changement de formule sur l'ensemble des patients traités (ANSM 2 mars, 27 septembre, 2 et 11 octobre 2017).

La liste des médicaments du SNC pouvant altérer la conduite automobile et concernés par l'apposition d'un pictogramme vient d'être actualisée alors qu'en France, 3,4% des accidents mortels de la route sont liés à une prise de médicaments et dans la moitié des cas, à des benzodiazépines. Un kit de communication sera mis à disposition des pharmacies d'officine pour sensibiliser le public aux effets des médicaments sur la conduite des véhicules – cf. *QdN 2005, 2009, 2016* (ANSM 22 mars 2017).

Un dispositif de communication comprenant la diffusion d'infographies et de recommandations de santé publique a été mis en place cet été par les agences sanitaires. Etaient abordés notamment la conservation des médicaments en cas de fortes chaleurs, la protection et les soins en cas de piqûres et morsures, la consommation de drogues (ANSM 4 juillet 2017).

Des programmes d'apprentissage ayant pour objectif l'acquisition d'un geste technique nécessaire à l'administration d'un médicament ont été créés par la loi HPST. Ils consistent en la mise à disposition de services tels que des visites d'infirmières à domicile, de la documentation pédagogique ou la mise en place de centres d'appels téléphoniques. Les bilans de ces programmes (concernant essentiellement les hormones de croissance, les interférons dans la SEP et les biothérapies) ont montré que les patients en bénéficiant acquièrent rapidement le geste technique. Néanmoins, seuls 10 à 35% des patients traités par les médicaments pouvant être concernés par ces programmes souhaitent en bénéficier et 10 à 30% des médecins concernés l'ont proposé à leurs patients (ANSM 3 juillet 2017).

L'opération PANGEA X a permis la saisie de plus de 433 000 produits de santé illicites et 1,4 tonnes de produits en vrac provenant à 70% d'Asie. La majorité de ces produits était constituée de médicaments sans AMM, de médicaments détournés de leur usage et utilisés comme stupéfiants, de produits dopants ou de crèmes éclaircissantes. Parmi les produits illicites, l'opération s'est axée sur le FENTANYL et ses dérivés en raison de la recrudescence du trafic, de la consommation récréative de fentanylloïdes depuis 5 ans et de plusieurs cas d'overdose. 16 nouveaux dérivés du fentanyl ont d'ailleurs été inscrits sur la liste de stupéfiants le 8 septembre 2017 (ANSM 26 septembre 2017).

INDEX

Les retraits, ne sont pas indexés, mais sont classés par ordre alphabétique dans leur chapitre

A			
abacavir	29	ceretinib	13
ABELCET	39	CERTICAN	36
abiraterone	36	certolizumab	23, 37
ACARIZAX	1	CERVARIX	22
acitretine	33	CHAMPIX	36
ACLOTINE	34	CHIBRO-PROSCAR	37
ACNETRAIT	33	CIMZIA	23, 37
adalimumab	37	CINQAERO	10
AFINITOR	16, 36	cladribine	32
AKYNZEO	1	clopidogrel	35
alitretinoïne	24, 33	cobimetinib	34
alogliptine	29	codeine	41
alprazolam	38	CONCERTA	30
AMBISOME	39	CONTRACNE	33
AMETYCINE	38	COPAXONE	25
amphotericine B	39	CORTIMENT	20
APRANAX	32	COSOPT	38
aprepitant	16	COTELLIC	34
ARANESP	29	crizotinib	18
ARICEPT	38	CURACNE	33
AROLAC	30	CYRAMZA	16
arsenic trioxyde	18	CYTOTEC	34
asfotase alfa	7		
ATACAND	18	D	
AVASTIN	16	DACOGEN	31
axitinib	28	dalbavancine	6
		dasabuvir	25
B		DEBRIDAT	14, 36
baclofene	37	decitabine	31
baricitinib	11	deferiprone	22
bendamustine	31	DELPRIM	5
benfluorex	29	DEPAKINE	25, 32
betahistine	36	DEPAKOTE	15, 25, 32
BETMIGA	29	DEPAMIDE	15, 25, 32
bevacizumab	16	DESERNIL	29
bosentan	33	dexfenfluramine	29
brivaracetam	8	dextromethorphan	41
BRIVIACT	8	diazepam	38
bromocriptine	30	divalproate	15, 32
budesonide	20	docetaxel	30
		donepezil	38
C		dorzolamide	38
cabergoline	30	DOSTINEX	30
CABOMETYX	2		
cabozantinib	2	E	
candesartan	18	edoxaban	4
carbamazepine	26	EDURANT	22
cefazoline	34	eltrombopag	21
ceftaroline	22	emtricitabine	31
CELOCURINE	28	ENBREL	37
		enoxaparine sodique	19
		EPCLUSA	5
		EPREX	29

