

CT012016063  
13/07/2016  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016063**

Séance du mardi 05 juillet 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		x
Michel ANDREJAK	Suppléant	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		x
Anais GAIFFE	Suppléant	X	
Antoine PARIENTE	Membre		x
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléant	x	
Dominique KOWALSKI	Membre	x	
Hélène JANTZEM	Suppléante		x
Antoine COQUEREL	Membre	x	
Marion SASSIER	Suppléante		x
Marie ZENUT	Membre		x
Chouki CHENAF	Suppléant	x	
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	x	
Michel MALLARET	Membre	x	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléante	x	
Marie-Laure LAROCHE	Membre		x
Hélène GENIAUX	Suppléante	x	
Thierry VIAL	Membre		x
Judith COTTIN	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		x
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		x
Nadine PETITPAIN	Suppléante	x	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	x	
Milou-Daniel DRICI	Membre	x	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre		x
Malak Abou TAAM	Suppléante	x	
Eric BELLISSANT	Membre		x
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		x
Claire GUY	Suppléante	x	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	x	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		x
Haleh BAGHERI	CRPV Invité	x	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	x	
Hervé LE LOUET	Membre		x
Samy BABAI	Suppléant	X	
Laure THOMAS	CRPV invité	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		x
Christine LEBELLER	CRPV invité	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		x
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Quentin DARDONVILLE	Interne CRPV	x	
Adélaïde MIGUEL	Interne CRPV	x	
Marie-Gabrielle PHILIPOT	Interne CRPV	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	x	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	x	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur	x	
Claire GARGNELLO	Stagiaire	x	
<b>DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE</b>			
<b>Pôle Epidémiologie</b>			
Kim BOUILLON	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Pascale WECHSLER	Evaluateur	x	
Liora BRUNEL	Evaluateur	x	
Emilie BRETON	Evaluateur	x	
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	x	
Solène VILLANOVA	Evaluateur	x	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Muriel ECHEMANN	Evaluateur	x	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	X	
Tiffany NISHIKAWA	Stagiaire	x	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Lucie SAGOT	Stagiaire	x	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	x	
Adrien INOUBIL	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
Aurélie VITORES	Evaluateur	X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Alexis JACQUET	Evaluateur	x	
Ingrid CLAVERIE-CHAU	Evaluateur	x	
Ophélie BROCA	Evaluateur	x	
Maxime SOULAS	Stagiaire	x	

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 7 juillet 2016.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<b><u>1. Introduction</u></b>	
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b>	
2.1 Suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux TROMBOVAR®, AETOXISCLEROL®, SCLEREMO®, FIBROVEIN®	Pour avis
2.2 Suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D® et UVESTEROL ADEC®	Pour avis
<b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b>	Non
	Pour discussion

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux TROMBOVAR®, AETOXISCLEROL®, SCLEREMO®, FIBROVEIN®</b>
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Grenoble
<b>Suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux TROMBOVAR®, AETOXISCLEROL®, SCLEREMO®, FIBROVEIN®</b>	
<b>1-Introduction</b>	
<b>Nom commercial</b>	AETOXISCLEROL ®
<b>DCI</b>	Lauromacrogol 400
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour injection intraveineuse
<b>Classe pharmacologique</b>	Thérapeutique antivariqueuse/ Médicament sclérosant pour injection locale (C05BB)
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Indication(s)</b>	Solution injectable IV à 0,25 % : Sclérose des petites varices et des télangiectasies  Solution injectable IV à 0,5 % : Sclérose des varicosités et des varices du pied et de la région périmalléolaire  Solution injectable IV à 2 % : Sclérose des varices de moyen  Solution injectable IV à 3 % : Sclérose des varices de moyen et gros calibres.
<b>Date de 1ere AMM</b>	1974
<b>Date de commercialisation</b>	1974
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Kreussler
<b>SMR</b>	Modéré (juin 2012)
<b>Nom commercial</b>	TROMBOVAR ®
<b>DCI</b>	Tétradécyl sulfate de sodium
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour injection intraveineuse
<b>Classe pharmacologique</b>	Thérapeutique antivariqueuse/ Médicament sclérosant pour injection locale (C05BB)
<b>Indication(s)</b>	Sclérose des varices, des varices œsophagiennes, des kystes sébacés, des lipomes et des kystes mucoïdes
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date de première AMM</b>	1977
<b>Date de commercialisation</b>	1963 ; rupture de stock en 2009 fin de rupture en 2014
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Kreussler
<b>Nom commercial</b>	FIBROVEIN ®
<b>DCI</b>	Tétradécyl sulfate de sodium
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour injection intraveineuse
<b>Classe pharmacologique</b>	Thérapeutique antivariqueuse/ Médicament sclérosant pour injection locale (C05BB)
<b>Indication(s)</b>	Traitement des varices primaires non compliquées, des varices récidivantes ou résiduelles suite à une intervention chirurgicale,

	des veines réticulaires, des veinules et des varicosités des membres inférieurs caractérisées par une dilatation simple
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure décentralisée
<b>Date d'AMM</b>	2013
<b>Date de commercialisation</b>	2015
<b>Titulaire de l'AMM</b>	STD Pharmaceuticals Products

<b>Nom commercial</b>	SCLEREMO ®
<b>DCI</b>	Glycérine et alun de chrome
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour injection intraveineuse
<b>Classe pharmacologique</b>	Thérapeutique antivariqueuse/ Médicament sclérosant pour injection locale (C05BB)
<b>Indication(s)</b>	Sclérose des varices
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date d'AMM</b>	1987
<b>Date de commercialisation</b>	1933
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Bailleul

Le lauromacrogol 400 est un sclérosant veineux qui provoque, par un contact direct, une destruction endothéliale par son action tensioactive, puis un spasme veineux conduisant à la fermeture définitive de l'axe veineux qui se collapse puis se durcit en cordon fibreux. Les veines traitées peuvent être intradermiques (télangiectasies ou varicosités), sous-cutanées (veines réticulaires), transfasciales (veines perforantes) ou profondes. A noter que cette substance possède des propriétés anesthésiantes. Le tétradécyl sulfate de sodium est un sclérosant veineux ayant le même mécanisme d'action que le lauromacrogol 400, c'est-à-dire qu'il provoque une destruction endothéliale par action tensioactive.

