



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°4 OCTOBRE-NOVEMBRE-DECEMBRE 2019

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
Aplasia fébrile et syndrome de Lyell sous lomustine - Erreur médicamenteuse marquante dans le contexte de rupture de stock en Belustine®.....	1
VOS QUESTIONS AU CRPV.....	3
Les produits de contraste iodés peuvent-ils être à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée ?.....	3
INFORMATIONS ANSM.....	5
Finastéride 1 mg (Propecia® et génériques).....	5
Ondansétron (Zophren® et génériques).....	5
Paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	5
Ifosfamide.....	6

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

#### Aplasia fébrile et syndrome de Lyell sous lomustine - Erreur médicamenteuse marquante dans le contexte de rupture de stock en Belustine®

Le CRPV de Rennes a reçu mi-juin 2019 de la part d'un établissement de la région, le cas d'un patient, âgé de 70 ans, présentant notamment un gliome de grade III non opérable, pour lequel un traitement par protocole PVP associant lomustine, vincristine et procarbazine est débuté : J1 lomustine per os, J8 vincristine IV, J8 à J21 procarbazine per os matin et soir, J28 vincristine IV. La première cure de chimiothérapie se déroule sans événement majeur. Le deuxième cycle de chimiothérapie est donc débuté. Quatorze jours plus tard, le patient est hospitalisé devant une éruption maculopapuleuse avec érythrodermie du tronc et une aplasia fébrile (taux de leucocytes inférieur à 0.1G/L, hémoglobine à 9g/dl, plaquettes à 5G/L). Une antibiothérapie est débutée. Le patient est confus, désorienté et ralenti, un syndrome de Lyell est suspecté devant un exanthème diffus avec atteinte de 65% de la surface corporelle, un décollement bulleux confluant et une atteinte des muqueuses. Le patient est alors transféré dans un centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves, qui confirme ce diagnostic et qui poursuit l'hydratation et le traitement symptomatique de l'aplasie (GCSF et transfusion plaquettaire). L'évolution est favorable sur le plan cutané avec ré-épidermisation lente mais continue sans signe de surinfection. Cependant, à J20 de l'admission, l'atteinte muqueuse persiste avec notamment l'atteinte endobronchique, de même que l'aplasie avec apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et d'une défaillance rénale. Le patient décède à J22 de son admission dans un contexte de syndrome de Lyell compliqué d'une défaillance multiviscérale.

Après documentation du cas, il s'avère qu'une erreur médicamenteuse (EM) est survenue chez le patient, avec surdosage de 4 fois la dose, dans un contexte de pénurie de la spécialité Belustine®.

#### RUPTURE DE STOCK EN BELUSTINE®

La **lomustine**, agent alkylant de chimiothérapie par voie orale notamment indiqué dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives et secondaires, n'est **commercialisée en France** que sous la spécialité **Belustine®** (40 mg, **boîte de 5 gélules**).

La posologie usuelle est de 130 mg/m<sup>2</sup> en une seule prise par voie orale, toutes les 6 semaines.

La Belustine® est en **rupture de stock** depuis mi-janvier 2019. Dans ce contexte, le **laboratoire** la commercialisant **met à disposition** depuis le 18 février 2019, à titre

exceptionnel et transitoire, des unités de la **spécialité Cecenu®** (40 mg, **boîte de 20 gélules**), initialement destinées au marché allemand. Dès lors, chaque boîte importée est systématiquement mise à disposition avec une **traduction française** du résumé des caractéristiques du produit (**RCP**) **et de la notice** d'utilisation de la spécialité ainsi qu'un **courrier d'accompagnement** du laboratoire **précisant** bien que chaque gélule contient 40 mg de lomustine et **que chaque boîte contient 20 gélules**.

### Concernant l'aplasie

Les trois molécules utilisées dans le protocole de chimiothérapie du patient (lomustine, procarbazine, vincristine) sont connues pour induire une toxicité hématologique.

