

## Brèves de pharmacovigilance

### Rappel : pas de sartans au cours de la grossesse !

En dépit des recommandations, des observations d'exposition aux sartans au cours la grossesse ont été déclarées à la pharmacovigilance. Ces traitements, pris au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, peuvent entraîner une toxicité rénale fœtale parfois irréversible voire fatale. Elle se manifeste par un oligo ou anamnios ainsi qu'une insuffisance rénale chez le nouveau-né. Une hypoplasie des os de la voûte crânienne est également décrite. Aussi est-il nécessaire de rappeler que, comme les IEC, les sartans sont contre-indiqués à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

#### Référence :

Afssaps. Communiqué de presse du 28/4/08. Sur [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

### Substitution des médicaments antiépileptiques : dialogue préalable avec le patient

Suite à deux publications [1, 2] faisant état de récurrences de crises épileptiques lors de la substitution par un générique des traitements antiépileptiques, l'Afssaps a mené une évaluation des effets de cette substitution. Les résultats de cette évaluation, présentée en mars dernier, montrent que la responsabilité directe des médicaments génériques antiépileptiques ne peut être affirmée dans la survenue des crises lors de la substitution. Le rôle d'un possible défaut de bioéquivalence n'a pu être démontré.

Indépendamment de cette substitution, il faut rappeler qu'un tiers des patients traités pour une épilepsie présentent des crises persistantes malgré une bonne observance du traitement (épilepsie pharmaco-résistante). Des facteurs favorisants sont à prendre en compte : le stress, la prise d'alcool, le manque de sommeil ainsi que la non-observance du traitement.

L'anxiété anticipatoire liée à la substitution peut également constituer un facteur favorisant dans l'éventuel déclenchement d'une crise. Aussi, compte tenu des caractéristiques de survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement anxiogène d'une substitution de traitement par un générique, l'Afssaps souligne la nécessité d'un dialogue préalable entre le médecin et son patient [3]. Si le médecin perçoit des réticences voire des craintes concernant cette substitution, il peut s'opposer à celle-ci en mentionnant « non substituable » sur l'ordonnance du patient.

#### Références :

1. Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzykczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007;11:46-52.
2. Biraben A, de Toffol B, Semah F, Rouaud T. Use of generic anti-epilepsy drugs in France: survey of neurologists and review of the literature. *Rev Neurol* 2007;163:455-61.
3. Afssaps. Substitution des médicaments antiépileptiques. Communiqué de presse du 11 mars 2008.



### Déficit en G6PD : référentiel et carte de soins mis à disposition

Le déficit en glucose-6-déshydrogénase (G6PD) atteindrait plus de 250 000 personnes en France métropolitaine et dans les DOM-TOM. Les patients atteints de ce déficit d'origine génétique peuvent présenter, après la prise de certains médicaments oxydants, une anémie hémolytique susceptible de menacer leur pronostic vital. Aussi, l'Afssaps vient-elle de mettre à la disposition des médecins un référentiel, outil d'aide à la prescription et à l'utilisation des médicaments susceptibles d'induire un risque d'hémolyse chez ces patients. Pour chaque substance active, sont indiqués le niveau de risque ainsi qu'une conduite à tenir à l'attention des professionnels de santé et des patients. Les informations contenues dans ce référentiel seront régulièrement actualisées. De plus, une carte personnelle d'informations et de soins sur le déficit en G6PD a été élaborée pour le patient. Le médecin peut la commander sur le site du ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, d'Orphanet ou de l'association de patients Vigifavisme. Une fois complétée, le médecin peut la transmettre à son patient.

#### Référence :

Afssaps. Mise à disposition d'un référentiel « Médicaments et déficit en G 6PD » et d'une carte de soins, à l'attention des patients et des professionnels de santé. Communiqué de presse de l'Afssaps du 25 février 2008.

### Biphosphonates : prise en charge bucco-dentaire des patients traités (que ce soit per os ou par voie intraveineuse)

L'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) est un effet indésirable grave qui peut être

Samy Babai  
Hélène Brocvielle  
Hervé Le Louet  
Guy Sonna  
Laure Thomas  
CRPV Henri Mondor  
pharmacovigi-  
lance.henri-mon-  
dor@hmn.aphp.fr

#### Mots clés :

grossesse,  
épilepsie, déficit en  
G6PD, ostéoporose,  
toxicomanie,  
myélome

observé chez les patients traités par biphosphonates (BP). Son diagnostic est souvent retardé, les symptômes douloureux étant d'intensité variable. Des complications bucco-dentaires et osseuses peuvent survenir aussi bien pendant qu'après le traitement par BP. Dans la très grande majorité des cas observés, les patients étaient traités par voie intraveineuse, dans le cadre de myélomes multiples, de prévention des complications de certaines tumeurs malignes avancées ainsi que dans l'hypercalcémie maligne. Cependant, quelques cas ont également été rapportés chez des patients traités, par voie orale, pour une ostéoporose.