Le sclérosant veineux contenant de la glycérine et de l'alun de chrome provoque, par un contact direct, une destruction endothéliale par son action osmotique et irritante, puis un spasme veineux conduisant à la fermeture définitive de l'axe veineux qui se collapse puis se durcit en cordon fibreux. Les veines traitées peuvent être intradermiques (télangiectasies ou varicosités), sous-cutanées (veines réticulaires), transfasciales (veines perforantes) ou profondes.

Suite à la notification au CRPV de Grenoble d'un cas d'arrêt cardio-respiratoire et d'un cas d'accident ischémique transitoire avec le lauromacrogol 400 utilisé en hors AMM sous forme de mousse, une enquête de pharmacovigilance avait été décidée en 2008 et présentée en Comité Technique de Pharmacovigilance en octobre 2009 puis en Commission Nationale de Pharmacovigilance en mai 2010.

Une modification des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) a été mise en œuvre en mars 2011, à l'occasion de l'extension de l'AMM pour l'utilisation sous forme de mousse de la spécialité Aetoxisclérol®, afin d'attirer l'attention sur le risque cardiovasculaire et préconiser des mesures en vue de le minimiser.

Cependant, des cas d'arrêt cardiaque et de décès ont continué à être observés, aussi il a été décidé de poursuivre l'évaluation sous forme d'un suivi national depuis octobre 2014.

Parallèlement, une reconnaissance de la technique mousse s'est généralisée :

- La spécialité Fibrovein®, commercialisée par un laboratoire britannique, a reçu une AMM en 2014 par reconnaissance mutuelle pour une utilisation sous forme de mousse (dossier reposant essentiellement sur de la bibliographie) mais la France et le Royaume Uni (rapporteur) ont demandé une étude de sécurité post-autorisation (PASS) afin d'évaluer la fréquence, la sévérité et l'évolution des troubles neurologiques survenant au décours de la sclérothérapie.
- La mousse de lauromacrogol a reçu une AMM aux USA en 2013 (Varithena®).

L'objectif, comme dans le précédent rapport, est d'essayer de préciser le profil d'effet indésirable des formes mousses par rapport aux formes liquides. L'analyse porte sur les complications artérielles au point d'injection, sur les effets systémiques veineux tels que les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, sur les troubles du rythme cardiaque et sur les effets systémiques artériels et les effets neurologiques.

## **2-Méthode**

Les données fournies par les laboratoires sont :

- Les fiches CIOMS des cas français, graves et non graves, rapportés depuis novembre 2014,

- Les rapports de sécurité (PSUR) des différents sclérosants veineux, couvrant la période de 2008 à 2014, pour Aetoxisclérol® et Scleremo®, de 2007 à 2011 pour Trombovar® et de 2008 à 2015 pour Fibrovein®.

De plus, une extraction de tous les cas, quel que soit la gravité, a été effectuée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 01/10/2009 au 15/05/2016.

L'analyse a porté sur les cas de :

- réactions artérielles à proximité du site d'injection
- réactions thromboemboliques veineuses
  - o superficielles (seules celles à distance du point d'injection, sur le réseau superficiel sain, ont été retenues. Celles au site d'injection, dans le réseau veineux non sain, étant l'effet recherché, ont été exclues),
  - o profondes,
  - o embolies pulmonaires,
- gêne respiratoire/oppression thoracique/toux sans signe d'hypersensibilité associé et qui n'ont pas donné lieu à des investigations permettant un diagnostic précis ;
- troubles du rythme cardiaque,
- troubles artériels systémiques correspondant à des embolies paradoxales au niveau neurologique, cardiaque, rénal...
- troubles neurologiques présumés non ischémiques à type de migraine simple ou accompagnée, de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (PRES), de dysgueusie,
- troubles visuels à type de scotome, amaurose, phosphènes, cécité transitoire,
- les vascularites.

Ont été exclus tous les cas :

- de réaction d'hypersensibilité, allergique ou non allergique, telles que les éruptions cutanées au point d'injection,
- de malaises dits vagues, non documentés par une valeur de fréquence cardiaque.

La base de l'OMS (VigiLyze) a également été consultée. Pour chacune des 3 substances, les termes correspondants aux effets indésirables d'intérêt ont été extraits.

De plus, une interrogation de PubMed et de Google Scholar sur la période 2009-2016 a permis de compléter les données de la littérature fournies par les laboratoires.