D'après les monographies, la vincristine est peu hématotoxique même si des cas d'anémie, leucopénie et thrombopénie ont été rapportés. La procarbazine inhibe l'hématopoïèse, on retrouve surtout des leucopénies et thrombopénies réversibles à l'arrêt du traitement. La **lomustine** induit une toxicité médullaire retardée, qui survient **habituellement 4 à 6 semaines après l'administration** du produit et qui est **dose-dépendante**. Elle est également susceptible d'induire une **toxicité médullaire cumulative, qui conditionne la poursuite du traitement**.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), nous retrouvons un cas d'EM avec surdosage en lomustine, le patient ayant pris 3 comprimés par jour pendant 5 jours au lieu de 3 comprimés en une prise unique. Dans ce cas, la thrombopénie et la leucopénie sont apparues dans les **délais connus et précisés dans la monographie**, soit environ 4 semaines après l'erreur médicamenteuse.

Plusieurs cas d'aplasie sous lomustine, associée à d'autres chimiothérapies, sont enregistrés dans la BNPV. Citons notamment un cas d'aplasie sous procarbazine, vincristine et lomustine : la thrombopénie et la leucopénie sont apparues 4 semaines après le début de la cure, le patient était en aplasie au bout de 6 semaines.

### Concernant le syndrome de Lyell

Nous ne retrouvons pas dans la monographie de la lomustine ni dans celle de la vincristine d'effets indésirables de type syndrome de Lyell. En revanche, dans la monographie de la procarbazine est mentionné le risque de développer un syndrome de Stevens-Johnson.

Cependant, nous retrouvons dans la littérature des cas de syndrome de Lyell impliquant ces trois molécules. En réalisant une analyse de disproportion grâce aux données de la base nationale de pharmacovigilance américaine, de 1968 à août 2012, Rosen et al. ont pu mettre en évidence que les syndromes de **Lyell** étaient **rapportés plus fréquemment qu'attendu avec la lomustine et la procarbazine**. En revanche, la vincristine n'est pas une molécule pour laquelle le signal était significatif [1]. Ces résultats obtenus à partir de cas rapportés ne permettaient pas d'estimer une incidence de survenue, ni d'évaluer un éventuel sur-risque par rapport à d'autres médicaments, mais ils peuvent faire suspecter un signal de pharmacovigilance.

Dans la BNPV, nous retrouvons quelques rares cas de nécrolyse épidermique toxique suite à la prise de vincristine, procarbazine et/ou lomustine (en dehors de tout contexte d'EM et/ou de surdosage). La toxidermie survient généralement entre 9 et 20 jours après le début de la cure de chimiothérapie. L'effet n'apparaît pas forcément au cours de la première cure. Citons par exemple un syndrome de Lyell apparu deux semaines après le début d'une deuxième cure par carmustine (BICNU), vincristine et procarbazine. Malgré la prise en

charge adaptée de la patiente et la mise sous immunoglobulines IV, elle décède un mois après.

L'aplasie prolongée et persistante présente dans notre cas clinique semble pouvoir être imputée au surdosage en lomustine, cette molécule induisant une toxicité médullaire dose dépendante. La lomustine peut également, tout comme la procarbazine, être impliquée dans la survenue du syndrome de Lyell.

## CONTEXTE DE L'EM

Le patient s'est **vu prescrire 5 gélules** de lomustine (soit **200 mg**) en une prise.

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'établissement concerné a délivré une **boîte complète de 20 gélules de Cecenu® en donnant l'information** sur la rupture à l'écrit sur l'ordonnance ; la boîte était associée à une notice en français. L'information n'a cependant pas été donnée oralement au patient ni à son entourage proche, mais à l'ambulancier en charge du transfert du patient.

Le patient, atteint d'un gliome et donc présentant de potentiels troubles cognitifs, a **pris la boîte entière de 20 comprimés de lomustine en une fois** (soit 800 mg au lieu des 200 mg prescrits).

## SIGNALEMENT DU CAS EN TANT QU'EM MARQUANTE AUPRES DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)

Le **CRPV de Rennes** a **transmis à l'ANSM ce cas d'EM** avérée, avec critère de gravité majeure (décès), liée à un conditionnement non adapté, dans un contexte de rupture de stock.

