



VOS CAS

Nous avons été contactés pour une patiente de 47 ans traitée par Enbrel pour une spondylarthrite ankylosante

Deux ans après l'introduction d'Enbrel, on objective une **surdité de perception bilatérale confirmée par audiométrie**. Les tympans sont normaux à l'examen. Tympanométrie et réflexes stapédiens sans anomalie. Les fréquences médiums et aigües sont retrouvées aux alentours de 60 dB des 2 côtés. Une TDM des rochers ainsi qu'une IRM du crâne sont normales. Pas d'anomalie au niveau de l'oreille moyenne ou de l'oreille interne. **Nécessité d'un appareillage** d'aide auditive.



Nous avons déjà été appelés en 2008 pour une patiente de 70 ans traitée pour une spondylarthropathie traitée par Enbrel.

Le lendemain de la première injection, la patiente avait présenté des acouphènes ainsi qu'une hypoacousie perceptive de 35 à 40 dB.

Retour à la normale en 15 jours.

Relais par Humira. Pas de récurrence des acouphènes.

LITTÉRATURE

Juvenile psoriatic arthritis and acquired sensorineural hearing loss in a teenager : Is there an association ?, Giani et al.

Patiente de 13 ans, traitée par Enbrel pour une atteinte psoriasique, a développé une surdité bilatérale asymétrique environ 15 jours après le début du traitement. Amélioration après traitement par corticostéroïdes.

Après avoir éliminé les principales causes de perte d'audition, les cliniciens concluent à une possible imputabilité de l'Enbrel.

**Il ne s'agit pas d'un effet connu de l'Enbrel.
Votre expérience nous intéresse, n'hésitez pas à nous faire part de vos cas !**

ISOTRÉTINOÏNE : APRÈS LE RAPPEL, LES BROCHURES À DISPOSITION !

En raison du caractère tératogène de l'Isotrétinoïne, un Programme de Prévention des Grossesses (PPG) est en place depuis 1997 en France. Par ailleurs, les troubles métaboliques et psychiatriques font l'objet d'une surveillance particulière.

Nous vous en parlons dans le [bulletin du mois de mai](#) : devant le non-respect des conditions de prescription et de délivrance de l'Isotrétinoïne orale, **la prescription initiale d'Isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues** depuis avril. Des documents pour renforcer le bon usage de l'Isotrétinoïne, à disposition des professionnels de santé et des patient(e)s devaient voir le jour en fin d'année, les voici !

[Guide du médecin pour la prescription](#)

[Guide du pharmacien pour la délivrance](#)

[Brochure d'information destinée aux femmes](#)

[Brochure d'information destinée aux hommes](#)

[Formulaire d'accord de soins et de contraception](#)

[Carnet patient](#)

[Outil d'aide au dialogue](#) sur le risque de troubles psychiatriques

[Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du patient](#) destiné à informer le médecin traitant de l'instauration d'un traitement par Isotrétinoïne d'un(e) de ses patient(e)s. Les risques métaboliques, hépatiques, psychiatriques et tératogènes y sont abordés.

[Courrier de liaison entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente](#)



EN PRATIQUE

- **prescription initiale réservée aux dermatologues**, renouvellement par tout médecin (*prescription d'un dosage plasmatique des beta-HCG toutes les 4 semaines*)
- recueil de **l'accord de soins et de contraception** et remise du carnet-patient complété avant la première prescription,
- mise en place d'une **contraception efficace au moins 4 semaines avant le début** du traitement et **jusqu'à 4 semaines après la fin**
- test de grossesse en laboratoire avec **résultat négatif dans les 3 jours précédant chaque prescription** et **5 semaines après la fin du traitement**,
- **ordonnance limitée à un mois** de traitement,
- **délivrance dans les 7 jours suivant la prescription**, après vérification de **l'ensemble des mentions obligatoires** devant figurer sur le carnet-patient (formulaire d'accord de soins et de contraception complété et signé par la patiente, date et résultat du test de grossesse sérologique négatif) et **mention de la date de délivrance sur le carnet-patient**.

POUR RAPPEL

L'isotrétinoïne est **contre-indiquée chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer ne respectant pas le PPG**.

Une **surveillance des signes de dépression** doit être réalisée chez tous les patients.

Les **lipides sanguins** et les **transaminases hépatiques** doivent être contrôlés **avant et un mois après le début** du traitement, **puis tous les trois mois** au minimum. Le traitement doit être interrompu si l'hypertriglycéridémie n'est pas contrôlée ou en cas de survenue de pancréatite. Des **élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques** ont été observées. En cas d'élévation significative et persistante, une réduction de posologie ou une interruption de l'isotrétinoïne, doivent être envisagées.

VALPROATE : NOUVELLES CONDITIONS DÉLIVRANCE ET PRESCRIPTION



Le Valproate (et dérivés) expose à un risque élevé de malformations congénitales (~10%) ainsi qu'un risque de troubles neurocomportementaux à type de retard dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, difficultés d'élocution et de langage, troubles de la mémoire et de plus faibles capacités intellectuelles que celles des autres enfants (~30-40%).