eribuline	17		
erythropoïetine	28		J
esomeprazole	32	JANUVIA	29
etanercept	37		
ethylmorphine	41		K
EUPHON	41		
everolimus	2, 16, 23, 36	KANUMA	6
EXVIERA	25	KEPPRA	40
		ketamine	24, 35
F		ketoconazole	39
FENTANYL	42	KEYTRUDA	28
FERRIPROX	22	KIVEXA	29
FIASP	4	KUVAN	23
finasteride	37		L
fingolimod	30		
fluindione	28	lamivudine	29
FLUOREX	15	lanzoprazole	32
fluorure de sodium	15	lenalidomide	3, 17
FLUOSTEROL	15	LEUSTATINE	32
fluoxetine	15	LEVACT	31
flutamide	35	levetiracetam	40
fluvestrant	2	levonorgestrel	26, 36
fosphenytoïne	26, 40	levothyroxine	41
FUNGIZONE	39	liraglutide	19
		lisuride	30
G		LITAK	32
GAZYVARO	17	LITHOS	40
GELASPAN	28	LIXIANA	4
GELOFUSINE	28	LORAMYC	35
gemcitabine	39	lorazepam	38
gemfibrozil	38	LOVENOX	19
GILENYA	30	LYSANXIA	40
ginkgo biloba	33	LYTOS	40
GINKOR	33		M
glatiramere	25		
golimumab	37	MAGNEVIST	36
griseofulvine	26	MEDIATOR	29
guanfacine	8	MEDIKINET	30
		mefenamique acide	32
H		methotrexate	11, 12, 21, 23
HALAVEN	17	methoxyflurane	8
HALDOL	40	methylnaltrexone	21
haloperidol	40	methylphenidate	30
heptaminol	33	methylprednisolone	28
HERCEPTIN	29	methysergide	29
HUMIRA	37	METOJECT	21
HYDROCORTANCYL	25	miconazole	35
hydroxycarbamide	14	MICROPAKINE	25, 32
		MIKICORT	20
I		millepertuis	26
IBRANCE	2	mirabegron	29
ibrutinib	3, 31	MIRCERA	29
IMBRUVICA	31	MIRENA	36
INFANRIX HEXA	40	misoprostol	34
INFANRIX QUENTA	40	mitomycine C	38
infliximab	37	MOVENTIG	5
INLYTA	28		N
insuline asparte	4, 19		
INTUNIV	8	naloxegol	5
ISOMERIDE	29	naloxone	23
isotretiolne	33	NALSCUE	23
ivabradine	25, 29	naproxene	32
ixazomib	3	natalizumab	31
		NEOCODION	41
		NEORECORMON	29
		netupitant	1

NEXAVAR	28	rilpivirine	22
NINLARO	3	RITALINE	30
nivolumab	17, 28	ritonavir	25, 26
NORLEVO	26, 37	rivaroxaban	34
noscapine	41	romiplostim	22
NOVORAPID	19	rupatadine	15
NPLATE	22	ruscogenines	14