En parallèle, à la **même période**, 3 autres signalements d'EM avec surdosage en lomustine et impliquant le Cecenu® ont été signalés à l'ANSM par nos collègues d'autres CRPV, dont **un cas similaire au nôtre** : il s'agissait d'une patiente de 68 ans atteinte d'un glioblastome, ayant pris en une seule fois les 20 gélules de la boîte de Cecenu® avant de développer une pancytopenie sévère et de décéder 2 mois plus tard d'une défaillance multiviscérale.

A noter que l'observation reçue par le CRPV de Rennes a par ailleurs fait l'objet d'un signalement d'EIGS (Evènement Indésirable Grave lié aux Soins) auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Bretagne, permettant ainsi une analyse des causes systémiques ayant conduit à cette erreur.

## MESURES PRISES PAR L'ANSM

**Suite à l'alerte** remontée par le CRPV de **Rennes** et au **signalement du deuxième cas d'EM** présentant des caractéristiques de survenue similaires au cas rennais, des **mesures immédiates** de prévention et de réduction de risque ont été **entreprises par l'ANSM**.

Parmi ces mesures, un **courrier à l'attention des pharmaciens hospitaliers et des prescripteurs** a été adressé le 14 août 2019 par le laboratoire en accord avec l'ANSM pour permettre une **information sur le risque identifié dans ce contexte de rupture** de stock. Il y est précisé par ailleurs que : *i)* les prescripteurs doivent **mentionner en clair sur l'ordonnance le nombre de gélules à avaler par prise** et doivent s'assurer de la **bonne**

compréhension de la posologie par le patient, ii) les pharmaciens ne doivent **délivrer que le nombre de gélules nécessaire** et inscrire le nombre de gélules par prise sur la boîte délivrée et s'assurer de la bonne compréhension de la posologie par le patient.

En outre, fin août 2019 (courriers en date du 21 puis 28 août), le **laboratoire**, en accord avec l'ANSM, **a demandé aux PUI de reconditionner** la spécialité Cecenu® **en flacons unitaires de 5 gélules** pour se conformer au conditionnement de la Belustine® et éviter les EM. Pour ce faire, le laboratoire a mis à disposition des PUI un « kit de reconditionnement ».

L'ANSM a également demandé au laboratoire de modifier la section 4.4 'Précautions d'emploi' du RCP de la Belustine® recommandant actuellement une « administration de la lomustine par des professionnels de santé expérimentés en chimiothérapies », dans la mesure où la délivrance des traitements en rétrocession hospitalière par les PUI est répandue et autorise une administration du traitement par les patients eux-mêmes à domicile.

## AU TOTAL

Les ruptures d'approvisionnement de médicaments constituent une véritable préoccupation de santé publique. Depuis 2006, les professionnels de santé de tous les pays, dont la France, notent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments. Celles-ci concernent aussi bien les pharmacies d'officine que les établissements de santé et tous les types de spécialités [2].

Le cas Belustine®/Cecenu® illustre bien i) le risque d'EM inhérent aux ruptures lors de la mise à disposition par exemple d'une spécialité étrangère qui peut se présenter différemment de la spécialité française d'origine, ii) le risque lié à la prise d'une chimiothérapie par voie orale par le patient lui-même à domicile si le traitement n'est pas bien compris. Tous les acteurs de santé doivent donc être vigilants et s'assurer de la bonne compréhension de son traitement par le patient et son entourage, et de l'utilité potentielle de reconditionner le traitement pour se rapprocher du conditionnement de la spécialité d'origine.