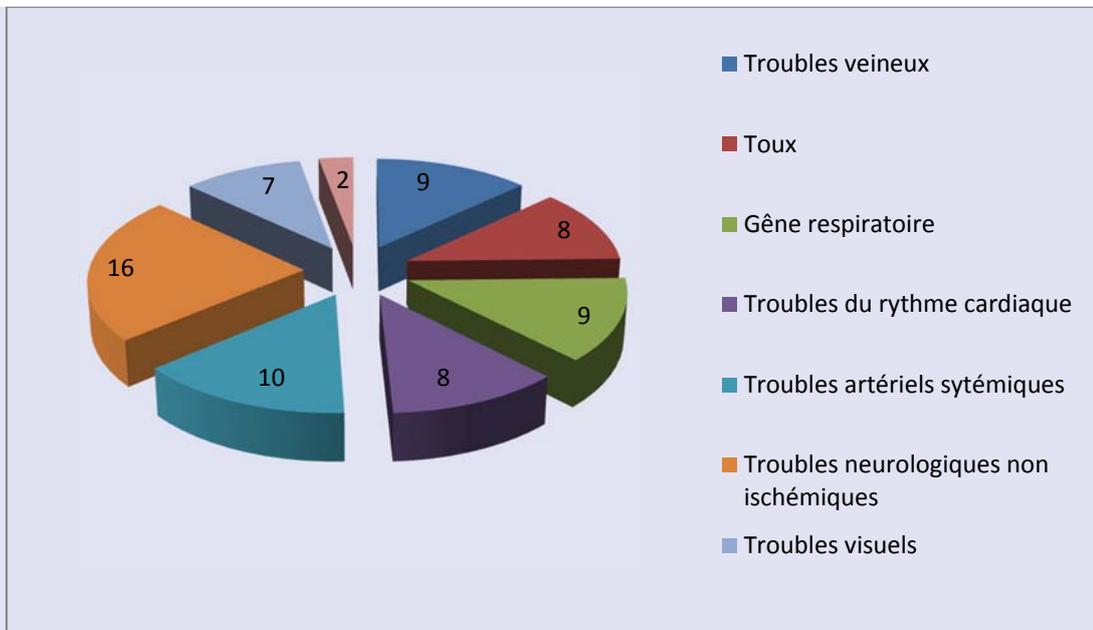
### **3-Résultats**

Parmi les 118 cas colligés sur la période, 58 cas d'intérêt ont été retenus (issus de la BNPV et des laboratoires), correspondant à 69 effets indésirables (63 avec Aetoxisclérol®, 5 avec Scleremo®, 1 avec Trombovar® et aucun avec Fibrovein®).

<b>Nom de spécialité</b>	<b>Aetoxisclérol®</b>	<b>Trombovar®</b>	<b>Fibrovein®</b>	<b>Scleremo®</b>	<b>Total</b>
Cas BNPV	50	0	0	0	50
Cas Laboratoire	3	1	0	4	8
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>58 (55% graves)</b>

**Figure 1 Synthèse des cas (n=58)**

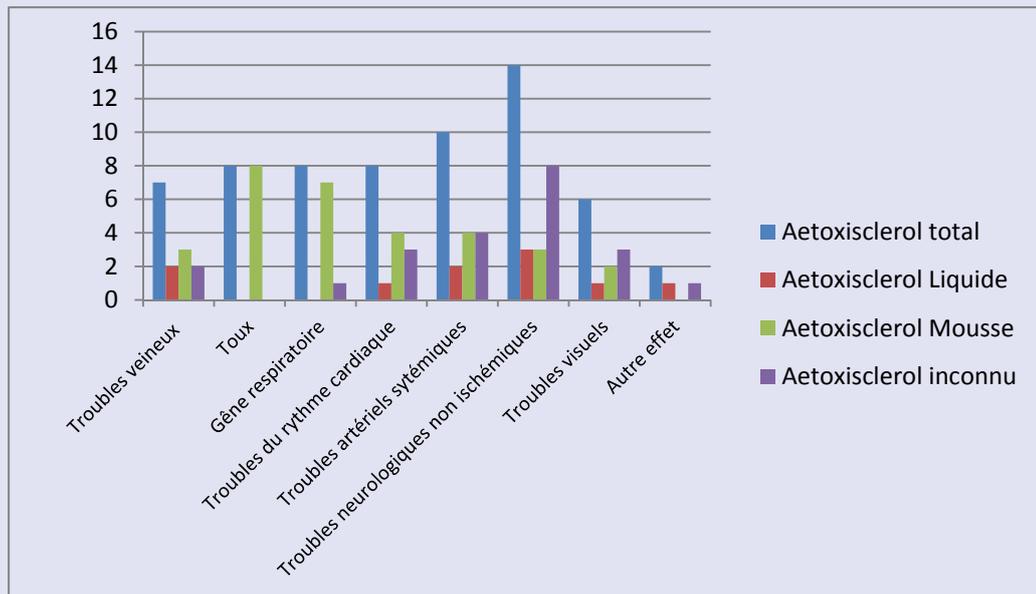
Parmi ces effets d'intérêt, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles neurologiques non ischémiques, suivis des troubles artériels systémiques, des troubles veineux et des gênes respiratoires.



**Figure 2 Synthèse des effets indésirables de toutes les spécialités confondues (n=69)**

A noter qu'aucune estimation de la population exposée n'est possible, car le volume par séance est variable, le nombre de séances par patient est également variable et il existe une variabilité inter-praticien.

Avec Aetoxisclérol®, 63 effets indésirables ont été rapportés et les principaux effets indésirables d'intérêt sont, à priori, non ischémiques. Le profil d'effet indésirable spécifique à la mousse est difficile à établir car la forme administrée n'est pas toujours connue (n=17 cas). Néanmoins, il ressort que la forme mousse est plus associée aux effets indésirables de type toux et gêne respiratoire.



**Figure 3 Les effets indésirables d'AETOXISCLEROL**

A noter que 15 cas ont été notifiés avec Aetoxisclérol® sous forme mousse à 3%, utilisé hors AMM dans le traitement des varicocèles.

Les volumes administrés sont globalement conformes à l'AMM et aux recommandations, sauf en pédiatrie dans 2 cas sur 4 (administration de 12 et 24 ml).

Les 4 cas dans lesquels un volume supérieur ou égal à 10 ml a été administré ont été particulièrement sévères (1 accident ischémique transitoire, 1 arrêt cardio-respiratoire récupéré et 2 des 3 décès).

Trois cas de décès ont été rapportés :

-un cas d'usage hors AMM chez un nourrisson de 15 jours porteur d'un lymphangiome kystique scapulaire et thoracique. Etat comateux au réveil de l'anesthésie. L'autopsie a montré des dépôts de

fibrine alvéolaire et microthrombi artériolaires. Probable diffusion systémique d'une très grande quantité de produit sur fuite de la lésion lymphatique méconnue (injection de 24 ml de solution à 3% au total).

- un cas d' usage hors AMM chez un nourrisson de 5 mois porteur d'une atrésie de voies biliaires et traité pour une sclérose de varices œsophagiennes. Injection de 12 ml de solution à 2% au total. Environ 15 min après la dernière injection, survenue d'un Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) de grade 1, puis 2, puis 3, réfractaire à tout traitement.

- Un cas d'arrêt cardiaque chez un patient de 54 ans, précédé d'un malaise possiblement vagal au lever, suite à l'injection de 2 ml de mousse. Bilan cardiaque pré thérapeutique normal : absence de forame ovale perméable. Coronographie faite avant le décès, normale.