O

obinutuzumab	17
OLUMIANT	11
ombitasvir	25
omeprazole	32
OMNISCAN	36
OPDIVO	17, 28
OPTIMARK	36

P

paclitaxel	31, 35
palbociclib	2
palonosetron	1
panitumumab	18
pantoprazole	32
paracetamol	32
paritaprevir	25
PARLODEL	30
pazopanib	28
pazotinib	2
pembrolizumab	28
PENTAVAC	40
PENTHROX	8
phenytoine	26
pholcodine	28
PLASMION	28
PLAVIX	35
PONSTYL	32
potassium chlorure	39
prazepam	40
prednisolone	25
PREVISCAN	28
primidone	26
PROCORALAN	25, 29
PROCTOLOG	14, 36
PROCUTA	33
PRODILANTIN	26, 40
PROGRAF	35
PROPECIA	37
PROZAC	15
PULMODEXANE	41

Q

QUASYM LP	30
-----------	----

R

rabeprazole	32
ramucirumab	16
RAPAMUNE	36
regorafenib	28
RELISTOR	21
REMICADE	37
reslizumab	10
REVLIMID	17
REVOLADE	21
rifabutine	26
rifampicine	26

S

sapropterine	23
saxagliptine	29
sebelipase	6
selexipag	9, 38
SERC	36
SIKLOS	14
SIMPONI	37
sirolimus	36
sitagliptine	29
sofosbuvir	5
SOLUMEDROL	28
sorafenib	28
SORIATANE	33
STELARA	20
STILNOX	24
STIVARGA	28
STRENSIQ	7
sunitinib	2, 28
SUTENT	28
suxamethonium	14, 28

T

tacrolimus	35
TAXOL	35
TAXOTERE	30
temazepam	38
temsirolimus	36
tenofovir	31
TOCTINO	24, 33
tofacitinib	12
TORISEL	36
TRACLEER	33
trastuzumab	29
tretinoine	18
trimebutine	14, 36
trimetazidine	25
trimethoprim	5
TRISENOX	18
troxerutine	33
TRUVADA	31
TUSSIDANE	41
TUSSIDESAL	41
TUSSIPAX	41
TYSABRI	31

U

UPTRAVI	9, 38
ustekinumab	20
UVESTEROL	24, 41

V

valaciclovir	39
valproate	15, 25, 32
valpromide	15, 32
varenicline	36
VASTAREL	25

SOURCES DOCUMENTAIRES

Les sources documentaires sont annotées en fin de paragraphe, avec les abréviations suivantes :

Sources documentaires : [abréviations]

- La revue Prescrire [P + mois]
- Avis de la Commission de Transparence [HAS]
- Résumé des caractéristiques du produit [RCP] (Vidal ou ANSM)
- Banque de données sur le médicament Thériaque® et la Lettre d'Info Thériaque [THE]
- Informations issues du site ANSM [ANSM + mois]
- Vidal news [VN + mois]
- Informations du laboratoire [IL + mois]
- Lettre d'information de l'officine [LIO + mois]

Autres revues consultées :

- Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien
- Le Dossier du CNHIM
- Journal de Pharmacie Clinique
- Folia Pharmacotherapeutica - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
- Actualités en Pharmacologie Clinique – CRPV de Tours
- Bulletin d'Information de Pharmacologie – CRPV de Toulouse

ABREVIATIONS STANDARDISEES

buv = buvable
cp = comprimé
Cons = conservation
EI = effets indésirables
EFF = effervescent
gélule = gélule
inj = injectable
IAM = interaction médicamenteuse
IM = intra-musculaire
IV = intra-veineuse
lab = laboratoire
perf = perfusion
pdre = poudre
PO = per os
prep = préparation
QdN = Quoi de Neuf
Remb = Remboursé
NR = Non Remboursé
sp = sirop
sol = solution
solv = solvant
SC = sous-cutané
suppo = suppositoire
susp = suspension