1. Rosen AC and al. Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. Anticancer Drugs 2014; 25(2): 225-34.

2. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

## VOS QUESTIONS AU CRPV

### Les produits de contraste iodés (PCI) peuvent-ils être à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée ?

#### QUELQUES RAPPELS SUR LES PCI

Un produit de contraste est une substance injectable ou ingérable utilisée en imagerie médicale pour augmenter artificiellement le faible contraste naturel de certains tissus afin d'améliorer la visualisation des organes explorés. Il existe plusieurs catégories de produit de contraste. Les plus utilisés actuellement sont les produits de contraste iodés (PCI) notamment utilisés en TDM et les produits de contraste gadolinés (PCG) utilisés en IRM [1]. Les PCI sont constitués de 3 atomes d'iode fixés sur 1 ou 2 cycles benzéniques [2].

On distingue aujourd'hui **2 types de PCI** en fonction de leur osmolalité :

- Les **PCI dits classiques ou PCI de haute osmolalité** (tableau 1) sont des monomères (1 seul cycle benzénique) ioniques, c'est à dire associés à un cation sodium ou méglumine. En milieu aqueux, ces PCI se dissocient en deux particules, le cycle benzénique d'une part, le cation d'autre part, ce qui double leur osmolalité. Pour atteindre une quantité d'iode suffisante pour l'opacification radiologique, environ 300 mg d'iode/mL, ils doivent avoir une osmolalité environ 5 à 6 fois supérieure (1530 mosm/kg à 1860 mosm/kg) à celle du sang circulant (environ 300 mosm/kg).

- Les **PCI dits de nouvelle génération** (tableau 1) ont une osmolalité identique ou au plus 2 fois supérieure à celle du sang. Il s'agit pour la plupart de monomères non ioniques (ne nécessitant plus la présence du cation

sodium) ou alors de dimères non ioniques (2 cycles benzéniques reliés ensemble, chacun portant 3 atomes d'iode, ce qui double la quantité d'iode par molécule par rapport aux PCI de haute osmolalité). Ces PCI entraînent moins d'effets indésirables liés à l'osmolalité par rapport aux PCI classiques. Comme l'indiquait la Haute Autorité de Santé (HAS) dans sa dernière réévaluation des PCI administrés par voie vasculaire en 2013 [2], les PCI s'accompagnent d'**effets indésirables** à type de **douleur au point d'injection, de sensation de chaleur, de complications cardiovasculaires** (hypotension, angor, etc.) **ou rénales**. Quelle que soit leur osmolalité, ces produits peuvent donner lieu à des **réactions graves d'hypersensibilité immédiate** avec potentiellement choc cardio-vasculaire, en particulier chez des patients présentant un terrain atopique ou un asthme non équilibré.

#### REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE AUX PCI

Les **réactions d'hypersensibilité retardée** aux PCI sont **plus fréquentes que les réactions immédiates** [3], bien que **moins connues** des cliniciens car elles surviennent généralement une fois les patients rentrés à domicile, ce qui fait que le PCI n'est pas incriminé en 1<sup>er</sup> lieu.

PCI de haute osmolalité			PCI iso osmolaire ou de basse osmolalité						
			PCI iso osmolaires	PCI de basse osmolalité					
DCI	amidotrizoate de sodium, amidotrizoate de méglumine	acide ioxitalamique	iodixanol	iopromide	iopamidol	ioversol	iobitridol	iohexol	ioméprol
Nom commercial	Gastrografine®, Radioselectan®	Telebrix®	Visipaque®	Ultravist®	Iopamiron®	Optiray®, Optiject®	Xenetix®	Omnipaque®	Ioméron®

Tableau 1

### Délai de survenue

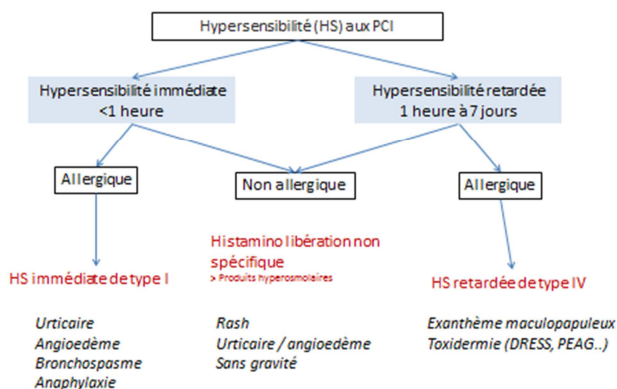
Ces réactions retardées **surviennent majoritairement dans les 2 ou 3 jours après l'injection** du PCI. Certaines petites séries mentionnent des délais plus tardifs, surtout quand il s'agit d'une première administration de PCI [4].