Hormis les 2 cas impliquant un surdosage chez des nourrissons, l'analyse n'a pas pu mettre en évidence de risque particulier avec la forme mousse, ou des phénomènes de dose-dépendance.

Avec Trombovar®, un cas de trouble veineux a été rapporté.

Avec Scleremo®, les effets indésirables suivants ont été rapportés : un cas de trouble veineux, un cas de gêne respiratoire, deux cas de troubles neurologiques non ischémiques et un cas de troubles visuels.

Le signal d'usage hors AMM s'est particulièrement intensifié au cours de la période couverte par ce rapport. Les taux de notification sont en augmentation pour Aetoxisclérol®, mais cela est lié aux cas observés dans le traitement des varicocèles qui n'était pas identifiés dans le premier rapport.

La notification spontanée fait principalement apparaître les cas de mésusage avec Aetoxisclérol® mousse 3%, dans les varicocèles (n=15), dans les varices œsophagiennes et dans les angiomes veineux et lymphatiques. Les effets décrits sont divers (toux, oppression thoracique, bronchospasme, bradycardie et deux arrêts cardio-respiratoires récupérés). Ces cas sont apparus à des doses conformes au RCP (2 à 12 ml, avec une médiane de 4 ml). Ces effets ont régressé après diminution de la dose à 2 ml. Ces cas proviennent tous du même hôpital et montrent qu'il existe un effet centre.

Dans la littérature, l'utilisation hors AMM dans les malformations veineuses, artérielles, lymphatiques, osseuses et dans le syndrome d'apnée de sommeil est décrite pour le lauromacrogol 400 et le tétradécyl sulfate de sodium. Aucune de ces publications ne rapporte de signal de sécurité préoccupant, mais le risque de passage systémique est décrit, et certains auteurs préconisent de limiter le volume à 10 ml au lieu d'une prescription en mg/kg qui peut conduire à des doses trop élevées.

L'analyse de la base de données de l'OMS (VigiLyze) montre une disproportionnalité pour l'ensemble des effets indésirables d'intérêt pour le lauromacrogol ainsi que pour les nécroses locales et les thromboses veineuses profondes pour la tétradécylsulfate de sodium.

Les données de la littérature font apparaître 24 cas cliniques publiés :

- 23 avec lauromacrogol / 3 tétradécyl sulfate de sodium / 0 avec alun de chrome et glycérine
- 19 avec forme mousse / 5 avec forme liquide
- 14 cas de troubles artériels systémiques avec la mousse de lauromacrogol.

Les études publiées rapportent les fréquences d'effets indésirables suivantes :

- Toux /oppression thoracique : 59,3%
- Nécroses cutanées : 0,2 à 14,3%
- Troubles visuels présumés non ischémiques : 0,09 à 14 %
- Thromboses superficielles : 3,4 à 4,4%
- Troubles neurologiques présumés non ischémiques : 0,3 à 3,4%
- TVP : 0,3 à 1,4%
- EP : 0,05 à 1%
- Troubles artériels : 0,1%

#### **4-Discussion du rapporteur :**

Une augmentation du taux de notification a été observée avec Aetoxisclérol®, en lien avec une utilisation hors AMM.

Concernant les troubles emboliques veineux, aucun lien n'a été mis en évidence avec la forme mousse. La thromboprophylaxie n'est pas recommandée par les sociétés savantes du fait de la rareté de ces complications et d'un mauvais rapport coût-efficacité, sauf en cas de thrombophilie associée.

Les troubles artériels rapportés sont généralement d'évolution favorable, ce qui est concordant avec les données de la littérature. Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)/ Accidents Ischémiques Transitoires (AIT) précoces sont en lien avec des spasmes (endothéline) et avec la formation d'embolus gazeux, tandis que les AVC/AIT tardifs sont liés à une embolie paradoxale. On ne retrouve pas plus de cas avec la forme mousse qu'avec la forme liquide en notification spontanée.

Concernant les troubles neurologiques ou visuels présumés non ischémiques, le rôle de l'endothéline a été évoqué dans la survenue de migraines. Selon les données de la littérature, la fréquence de ces effets est plus importante avec la forme mousse par rapport à la forme liquide, mais cela n'a pas été confirmé par la notification spontanée.

La littérature n'est pas contributive pour comparer les produits entre eux, ou la forme liquide versus la forme mousse. Toutefois, dans la littérature il est décrit que la forme mousse semble libérer plus d'endothéline que la forme liquide, notamment avec le lauromacrogol 400. De plus, il est rapporté que la mousse, longtemps stable in vivo, pourrait être à l'origine de plus d'effets indésirables. La mousse idéale serait donc celle qui reste stable pendant toute la phase de préparation et d'injection et qui disparaît juste après l'obtention du vasospasme.

Les dernières recommandations européennes ne recommandent pas d'élévation de la jambe traitée ou de compression de la jonction veineuse au moment de la sclérose car la compression, lorsqu'elle est levée, engendre un risque de relargage trop important d'endothéline.

### **5-Conclusions et propositions du rapporteur**

Les données de la notification spontanée en France et à l'international rapportent un profil d'effets indésirables conforme au RCP.

Les taux de notification et la détection de signal dans la base de l'OMS objectivent un risque accru pour Aetoxisclérol®, qui est le produit le plus utilisé.

Comme dans le précédent rapport, les données ne permettent pas de retenir un phénomène de dose-dépendance ou un sur-risque avec la forme mousse.

L'effet indésirable le plus préoccupant est constitué par les troubles du rythme cardiaque avec la spécialité Aetoxisclérol® (2 décès et 3 arrêts cardiaques récupérés).

Un usage hors AMM a été observé, avec des effets cardiopulmonaires dans le traitement des varicocèles à des fortes doses, mais la diminution des doses par le service notificateur du cluster de cas a permis la résolution du problème.

Les données sont très limitées pour les 3 autres spécialités du fait d'un arrêt de commercialisation prolongée pour Trombovar®, d'une commercialisation récente pour la spécialité Fibrovein® et de la faible utilisation de Scleremo®.

