

Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes



N° 2
06.
2018

VIGINEWS

Cas Clinique 2

*Risque de confusion entre bouteilles de MEOPA
(Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde
d'Azote) et oxygène*

2

Médicaments et population à risque

*Les ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture
de la Sérotonine) sont-ils sans danger
durant la grossesse ?*

3

Pharmacologie

Médicaments et photosensibilité

4

En direct des agences

5

Revue de la littérature

7

Cas Clinique

Risque de confusion entre bouteilles de MEOPA et oxygène

Le MEOPA est un Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (50% O_2 + 50% N_2O), médicament faisant l'objet d'un suivi national de Pharmacovigilance. Au cours de ce suivi, des cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés. Ces erreurs sont principalement des confusions entre des bouteilles de MEOPA et des bouteilles d'autres gaz à usage médical, notamment d'oxygène. Nous rapportons un nouveau cas de confusion entre bouteille d'oxygène et bouteille de MEOPA.

CAS CLINIQUE

- Patiente oxygénodépendante admise en hospitalisation de jour pour un test de marche sous oxygène.
- Bouteilles d'ENTONOX® et d'oxygène rangées dans le même local non fermé à clé
- Confusion de bouteille et administration de MEOPA à la patiente au lieu de l'oxygène
- Erreur constatée au moment où la patiente s'est « sentie mal » (sevrage en oxygène)
- Pas de conséquence pour la patiente

DISCUSSION

Les erreurs d'administration de gaz à usage médical font parties de la liste des douze « never events », événements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé. Pour éviter le risque de confusion, l'identification de la nature du gaz doit se faire en regardant l'étiquette et non au moyen de la couleur de la bouteille¹.

La différence de couleur entre les bouteilles d'oxygène et de MEOPA se situe au niveau de l'ogive (blanche pour l'oxygène, blanche et bleue pour le MEOPA). De plus, suite à l'application de la norme NF EN 1089-3 dans le cadre d'une harmonisation européenne, pour toutes les bouteilles de gaz à usage médical, le corps sera de couleur blanche. Seule l'ogive sera peinte, selon le nouveau code couleur qui identifie généralement un risque et non plus un gaz².

Ceci reflète d'autant plus la nécessité de la lecture attentive de l'étiquette pour s'assurer de la nature du gaz.

La confusion entre deux gaz médicaux est à l'origine d'incidents qui peuvent être graves pour les patients comme pour les utilisateurs. Elle peut en effet amener à administrer un gaz dangereux pour le patient (le risque d'asphyxie

A noter que le risque de confusion peut être majoré par le fait que les bouteilles de MEOPA et d'oxygène soient stockées au même endroit. L'emplacement de chaque gaz doit donc être clairement identifié.

Une confusion entre les différents gaz médicaux peut entraîner des conséquences pour les patients.

Ainsi, il est essentiel d'identifier l'emplacement de chaque gaz et, avant toute administration, d'identifier le gaz médical en lisant attentivement l'étiquette et non en regardant la couleur de la bouteille. Le personnel utilisateur doit être formé à la manipulation des gaz à usage médical.

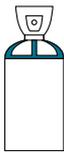
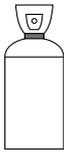
	Avant	Après	Période du changement	Nouveau raccord selon la norme ISO 5145
Protoxyde d'azote / oxygène	 ogive bleue sur fond blanc corps blanc	 ogive blanche et bleue corps blanc	2014-2018	Sans changement
Oxygène	 ogive blanche corps blanc	 ogive blanche corps blanc	Sans changement	Sans changement

Figure : couleur des bouteilles de MEOPA et d'oxygène avant et après changement dans le cadre d'une harmonisation européenne²

doit notamment être pris en compte) ou à ne pas traiter et soulager le patient qui ne reçoit pas le gaz prévu (confusion notamment entre le MEOPA et l'oxygène)¹.

Le suivi national du MEOPA présenté en comité technique de pharmacovigilance les 21/01/2014 et 21/02/2017 recensent 20 cas d'erreurs médicamenteuses déclarés (confusion entre oxygène et MEOPA dans la majorité des cas), dont 2 cas d'erreur avérée avec effet indésirable (vomissement chez un patient et somnolence chez le second). L'élaboration de mesures additionnelles de réduction de ce risque est actuellement en cours^{3,4}.

POUR RAPPEL

- Erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effets indésirables chez le patient ➔ déclaration au guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)
- Erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable chez le patient ➔ déclaration au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement.