De façon plus globale, les réactions d'hypersensibilité immédiate aux PCI sont décrites comme survenant dans l'heure suivant l'injection du PCI et les réactions retardées comme survenant entre 1 heure et 7 jours après l'injection (Cf. figure 1).

### Présentation clinique, gravité, prise en charge et évolution

La **présentation clinique typique** de la réaction d'hypersensibilité retardée aux PCI est un **exanthème maculopapuleux** touchant le tronc et les membres, possiblement associé à un œdème et un prurit ; ce type de réaction serait **médié par les lymphocytes T** (figure 1). La série de Sutton et al., un peu ancienne (2003), décrit une symptomatologie un peu différente avec une atteinte cutanée du visage, des paumes des mains et plantes de pieds, évoluant vers une desquamation [6].

Ces réactions sont **en général sans critère de gravité**, avec une **disparition des lésions en 7 jours avec traitement** par antihistaminiques, dermocorticoïdes et émoullissants [6-8]. **Cependant, quelques cas graves** de réaction retardée ont été déclarés pour tous les PCI, à savoir des Pustuloses Exanthématiques Aigues Généralisées (**PEAG**), des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (**DRESS**) ou des réactions de type **Stevens-Johnson/Lyell** [9 -10].



\* des effets indésirables pharmacologiques : bouffées vasomotrice, céphalées, vomissements, HTA

Figure 1 (d'après [5])

### Tests dermato-allergologiques et risque de réactions croisées

Comme dans le cas des réactions immédiates aux PCI, des **tests cutanés** (patch-tests et tests intradermiques) sont proposés pour **confirmer** le diagnostic de réaction d'hypersensibilité retardée allergique à la molécule suspectée et **proposer des alternatives** [8-10]. Ces tests, de **bonne valeur prédictive**, sont à faire entre 1 et 6 mois après la réaction cutanée.

Quand un **PCI est réintroduit** (différent du produit en cause dans la réaction initiale), une **récurrence plus grave** de la réaction cutanée est **très rare** mais possible [7, 9].

Des auteurs ont proposé une **classification des PCI selon les résultats de tests cutanés** après réactions cutanées tardives (tableau 2). **Trois sous-groupes** sont proposés, estimant que le **risque de réactions croisées est élevé entre les PCI du même sous-groupe** mais peu élevé entre PCI de sous-groupes différents [9-10].

Groupe A	Groupe B	Groupe C
Iodixanol Visipaque® Iopamidol Iopamiron® Ioméprol Ioméron® Ioversol Optiject®, Optiray® Iohexol Omnipaque® Iopromide Ultravist®	Iobitridol Xenetix®	Amidotrizoate Radioselectan®, Gastrografine®

Tableau 2

### Facteurs de risque de réaction d'hypersensibilité retardée aux PCI

Parmi les **facteurs de risque** de survenue de réactions cutanées retardées, sont cités les **PCI non-ioniques dimères (iso osmolaire), comme le Visipaque® (iodixanol)**, par rapport aux non-ioniques monomères [7]. Des séries cliniques plus récentes montrent effectivement un risque de réaction cutanée retardée après administration de Visipaque® deux fois plus élevé qu'avec des PCI non-ioniques monomères, comme le iopromide ULTRAVIST® [11] ou le ioversol OPTIRAY® [3].

Les autres facteurs de risque retrouvés le plus fréquemment dans la littérature sont : un **antécédent de réaction à un PCI** (mais une réaction immédiate ne semble pas être un facteur de risque de survenue d'une réaction retardée, et vice versa) [5, 7], un **antécédent d'allergie** (le plus souvent allergie retardée de contact ou systémique à un médicament notamment) [7, 12], un **traitement par interleukine 2** [7].