Le CRPV rapporteur propose de poursuivre la surveillance de toutes les spécialités sclérosantes pour les raisons suivantes :

-Pour Aetoxisclérol®, du fait de l'intensité du signal, de la croissance de l'usage hors AMM et des propriétés arythmogènes du lauromacrogol. Une communication au sujet de la dangerosité des fortes doses serait nécessaire, surtout en cas d'usage hors AMM.

- Pour les spécialités à base de tétradécyl sulfate de sodium (Trombovar® et Fibrovein®) : du fait d'une possible augmentation des expositions à venir.

-Pour Scleremo®, il n'y a pas de phénomène préoccupant.

### **6-Discussions du Comité technique de pharmacovigilance sur le suivi national des sclérosants**

#### **veineux**

Concernant les événements thromboemboliques, la question de la prévention de ces événements par un suivi des paramètres biologiques de la coagulation a été soulevée. Le rapporteur a précisé que cela ne serait pas possible car les marqueurs biologiques d'activation de la coagulation ne sont pas spécifiquement corrélés à la survenue de ces événements.

Par ailleurs, la thromboprophylaxie n'est pas recommandée en routine, sauf chez les patients atteints de thrombophilie.

Il a été précisé que le potentiel sclérosant est directement corrélé au potentiel thrombogène. De ce fait, une diminution des doses visant à limiter le risque thrombotique engendrerait une moindre efficacité sclérosante et la nécessité d'augmenter le nombre de séances.

En ce qui concerne l'incidence des thromboses veineuses profondes (TVP) rapportée dans la littérature (1%), celle-ci est probablement sous-estimée puisque certaines TVP asymptomatiques ne sont pas prises en compte.

Par ailleurs, il a été précisé qu'aucune étude de physiopathologie (sur l'Animal) n'a été réalisée afin d'étudier le devenir des microembolies et les conséquences de la libération de l'endothéline. Les AMM de ces spécialités sont basées essentiellement sur des données bibliographiques, sauf une étude clinique qui est en cours, portant sur l'alun de chrome versus le lauromacrogol.

Concernant les troubles du rythme cardiaque (hors anaphylaxie, car non associés à des signes d'hypersensibilité), ces troubles sont liés aux propriétés stabilisatrices de membrane du lauromacrogol.

La question des interactions médicamenteuses a été abordée. Aucune interaction médicamenteuse n'est listée dans les RCP des sclérosants veineux. A noter que les cas rapportés sont survenus chez des patients ne recevant aucun autre traitement associé.

L'utilisation hors AMM a été décrite essentiellement à l'hôpital, dans le traitement des varices œsophagiennes, des varicocèles ainsi qu'en pédiatrie dans le traitement des lymphangiomes. La mise en place d'un registre visant à recueillir les données issues de cette utilisation hors AMM a été suggérée.

Par ailleurs, il a été proposé de contacter la société savante de phlébologie afin d'échanger sur cet usage non conforme et de mettre en place des mesures pour le limiter et pour suivre/prévenir les effets indésirables des sclérosants veineux.

L'ANSM a précisé que des échanges avaient déjà eu lieu avec cette société savante en vue d'encadrer l'utilisation de la forme mousse d'Aetoxisclérol®.

### **7-Conclusions du Comité Technique de pharmacovigilance sur le suivi national des sclérosants veineux**

Le Comité Technique a voté à l'unanimité pour :

- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux ;
  
- la poursuite des échanges entre l'ANSM et la société française de phlébologie afin de promouvoir le bon usage de ces médicaments et de surveiller et prévenir les effets indésirables de la sclérothérapie ;
- le signalement de l'usage non conforme par ANSM auprès des laboratoires concernés, afin de mettre en place les mesures nécessaires pour réduire cette utilisation hors AMM.
  
- d'identifier, par le biais des Pharmacies à Usage Intérieurs (PUI), les services hospitaliers à l'origine de cet usage hors-AMM, afin de mettre en place un registre de suivi de cet usage hors AMM au sein de ces services, en concertation avec les trois laboratoires concernés (*Kreussler, Novex Pharma, Bailleul*). L'interrogation des PUI sera réalisée par le réseau des CRPV, à l'aide d'un questionnaire préparé par le CRPV rapporteur. Des échanges entre l'ANSM, le CRPV de Grenoble et le CRPV de Nice (qui a proposé la mise en place du registre) seront nécessaires, en vue de la mise en place de ce registre.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D® et UVESTEROL ADEC®</b>	
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP-Direction de la surveillance	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux	
<b>Références documentaires</b>		
Rapports et présentations du CRPV de Bordeaux		
<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D® et UVESTEROL ADEC®</b>		
<b>1 – Introduction</b>		
Nom commercial	UVESTEROL D 1500 UI/ml avant le 01/12/2014 puis UVESTEROL D 5000 UI/ml	UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.
DCI	Ergocalciférol (vitamine D2)	Concentrat de vitamine A synthétique (forme huileuse), ergocalciférol (vitamine D2), acétate d'alpha-tocophérol (vitamine E), acide ascorbique (vitamine C)
Forme pharmaceutique	Solutions buvables	
Classe pharmacologique	Médicaments actifs sur l'os, médicaments actifs sur le bilan de Ca <sup>++</sup> , médicaments actifs sur le bilan de PO <sub>4</sub> <sup>--</sup> , vitamines (ATC A11CC01 Ergocalciférol)	
Procédure d'enregistrement	Nationale	
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Crinex	
<p>Les spécialités UVESTEROL D® et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.® font l'objet d'une enquête officielle de pharmacovigilance depuis 2006 et d'un plan de gestion des risques (PGR) depuis 2011 en raison de cas de malaise survenus chez des nouveau-nés et nourrissons. UVESTEROL D® est indiqué en prévention et traitement de la carence en vitamine D chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans, la femme enceinte ou qui allaite et le sujet âgé. UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.® est indiqué chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et vitamine C.</p> <p>De nouvelles formulations galéniques (diminution du volume, de l'osmolalité et modifications des excipients) sont commercialisées depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2014. L'objectif de ce suivi est de réaliser un nouveau bilan des cas notifiés en France depuis le précédent point présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 21 mai 2013. Une synthèse des cas d'erreurs médicamenteuses a également été présentée par la Cellule Erreurs médicamenteuses de l'ANSM.</p>		
<b>2 – Méthode</b>		
<p>Tous les cas déclarés depuis 2013 ont été revus afin d'identifier les cas de malaises déclarés depuis le dernier rapport présenté en CTPV en mai 2013. La sélection des cas de malaise a été réalisée après exclusion des doublons en recherchant les Termes préférentiels (PT du dictionnaire MedDRA) <i>malaise, hypotonie, hypertonie, rigidité, apnée, perte conscience, pâleur, cyanose, détresse respiratoire, toux, spasme laryngé, fausse route</i> chez des nouveau-nés ou nourrissons de moins de 24 mois.</p> <p>Les données suivantes ont été analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Données fournies par le laboratoire : rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 01/11/2012 au 31/10/2015) complétés par un rapport complémentaire demandé par l'ANSM avec les réponses du laboratoire aux questions posées ; fiches CIOMS des cas déclarés jusqu'au 31/05/2016 ; données de vente et de prescription.</li> <li>- Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 01/03/2013 au 31/05/2016 : produit « UVESTEROL VITAMINE ADEC », code OMS suspect ou interaction (NB : ce code produit englobait les deux spécialités UVESTEROL D® et UVESTEROL A.D.E.C® ; la désignation de ces spécialités n'avait pas été changée depuis la commercialisation des nouvelles formulations et les concentrations indiquées ne correspondaient donc pas aux concentrations actuelles).</li> <li>- Données de l'ANSM : chiffres de ventes des spécialités <i>per os</i> à base de vitamine D indiquées notamment dans la population pédiatrique, cas de la base Erreurs médicamenteuses concernant UVESTEROL®.</li> </ul>		
<b>3 – Résultats et Discussion</b>		