Aussi, quelles que soient sa voie d'administration et son indication, tout prescripteur de BP doit être particulièrement vigilant sur le risque de survenue d'ONM. De nouvelles recommandations de l'Afssaps, sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par BP ont été élaborées. Ces recommandations distinguent trois situations : les patients candidats à un traitement par BP, ceux traités par BP sans évidence d'ONM et ceux traités par BP atteints d'une ONM avérée. Elles insistent sur la nécessité de réaliser un bilan bucco-dentaire, de traiter les foyers infectieux et de limiter voire d'éviter les gestes chirurgicaux.

**Référence :**

Afssaps. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates. Lettre aux professionnels de santé du 18 décembre 2007.

## Méthadone « gélule » commercialisée : pas en première intention

Suite à la demande des professionnels de santé et aux recommandations de la conférence de consensus sur les traitements de substitution aux opiacés, une forme « gélule » de méthadone dosée à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg a été commercialisée [1]. Cette forme est indiquée, uniquement en relais de la forme sirop, chez des patients traités et stabilisés par la méthadone sirop depuis plus d'un an. La forme sirop reste la forme à prescrire lors de l'instauration du traitement (cf. tableau ci-dessous) [2].

Cette forme gélule permet de rendre la méthadone plus facile d'utilisation avec une meilleure maniabilité et une meilleure acceptabilité au long cours. De plus, contrairement à la forme sirop, la gélule présente l'avantage de ne pas contenir d'excipients à effets notoires, tels que l'alcool et le saccharose. Elle est donc plus adaptée aux patients polydépendants et/ou diabétiques.

Cette forme gélule est sécurisée d'une part par un blister afin de minimiser le risque d'ingestion accidentelle par un enfant, et d'autre part par l'ajout de gélifiant dans la composition afin de limiter le risque d'injection intraveineuse. Cependant, compte tenu de la marge de sécurité étroite de la méthadone et des nouveaux risques associés à cette forme gélule (risques majorés de trafic, d'injection intraveineuse et d'intoxication accidentelle chez l'enfant), l'Afssaps a décidé de mettre en place un plan de gestion des risques (PGR) spécifique.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Statut réglementaire           | – Stupéfiant   |
| Patients concernés             | – Patients traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives  |
| Primo-prescription             | – En toutes lettres sur ordonnance sécurisée<br>– Prescription initiale semestrielle réservée aux CSST (CSAPA) <sup>1</sup> ou services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes<br>– Mention sur l'ordonnance, en accord avec le patient, du nom du médecin traitant et du nom du pharmacien<br>– Pour une durée maximale limitée à 14 jours<br>– Analyse urinaire à l'instauration du traitement et à l'occasion de chaque renouvellement semestriel de la primo-prescription |
| Renouvellement de prescription | – Par le médecin traitant<br>– En toutes lettres sur ordonnance sécurisée<br>– Pour une durée maximale limitée à 14 jours  |
| Délivrance                     | – En pharmacie d'officine<br>– Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance « délivrance en une seule fois »<br>– Sur présentation de la primo-prescription et de la prescription de renouvellement lors du premier renouvellement  |

1. Décret n° 2008-87 du 24 janvier 2008 relatif au fonctionnement et au financement des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie.

**Références :**

1. Afssaps. Communiqué de presse du 18 septembre 2007. Autorisation de mise sur le marché de la méthadone en gélule.
2. Afssaps. Lettre d'information aux médecins prescripteurs et pharmaciens.

## Bortezonib : attention aux manifestations pulmonaires et cardiaques

Le bortezonib (Velcade®) est un antinéoplasique indiqué en deuxième intention dans le traitement des myélomes multiples. Dans le cadre du suivi des données de sécurité d'emploi, l'EMA a décidé, en raison d'un bénéfice/risque défavorable, de le contre-indiquer chez les patients atteints de troubles pulmonaires (pneumopathies infiltratives aiguës) ou cardiaques sévères (atteintes péricardiques). De plus, elle recommande de faire précéder toute prescription d'une radiographie pulmonaire. De même, la survenue de manifestations pulmonaires ou cardiaques chez un patient traité doit faire évoquer un effet indésirable lié à ce traitement.

**Référence :**

Afssaps. Velcade® : nouvelle contre-indication. Communiqué de presse de l'Afssaps du 21 mars 2008.