Références bibliographiques :

¹ANSM – Les événements qui ne devraient jamais arriver – Never events [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)

²ANSM – Changement de couleur des bouteilles de gaz – information professionnels de santé – 16/07/2012 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ef43ef4264f9a1e6ed0f62c5423dc9af.pdf

³ANSM – compte-rendu du CTPV du 21/01/2014 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e44c5ed4ef0e0f0e0abd8b078ca34ce.pdf

⁴ANSM – compte-rendu du CTPV du 21/02/2017 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/18ca24c50de3f306dd4555fc9a13fecf.pdf

Médicaments et population à risque

Les ISRS sont-ils sans danger durant la grossesse ?

Dans les années 1990, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) étaient considérés comme les antidépresseurs de choix durant la grossesse en raison de leur absence d'effet atropinique. Depuis, plusieurs publications soulevant le risque de troubles néonataux, d'hypertension pulmonaire (HTP) néonatale, de malformations cardiovasculaires ou d'autisme ont entraîné une inquiétude grandissante quant à la prescription de ces médicaments chez la femme enceinte.

La sérotonine est une molécule de signalisation importante dans l'embryogenèse. Elle intervient dans le processus de gastrulation, l'établissement de la latéralité, le développement craniofacial, la morphogenèse cardiaque et dans la différenciation des cellules de la crête neurale. Par ailleurs c'est un facteur trophique impliqué dans la maturation cérébrale et neuronale.

LES ISRS SONT-ILS TÉRATOGENÈS ?

De nombreuses études et méta analyses apportent des données rassurantes sur le risque malformatif global mais suggèrent pour certaines une augmentation du risque de malformations cardiaques (en particulier des anomalies septales). D'autres malformations cardiaques (tétralogie de Fallot, tronc artériel commun, hypoplasie cardiaque et cardiopathie d'Ebstein) ont également été rapportées.

Pas d'augmentation du risque malformatif global, pas de syndrome malformatif spécifique mais des données contradictoires sur le risque de malformation cardiaque. Les ISRS les plus souvent mis en cause sont : fluoxétine, paroxétine, citalopram et escitalopram.

LES ISRS AUGMENTENT-ILS LE RISQUE DE FAUSSE COUCHE, DE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRINE (RCIU) ET DE PRÉMATURITÉ ?

De nombreuses études ont été publiées rapportant des données contradictoires mais il n'y a pas d'augmentation démontrée du risque de fausse-couche, de RCIU ou de prématurité.

LES ISRS AUGMENTENT-ILS LE RISQUE D'HTP NÉONATALE ?

Le signal a émergé suite à l'étude cas/témoins de Chambers publiée en 2006 qui retrouvait une augmentation du risque d'HTP néonatale en cas d'exposition aux ISRS après la 20^{ème} semaine de grossesse (OR 6,1 ; IC95% 2,2-16,8). L'étude de Bérard menée sur 143281 grossesses retrouve des résultats similaires (aOR 4,29 ; IC 95% 1,34-13,77). Cependant le risque reste faible, estimé à 3‰ chez les enfants exposés *in utero* versus 1 à 2‰ dans

la population générale. Le mécanisme de survenue pourrait être en lien avec l'augmentation des résistances pulmonaires vasculaires et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires induites par la sérotonine.

Il semble exister une petite augmentation du risque d'HTP néonatale en cas d'exposition aux ISRS après la 20^{ème} semaine de grossesse mais ce risque reste faible. Il n'y a pas d'augmentation du risque en cas de traitement uniquement en début de grossesse.

LES ISRS AUGMENTENT-ILS LE RISQUE D'HÉMORRAGIE DU POST PARTUM ?

Les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine également au niveau des plaquettes ce qui peut perturber l'agrégation plaquettaire et augmenter le risque hémorragique. Concernant le risque d'hémorragie du post partum, les données des études publiées sont contradictoires.

Il n'est pas démontré que les ISRS augmenteraient le risque d'hémorragie du post partum par rapport aux autres antidépresseurs. Dans les publications retrouvant une augmentation du risque hémorragique, celle-ci n'est retrouvée qu'en cas d'expositions lors de l'accouchement ou d'arrêt récent avant l'accouchement.

LES ISRS AUGMENTENT-ILS LE RISQUE DE TROUBLES NÉONATAUX ?

Des effets néonataux à type de troubles respiratoires (détresse respiratoire et tachypnée), trémulations, hyperexcitabilité, troubles du sommeil, troubles du tonus, difficultés alimentaires, irritabilité, nervosité, cris anormaux

et plus rarement convulsions peuvent être observés chez des nouveaux nés de mères traitées par un ISRS en fin de grossesse.

Ces effets, touchant 30% des nouveaux nés de mères traitées par un ISRS jusqu'à l'accouchement, peuvent traduire un syndrome d'imprégnation ou de sevrage. Ils sont le plus souvent peu sévères et transitoires mais nécessitent une surveillance du nouveau-né.