### 3.1 – Données issues de la notification spontanée en France

Les cas de malaise sont présentés dans le tableau ci-dessous depuis la commercialisation des spécialités UVESTEROL® en fonction des périodes des différents bilans déjà présentés. Pour la dernière période de mi-avril 2013 à mai 2016, les cas se répartissent comme suit : 38 cas entre mi-avril 2013 et novembre 2014 (anciennes formulations) et 7 cas entre décembre 2014 et mai 2016 (nouvelles formulations).

Période	UVESTEROL VITAMINE ADEC®		UVESTEROL® D		Total	
	Nouvelle formulation	Ancienne* formulation	Nouvelle formulation	Ancienne* formulation	Nouvelle formulation	Ancienne* formulation
De mi-avril 2013 au 31/05/2016	<b>3</b>	20	<b>4</b>	18 <sup>a</sup>	<b>7</b>	38
<i>Sous-total</i>	23		22		45	
Changement formulation le 1 <sup>er</sup> décembre 2014						
De novembre 2010 à mi-avril 2013	14		24		38	
De janvier 2007 à novembre 2010	16		7		23	
Changement de pipettes en décembre 2006**						
Depuis la commercialisation* jusqu'à novembre 2006	18		14		32	
<b>TOTAL</b>	<b>71</b>		<b>67</b>		<b>138</b>	

a. dont 1 cas rétrospectif de 2010

\*ancienne formulation UVESTEROL D 1500 UI/ml commercialisée du 26/07/1989 au 01/12/2014 et ancienne formulation UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C du 19/01/1956 au 01/12/2014.

\*\* nouveau modèle Seringoutte® disponible depuis le 05/12/2006 pour UVESTEROL VITAMINE ADEC® et le 14/12/2006 pour UVESTEROL® D

Les 7 cas notifiés avec les nouvelles formulations sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Parmi ces cas, 3 sont survenus lors de l'administration après la tétée ou le biberon (2 cas avec UVESTEROL A.D.E.C.®, 1 cas avec UVESTEROL D®). Il est recommandé de donner UVESTEROL® avant la tétée ou le biberon.

Un autre cas de malaise rapporté avec UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.® est survenu 2 heures après la prise, avec une récurrence peu après. Ce délai d'apparition est assez peu évocateur d'un malaise à l'UVESTEROL®.

Le cas d'aggravation de dyspnée ne correspond probablement pas à un malaise, mais en l'absence de précisions disponibles, il a été conservé dans l'analyse, la « dyspnée » faisant partie des effets retenus dans la définition.

Sexe/ Age (cas CRPV ou laboratoire, année de notification)	Antécédents	Effets	Remarques
<b>UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.®</b>			
F/ 23 jours (CRPV, 2016)	Grossesse gémellaire, Retard de croissance intra-utérin, césarienne	Pâleur, hypotonie, perte de contact, régurgitation, hospitalisation	Après la tétée
F/ 1 mois, 10 j (CRPV, 2016)	Reflux gastro-œsophagien, hospitalisation 3 jours à J15	Malaise, cyanose; arrêt respiratoire ; récurrence après l'arrivée du SAMU ; hospitalisation	Deux heures après l'administration
F/ 7 jours (CRPV, 2015)	-	Vomissement, puis rigidité, pâleur, apnée, malaise, hospitalisation	Après la tétée
<b>UVESTEROL D®</b>			

F/ non précisé (CRPV, 2016)	-	2 épisodes, suffocation, toux, érythème du visage, avec vomissement après quinte de toux	Pipette tétée par l'enfant
M/ 16 mois (Laboratoire, 2015)	-	Malaise, hypotonie, pâleur, hospitalisation	
M/ 7 semaines (Laboratoire, 2015)	-	Cyanose, admission aux urgences après un nouvel épisode de cyanose	Formulation non précisée, mais né en janvier 2015
M/ 2 mois (Laboratoire, 2015)	Stridor congénital	Aggravation de dyspnée	Après le biberon.