Nous vous en parlons dans le [bulletin du mois de juin](#) : les conditions de prescription et de délivrance pour le Valproate se sont renforcées afin de minimiser ces risques.



[Guide du médecin pour la prescription du Valproate](#)

[Brochure d'information pour les patientes](#)

[Formulaire d'accord de soins et de contraception](#)

POUR RAPPEL

Le valproate **ne doit pas être prescrit** chez les **femmes enceintes**, en âge de procréer avec ou sans contraception efficace ainsi que chez les **jeunes filles**, **sauf inefficacité ou intolérance des alternatives**.

Réévaluation bénéfique/risque du traitement par Valproate chez les **patientes en âge de procréer** ou susceptibles de l'être un jour et **tous les ans** par le spécialiste.

EN PRATIQUE

• prescription initiale annuelle


- après **recueil de l'accord de soins**
- réservée aux **neurologues, psychiatres et pédiatres**,

• **renouvellement par tout médecin** dans la limite d'un an **puis réévaluation** du bénéfique/risque **annuelle par les spécialistes**

• mise en place d'une **contraception efficace pendant le traitement**

• **délivrance** avec obligation de présenter la **prescription annuelle du spécialiste** et **l'accord de soins signé** dès maintenant pour toutes les initiations de traitement et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les traitements en cours

MYCOPHÉNOLATE, NOUVELLES CONTRE INDICATIONS !



Le [Vigiking de juillet](#) l'avait évoqué : une évaluation européenne du Mycophénolate concernant le risque de tératogénicité vient de s'achever, ajoutant de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi.

D'après les données disponibles, le **risque d'avortements spontanés est de 45 à 49 %** chez les femmes enceintes exposées, et des **malformations congénitales sont rapportées chez 23 à 27 % des nouveaux-nés** de grossesses exposés, anomalies notamment des oreilles : oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente.

Il est à noter que ces proportions sont beaucoup plus importantes avec le mycophénolate qu'avec d'autres immunosuppresseurs.

CONTRE-INDICATIONS

- **pendant la grossesse** sauf s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique pour prévenir un rejet de greffe
- chez la femme en âge de procréer qui n'utilise **pas de méthode contraceptive efficace** ou qui n'a **pas de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement**

EN PRATIQUE, IL EST NÉCESSAIRE

- d'avoir obtenu le **résultat négatif d'un test de grossesse avant de débiter** un traitement par mycophénolate,
- d'utiliser une **méthode de contraception efficace avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt**

EXPOSITION PATERNELLE

En raison du **caractère génotoxique** du mycophénolate et du risque de **passage dans le liquide séminal**, les hommes doivent utiliser des **préservatifs pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt** du traitement.

Leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt.

Pas de don de sang durant le traitement et jusqu'à 6 semaines après arrêt du mycophénolate.

Pas de don de sperme durant le traitement et jusqu'à 90 jours après arrêt du mycophénolate.

THALIDOMIDE, ATTENTION PARTICULIÈRE CHEZ LES PLUS DE 75 ANS

AMM dans le myélome multiple chez les patients de plus de 65 ans ayant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS

- une **dose initiale de 100 mg par jour** est désormais recommandée,
- la **dose initiale de Melphalan associé doit être réduite**,
- le profil des effets indésirables (EI) rapportés chez les plus de 75 ans traités par 100 mg 1/jour est comparable à celui des patients de moins de 75 ans traités par 200 mg 1/jour. La fréquence des EI est néanmoins plus élevée chez les plus de 75 ans

DIMETHYLFUMARATE (TECFIDERA®), LEMP

En janvier, l'ANSM avait communiqué sur un cas de LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive en cours de traitement par Tecfidera ([Vigiking de janvier](#)). Aujourd'hui, de nouvelles précautions d'emploi sont à prendre en compte au regard de ce risque.

RAPPEL

La LEMP est une infection cérébrale rare et grave causée par le virus JC, virus fréquemment retrouvé dans la population générale mais ne provoquant une LEMP qu'en cas d'affaiblissement du système immunitaire. En tant que maladie démyélinisante, les symptômes de la LEMP sont similaires à ceux de la sclérose en plaques.

un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.

CLINIQUE

Hémi déficit sensitif > moteur ; membres supérieurs > inférieurs

Troubles **cognitifs**

Troubles **visuels** (amaurose, hémianopsie)

Syndrome cérébelleux

EN PRATIQUE

- Avant l'initiation du traitement **hémogramme** avec numération des lymphocytes et **IRM de référence de moins de 3 mois**
- En cours de traitement **hémogramme avec numération des lymphocytes tous les 3 mois. Arrêt du traitement préconisé si lymphopénie profonde et prolongée (< 0,5 G/L pendant plus de 6 mois) et surveillance** jusqu'au retour à la normale.
- Si poursuite du traitement malgré lymphopénie profonde et prolongée : **surveillance étroite clinique, hémogramme et IRM**
- **Arrêt du traitement en cas de suspicion de LEMP**

[En savoir plus...](#)

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire disponible sur le [site internet du CRPV de Haute-Normandie](#) ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.



N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions pour les prochains numéros



Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

Sur papier libre, via le [formulaire Cerfa*](#) ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !



Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/