LES ANTIDÉPRESSEURS *IN UTERO* AUGMENTENT-ILS LE RISQUE DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES (TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA), TROUBLES DE DÉFICIT DE L'ATTENTION/HYPERACTIVITÉ (TDAH)...) ?

Cinq grandes études nord-américaines et scandinaves et 3 méta-analyses récentes apportent des données contradictoires. Ces études ont des méthodologies différentes ce qui rend difficile la comparaison de leurs résultats. Les conclusions de la méta-analyse de Man publiée en 2015 sont en faveur d'une augmentation du risque de TSA en cas d'exposition *in utero* aux ISRS (aORa 1,81 ; IC95% 1,47-2,24). Dans celle de Kobayashi publiée en 2016, le risque de TSA est augmenté dans le groupe exposé aux ISRS (OR 1,45 ; IC95% 1,15-1,82). Cependant, l'analyse en sous-groupes révèle qu'il n'y a pas d'augmentation du risque en cas d'exposition aux ISRS *versus* expositions aux autres antidépresseurs (OR 1,14 ; IC95% 0,67-1,96) ni en cas d'exposition aux ISRS (*versus* non exposés) en cas d'antécédent maternel psychiatrique (OR 0,96 ; IC 95% 0,57-1,63). La méta-analyse de Mezzacappa publiée en 2017 retrouve une augmentation du risque de TSA en cas d'exposition *in utero* aux antidépresseurs durant la grossesse. Mais lorsque les antécédents de dépression maternelle sont pris en compte, ce risque est moindre et reste significatif uniquement pour les expositions au 1^{er} (aOR 1,79 ; IC95% 1,27-2,52) et au 2^{ème} trimestre (aOR 1,67 ; IC95% 1,14-2,45).

Nombreuses études apportant des données contradictoires ; pas de lien démontré à ce jour. Le rôle de la pathologie psychiatrique maternelle dans la survenue de troubles du développement de l'enfant est également évoqué.

Références bibliographiques : Berard A, et al. *BjCP* 2017;83:1126-33 - Boukris, et al. *JAMA Pediatr* 2015 doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356 - Brown, et al. *JAMA* 2017;317(15):1544-52 - Bruning AHL, et al. *EUR J Obstet Gynecol reprod biol* 2015;189:38-47 - Chambers, et al. *NEJM* 2006;254(6):579-87 - Hanley GE, et al. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):553-61 - Jiang HY, et al. *Journal of psychiatric research* 2016;83:160-7 - Kim DR, et al. *J Psychiatr res* 2016;73:79-85 - Kobayashi T et al. *Reproductive Toxicology* 2016;65:170-8 - Liu, et al. *BMJ* 2017;358:j3668 - Man, et al. *Neurosciences and Behavioral reviews* 2015;49:82-9 - Mezzacappa A et al. *JAMA Pediatr.* 2017;171(6) :555-63 - Ornoy A, Koren G. *Birth defects research* 2017;2017,109:898-908 - Sujan et al. *JAMA* 2017 317(15):1553-6

Pharmacologie

Médicaments et photosensibilité

La photosensibilité cutanée se définit comme l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photosensibilisante présente dans la peau avec un rayonnement de longueur d'onde efficace (U.V.A, U.V.B ou visible).

La photosensibilité est responsable cliniquement de photodermatoses (maladies cutanées pour lesquelles il existe une sensibilité exagérée ou anormale à la lumière)¹. La substance photoactive d'origine exogène arrive à la peau par voie sanguine (médicaments administrés par voie orale ou parentérale) ou après application locale (médicaments topiques, cosmétiques, végétaux).

Les accidents cutanés qui en résultent se séparent schématiquement en deux mécanismes physiopathologiques :

- la phototoxicité, réaction photochimique, de loin la plus fréquente, due à l'effet direct de l'absorption de l'énergie lumineuse ;
- la photoallergie, réaction immunoallergique à un antigène formé dans la peau après irradiation lumineuse. Elle fait intervenir les

lymphocytes T et est attribuée à une réaction d'hypersensibilité de type IV à un allergène constitué par la liaison de molécules photoactivées et de protéines tissulaires. A la différence de la phototoxicité, les lésions peuvent s'aggraver lors d'expositions successives à la substance en cause, même en cas de faible luminosité (Tableau 1)^{2,3}.