#### Nombre de cas rapporté aux chiffres de ventes

Le recul est encore limité par rapport aux ventes des nouvelles formulations. Par ailleurs, il y a eu constitution de stocks lors de la mise à disposition des nouvelles formulations, ce qui rend hasardeuse l'estimation d'un taux de notification.

#### 3.2 – Etude observationnelle d'utilisation des produits : « Évaluation des conditions d'utilisation en vie réelle des produits UVESTEROL ADEC et D en maternités et en Protection Maternelle et Infantile : modalités de prescription et d'usage par les personnels soignants et les parents »

Le PGR comporte une étude d'utilisation, dont la 1<sup>ère</sup> phase (anciennes formulations) a été conduite du 02/11/2013 au 25/05/2013. La 2<sup>nd</sup>e phase (nouvelles formulations) mise en place le 20/10/2015, initialement prévue pour une durée de 4 mois (septembre-décembre 2015), est toujours en cours. De façon générale, un retard important dans la réalisation de cette étude est relevé. Un rapport intermédiaire concernant cette dernière phase a été fourni par le laboratoire en juin 2016 et fait l'objet d'une évaluation par le pôle Epidémiologie de l'ANSM. Le rapport définitif de l'étude est prévu fin septembre 2016.

#### 3.3 – Erreurs médicamenteuses (EM) et UVESTEROL®

Après interrogation de la base Erreurs médicamenteuses le 08/06/2016 sur la période de 01/12/2014 au 01/06/2016 (18 mois), 36 cas d'erreur (33 Erreurs avérées, EA et 3 erreurs potentielles, EP) ont été rapportés : 6 proviennent de la base nationale de pharmacovigilance, 3 du guichet erreurs médicamenteuses et 27 cas du laboratoire Crinex.

Parmi ces 36 cas d'EM, 22 concernent UVESTEROL D® 5000 UI/ml et 14 cas UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.®, solution buvable, nouvelle formulation.

- Ces cas surviennent majoritairement chez le nourrisson (18 cas), puis chez le nouveau-né (8 cas), l'enfant (4 cas), le sujet âgé (3 cas) et dans 3 cas la population est non renseignée.
- 31 cas sont des erreurs d'administration, 4 sont des erreurs de prescription, 1 cas une erreur de délivrance.
- Dans 10 cas, il s'agit d'une erreur liée à un acte non intentionnel d'un professionnel de santé (erreur de pratique) lors de l'étape de la prescription (4 cas), de la délivrance (1 cas), lors de l'administration (5 cas). Dans 26 cas ce sont des erreurs d'utilisation par le parent lui-même.
- Dans les 3 premiers mois de 2015, l'erreur la plus fréquente était l'utilisation de l'ancienne pipette ou d'une autre pipette avec la nouvelle formulation (10 cas) ou administration du volume de l'ancienne formulation avec la nouvelle formulation (3 cas).

Parmi les 33 EA, 10 sont des erreurs avec effet indésirable, dont 6 graves d'évolution favorable (les cas d'erreur avec effet indésirable ont été pris en compte dans le paragraphe 3.1) et 23 des erreurs médicamenteuses sans effet (dont 20 cas du laboratoire). Parmi les erreurs médicamenteuses avec effet indésirable grave, 4 cas sont des malaises (cyanose, perte de connaissance, obstruction des voies respiratoires, pâleur, raideur) en lien avec une erreur du moment de la prise (après la tétée) ou une erreur de technique d'administration (position de la pipette dans la bouche de l'enfant) (voir paragraphe 3.1).

Comparativement à la période de 18 mois avant la mise à disposition de la nouvelle formulation, durant laquelle 4 cas ont été signalés à l'ANSM, le nombre de cas d'erreurs a augmenté après la commercialisation de la nouvelle formulation, alors que les chiffres de vente diminuent (respectivement environ 5,2 millions de boîtes vendues et environ 3,5 millions de boîtes vendues, avant et après la mise à disposition de la nouvelle formulation, Source données Gers). Cette augmentation peut être liée au nombre de cas reçus mensuellement par le laboratoire Crinex pour le suivi national (au total 27 cas) et à la communication large en novembre 2014 annonçant la mise à disposition de la nouvelle formulation.

#### **4 – Conclusions et propositions du rapporteur**

Les nouvelles formulations n'ont pas permis de faire disparaître les cas de malaise, comme cela avait été espéré. Les recommandations d'administration qui datent de plusieurs années n'avaient pas non plus permis de réduire le nombre de cas.

En l'état, avec un recul un peu juste de 18 mois et en l'absence des données complètes de la 2<sup>nd</sup>e phase de l'étude d'utilisation, il est proposé de continuer le suivi national de pharmacovigilance pour une période d'un an, sous réserve de la surveillance du nombre et des caractéristiques d'éventuels cas qui pourraient survenir. Il faudra également disposer de chiffres de vente mensuels. Il semble indispensable pendant cette période que des recommandations officielles nationales de supplémentation chez l'enfant soient élaborées.

## **5 – Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Les principales modifications apportées aux formulations des spécialités UVESTEROL<sup>®</sup>, en termes de qualité pharmaceutique sont les suivantes : le volume à administrer a été diminué en augmentant la concentration en substances actives. Pour une même quantité de médicament administré, le volume d'administration est passé de 1 ml à 0,3 ml. Les flacons ont donc été modifiés, passant de 20 ml à 10 ml. UVESTEROL D<sup>®</sup> a changé de nom pour UVESTEROL D<sup>®</sup> 5000 UI/ml (au lieu de 1500 UI/ml précédemment).

L'osmolalité du produit a été diminuée par suppression du polypropylène glycol, qui a un pouvoir osmotique élevé. Les pipettes doseuses ont été modifiées pour tenir compte du changement de volume à administrer. Concernant les excipients, l'arôme huile essentielle de citron (source de dérivés terpéniques) a été remplacé par l'arôme fruits rouges (sans dérivés terpéniques) ; l'huile de ricin polyoxyéthylénée (excipient à effet notoire) a été remplacée par du polysorbate 80 mieux toléré et qui améliore la solubilité.