### **AU TOTAL**

Les PCI peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité retardée, plus fréquentes que les réactions immédiates. Ces réactions ne présentent généralement pas de critères de gravité mais des cas de toxidermie sévère ont pu être observés. L'iodixanol (Visipaque®) semble être le PCI le plus à risque. La réalisation de tests cutanés permet de confirmer la nature allergique de la réaction et de proposer des alternatives, des réactions croisées restant néanmoins possibles, bien que rares.

1. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/produits-de-contraste-et-medicaments-radio-pharmaceutiques>
2. [https://www.has-sante.fr/plugin/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1622437](https://www.has-sante.fr/plugin/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1622437)
3. Sohn KH et al. Immediate and delayed hypersensitivity after intra-arterial injection of iodinated contrast media: a prospective study in patients with coronary angiography. Eur Radiol 2019 Apr 1. doi: 10.1007/s00330-019-06138-3.
4. Bircher AJ et al. Late elicitation of maculopapular exanthemas to iodinated contrast media after first exposure. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111(6): 576-7.
5. Brockow K. Immediate and Delayed Cutaneous Reactions to Radiocontrast Media. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2012, vol 97, pp 180–190.
6. Sutton AG et al. Early and late reactions following the use of iopamidol 340, iomeprol 350 and iodixanol 320 in cardiac catheterization. J Invasive Cardiol 2003; 15(3): 133-8.
7. Bellin MF et al; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. Eur Radiol 2011; 21(11): 2305-10.
8. Corbaux C et al. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Eur J Dermatol 2017; 27(2): 190-191.
9. Schrijvers R et al. Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(4): 1246-1254.

## INFORMATIONS ANSM

### Finastéride 1 mg (Propecia® et génériques)

Cette spécialité est utilisée dans certaines **formes peu évoluées de calvitie** (alopécie androgénétique) chez l'homme âgé de 18 à 41 ans. L'utilisation du finastéride 1 mg fait actuellement l'objet d'une **surveillance étroite** tant au niveau européen que national du fait d'effets indésirables à type de **troubles sexuels** (troubles de l'érection, de l'éjaculation, douleurs testiculaires, diminution de la libido, qui semblent pouvoir persister après l'arrêt du traitement et ce, pour une durée indéterminée) **et psychiatriques** (anxiété, dépression, pensées suicidaires). L'ANSM met à **disposition des patients** traités ou envisageant un traitement par finastéride 1mg un **document** d'information supplémentaire afin, notamment, d'assurer un meilleur **niveau d'information sur les bénéfices et les risques** du finastéride.

Devant le bénéfice modeste attendu et la gravité des effets indésirables, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité par l'ANSM semble nécessaire.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-renforce-l-information-sur-le-finasteride-1-mg-utilise-contre-la-chute-de-cheveux-Point-d-Information>

### Ondansétron (Zophren® et génériques)

L'ondansétron est indiqué en prévention des nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies, radiothérapies et post-opératoires. Il n'a pas d'indication en France dans la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse, mais ce médicament est parfois utilisé pour des cas très sévères (hyperémèse gravidique), sur la base d'une évaluation individuelle du bénéfice et des risques pour chaque patiente par un professionnel de santé. Des études sur l'utilisation de l'ondansétron chez des femmes enceintes montrent que ce médicament est susceptible de provoquer un sur-risque de malformations congénitales orofaciales (fentes labiales et palatines) chez les enfants exposés durant le premier trimestre de la grossesse (3 cas additionnels pour 10 000 femmes enceintes exposées, RR ajusté 1.24, IC 95% (1.03-1.48)) [1]. Des études épidémiologiques disponibles sur les malformations congénitales cardiaques font état de résultats contradictoires. Suite à une évaluation de l'ensemble des données de la littérature scientifique et des cas de pharmacovigilance, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a procédé à une modification de la notice et du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base

d'ondansétron afin de faire figurer ce risque. En conséquence, dans le cadre de ses indications, **l'ondansétron ne doit pas être prescrit pendant le premier trimestre de la grossesse** et d'autres alternatives thérapeutiques sont à privilégier durant cette période. L'ANSM a initié un **état des connaissances sur les risques associés à une exposition pendant la grossesse aux médicaments indiqués dans le traitement des nausées et vomissements en France**. Le bilan de ce travail, fait en **collaboration avec des sociétés savantes et des associations** qui accompagnent les femmes souffrant de nausées et vomissements très sévères, sera **publié courant 2020**.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ondansetron-Zophren-et-generiques-ne-doit-pas-etre-utilise-pendant-le-premier-trimestre-de-la-grossesse-pour-traiter-les-nausees-et-vomissements-post-operatoires-ou-lies-a-une-chimiotherapie-Point-d-Information>

1. Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. JAMA 2018; 320 (23): 2429-2437.

### Paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

A compter **15 janvier 2020**, les médicaments contenant du **paracétamol et certains AINS** (ibuprofène et aspirine) devront tous être placés **derrière le comptoir du pharmacien**, renforçant ainsi son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer sans ordonnance. Cette mesure vise à **favoriser le bon usage** de ces médicaments d'utilisation courante et s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'ANSM pour sécuriser leur utilisation, notamment l'arrivée dans les prochains mois d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol alertant sur le risque hépatique en cas de surdosage. **L'ANSM rappelle également, en cas de douleur et/ou fièvre**, notamment dans un **contexte d'infection** courante comme une angine ou une toux, de **privilégier l'utilisation du paracétamol en respectant les règles de bon usage** et que les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces-Point-d-Information>

## Ifosfamide

L'ifosfamide est indiqué dans le **traitement de plusieurs cancers** chez l'adulte et l'enfant, notamment des sarcomes des tissus mous et des lymphomes. L'ifosfamide est disponible sous forme du **princeps Holoxan®** (ifosfamide sous forme de **poudre** pour usage parentéral à reconstituer) et de son hybride **Ifosfamide EG®** (ifosfamide **en solution**). La survenue d'encéphalopathies sous ifosfamide est connue depuis 1993 et figure dans les documents d'information du médicament (notice, RCP). Dès 2015, des données de pharmacovigilance ont montré une **augmentation des cas d'encéphalopathies avec la spécialité Ifosfamide EG®**. Cela s'expliquerait par la présence d'**impuretés** issues de la **dégradation spontanée** du produit. C'est pourquoi l'ANSM avait alors décidé de **réduire la durée de conservation d'Ifosfamide EG® de 18 mois à 7 mois**. Afin d'**évaluer l'efficacité de cette mesure**, l'ANSM a demandé la mise en place d'une **étude de pharmacovigilance aux CRPV** de Montpellier et Clermont Ferrand dès 2015. Les résultats, qui ont fait l'objet d'une publication en novembre 2019, montrent que, malgré la diminution de la durée de conservation, le **sur-risque d'encéphalopathie**

**persisterait chez les enfants traités par Ifosfamide EG®** en services d'oncopédiatrie, comparé à ceux traités par le princeps Holoxan®. A la demande de l'ANSM, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a initié une **évaluation des données disponibles en Europe** sur un risque d'encéphalopathie potentiellement plus important sous Ifosfamide EG® que sous Holoxan®. **Dans l'attente** des résultats de cette évaluation, l'ANSM rappelle aux médecins de **prendre en compte ce sur-risque potentiel** lors de la prise en charge de leurs patients et de la gestion des encéphalopathies éventuelles. La spécialité Holoxan® constitue une alternative à Ifosfamide EG®. L'ANSM s'est assurée que les stocks en Holoxan® permettent dès à présent la prise en charge des patients nécessitant un traitement par ifosfamide.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ifosfamide-l-Agence-europeenne-des-medicaments-etudie-le-signal-lance-par-l-ANSM-sur-le-risque-augmente-d-encephalopathie-avec-la-forme-en-solution-Point-d-Information>

### PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

#### **Côtes d'Armor et Ile et Vilaine**

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

#### **Finistère et Morbihan**

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

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

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Dorine FOURNIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal janvier 2020.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau\_crpv