Le code produit pour la nouvelle formulation d'UVESTEROL D<sup>®</sup> 5000 UI/ml a été mis à jour par l'ANSM le 24/06/2016 et le recodage des cas est en cours.

Bien qu'il semble y avoir une tendance à la baisse en nombre absolu, la persistance de notifications de cas de malaise malgré la mise à disposition de nouvelles formulations galéniques des spécialités UVESTEROL D<sup>®</sup> et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.<sup>®</sup> remet en cause la pertinence de l'utilisation de ces spécialités chez le nouveau-né et le nourrisson sachant que de tels effets indésirables ne semblent pas retrouvés avec les alternatives thérapeutiques disponibles en France. Il a été rappelé que la proposition de contre-indication d'UVESTEROL D<sup>®</sup> et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.<sup>®</sup> au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie (et pendant une durée suffisante chez l'ancien prématuré en âge corrigé) par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23/11/2010 n'a pas été suivie par la Commission d'AMM du 26/05/2011. Le groupe *ad hoc* de néonatalogistes et de pédiatres réuni par l'Afssaps le 04/01/2011 a confirmé l'intérêt de UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.<sup>®</sup> en néonatalogie. Par ailleurs, la constitution par le laboratoire d'un dossier complet de demande d'inscription sur la liste d'agrément aux collectivités pour la réévaluation du Service Medical Rendu d'UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.<sup>®</sup> est en cours.

En ce qui concerne l'étude d'utilisation, il a été rappelé que l'objectif principal de cette étude est d'évaluer les conditions réelles de prescription et d'utilisation par le personnel soignant et les parents d'UVESTEROL A.D.E.C.<sup>®</sup> et UVESTEROL D<sup>®</sup>. Cette étude a également pour objectifs secondaires de décrire le profil clinique des nourrissons et nouveau-nés auxquels est prescrit UVESTEROL A.D.E.C. ou D<sup>®</sup>, ainsi que de décrire l'opinion des personnels soignants et des parents sur les moyens d'information actuels afin de contribuer à l'optimisation des modalités d'information futures. Les objectifs d'inclusion pour la 2<sup>nd</sup>e vague de cette étude ont été atteints le 30/06/2016.

## **6 – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Le Comité Technique de pharmacovigilance a émis un avis favorable aux propositions du rapporteur et s'est également prononcé à l'unanimité pour :

- l'élargissement du suivi national aux spécialités/alternatives thérapeutiques contenant de la vitamine D indiquées dans la même population pédiatrique jusqu'à 24 mois ;
- la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités UVESTEROL D<sup>®</sup> 5000 UI/ml et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.<sup>®</sup> dans leurs indications chez le nouveau-né et le nourrisson après évaluation des résultats finaux de l'étude d'utilisation.

Une demande d'information (*Non Urgent Information*) à destination des Autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne et de l'Espace Economique Européen doit être envoyée par l'ANSM afin de savoir si des problématiques de sécurité similaires avec des spécialités contenant de la vitamine D et utilisées dans la population pédiatrique sont retrouvées ainsi que les éventuelles actions correctives ou préventives mises en place ou planifiées.

**Note postCT:**

Note PostCT : Suite au décès d'un nouveau-né auquel il a été administré de l'Uvestérol D, par mesure de précaution, l'ANSM a procédé à une suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Uvestérol D 5000 UI/ml, solution buvable

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Par-mesure-de-precaution-l-ANSM-engage-une-procedure-de-suspension-de-la-commercialisation-de-l-Uvesterol-D-Communique>"

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<b><u>A l'issue du tour de table, les principales propositions rendues par le CTPV sont les suivantes :</u></b>	
<p>- <u>Cas marquants PRADAXA® (deux cas de sous-dosage)</u> : Une demande d'une revue cumulée des cas de prescription de sous dosage pour les 4 Anticoagulants Oraux Directs (AOD) disponibles sera faite aux laboratoires concernés ainsi que la réalisation d'une étude à partir des données du SNIIRAM ciblée sur les erreurs de posologie. Le CTPV souhaiterait avoir un retour rapide sur l'analyse des cas demandés aux laboratoires afin d'évaluer la nécessité d'informer les prescripteurs, en particulier les médecins généralistes, quant au respect du bon usage des AOD, les CRPV de Paris HEGP et d'Angers en charge des suivis des AOD seront tenus informés.</p> <p>- <u>Cas marquant d'occlusion intestinale ayant entraîné le décès sous neuroleptiques</u> : Suite à un cas marquant présenté au CTPV de juillet 2014, le CTPV souhaitait une communication sur ce risque. Cependant il n'a pas été possible de communiquer compte tenu de la non harmonisation des RCP pour ce risque (iléus pouvant entraîner des complications graves parfois fatales : occlusion voire nécrose du TD). Un travail est en cours afin de faire le point sur les informations présentes dans les RCP et la nécessité de mettre à jour certains d'entre eux. Une mise en garde est en cours de discussion avec les laboratoires concernés afin d'alerter sur ce risque en cas d'association de plusieurs traitements anticholinergiques. A noter que la quasi-totalité des cas rapportés concerne une association d'anticholinergiques et non les antipsychotiques utilisés seuls. Dans le cadre de cette mise à jour des RCP (dont le libellé pourra être revu avec le CRPV de Montpellier), la lettre d'information destinée aux professionnels de santé sera soumise au CTPV pour discussion.</p> <p>- <u>Cas marquant MICROPAKINE® et atrophie corticale fronto- pariétale et cérébelleuse chez un enfant</u> : Une revue cumulée des cas sera demandée aux laboratoires en vue d'une modification des RCP et notices, elle sera associée à une communication précisant notamment le caractère réversible à l'arrêt du traitement auprès des professionnels de santé avant 2017.</p> <p>- <u>Cas marquants AMOXICILLINE PANPHARMA® (cas d'insuffisance rénale aiguë et hématurie)</u> : ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur le risque de survenue de cristallurie et d'atteinte rénale en cas de traitement préventif ou curatif par amoxicilline.</p>	