La liste des médicaments photosensibilisants systémiques et de contact a été mise à jour en mai 2011, sur le site de la Société Française de Dermatologie : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/mini-site/photosensibilisation-d2e-d2a51999d95b11afaae6d99ef39f0.pdf>

Il y a les médicaments déjà connus comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les médicaments cardiovasculaires (amiodarone), les

phénothiazines, les anti-infectieux (quinolones, voriconazole, ...) mais il faut penser aussi aux molécules les plus récentes comme les inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf (vémurafenib, dabrafenib), les inhibiteurs de Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase MEK (cobimetinib, trabetinib), les inhibiteurs du vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR, comme le vandetanib), les inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor (EGFR, comme l'erlotinib) les inhibiteurs de la tyrosine kinase Bcr-ABL comme l'imatinib⁴.

A noter également, l'apparition de photosensibilisation à type de phototoxicité avec la pirfenidone (ESBRIET®), médicament commercialisé en 2012 en France et utilisé dans la fibrose pulmonaire⁵.

Tableau 1 : Réactions phototoxiques ou photoallergiques

Critères	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	Elevée Tous les individus peuvent être touchés	Faible Rare, faible pourcentage dans la population
Mécanisme	Réaction physico-chimique	Réaction immunologique
Sensibilisation préalable	Non	Oui
Facteurs nécessaires au déclenchement de la réaction : - dose de lumière - concentration cutanée en produit photosensibilisant	Importante Forte	Faible Faible
Début après exposition au photosensibilisant et lumière	Minutes à heures	24 h ou plus, progressivement
Aspect clinique	Monomorphe, érythème avec douleurs « coups de soleil »	Polymorphe, eczéma aigu avec prurit
Localisation	Zones photoexposées uniquement	Zones photoexposées et possible extension aux zones couvertes
Evolution	Guérison rapide en 8 à 10 jours avec : -régression à l'arrêt de l'exposition solaire avec ou sans arrêt du médicament -régression à l'arrêt du médicament avec ou sans arrêt de l'exposition solaire	Guérison lente en plusieurs semaines après l'arrêt du médicament avec possibilité de rémanence
Troubles pigmentaires	Fréquents	Inhabituels
Lésions histologiques	Erythème actinique avec nécrose unicellulaire de cellules épidermiques ("sunburn cells")	Lésions semblables à celles d'un eczéma de contact avec spongiose et exocytose
Avenir	Ne contre indique pas la poursuite du traitement ou sa réintroduction si protection solaire efficace.	Phénomène de photosensibilisation croisée entre substances immunologiquement apparentées possibles et risques d'aggravation si non éviction définitive du médicament.
Examens complémentaires Patch-test Photopatch-test	Aucun résultat Met en évidence surtout la photo allergie L'exploration photobiologique apporte peu dans l'imputabilité	Les résultats sont fiables dans les cas de photoallergies par médicaments topiques mais beaucoup plus aléatoires en cas de prise par voie orale

Il est important que les médecins généralistes, ainsi que les pharmaciens, disposent de la liste des médicaments photosensibilisants et préviennent les patients de se protéger du soleil contre ses effets immédiats, mais également à moyen terme, contre le vieillissement cutané et, à long terme, contre les cancers.

Bibliographie : ¹Jeanmougin M. Méfaits du soleil (I) .Comment et pourquoi le soleil est dangereux. Rev Prat Med Gen 2001, 15 ; 538 : 1037-40, ²Beani JC - Les photodermatoses médicamenteuses : comment les diagnostiquer et les explorer ? - Rev Med Interne 1995 ; 16 (suppl. 3) : 337-341, ³Marguery MC - Photodermatoses médicamenteuses - La Rev du Prat 2000 ; 50 :1315-9, ⁴Lugovic²-Mihie L et al. Drug-Induced Photosensitivity - a Continuing Diagnostic Challenge. Acta Clin Croat. 2017 Jun;56(2):277-283. doi: 10.20471/acc.2017.56.02.11, ⁵Droitcourt C et al. Pirfenidone photosensitization in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a case series .Br J Dermatol. 2018 Mar;178(3):e222-e223. doi: 10.1111/bjd.16016. Epub 2018 Jan 30.

En direct des agences

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

...
Acide tranexamique I.V (EXACYL®) : risque potentiel d'atteinte rénale aiguë dans les hémorragies du post-partum
 L'acide tranexamique est un antifibrinolytique inhibiteur compétitif de l'activation du plasminogène en plasmine. Il est indiqué dans la prévention et le traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale. Une enquête de pharmacovigilance initiée par l'ANSM a montré que l'utilisation d'EXACYL® 0,5g/5ml I.V., solution injectable à des doses supérieures à 2 grammes (doses totales) pouvait représenter un facteur de risque d'atteinte rénale aiguë, notamment de type nécrose corticale, chez les patientes traitées pour une hémorragie du post-partum. Par mesure de précaution, et comme la relation causale entre l'acide tranexamique et les atteintes rénales aiguës n'a pu être écartée, l'acide tranexamique à doses > 2 grammes doit être utilisé avec prudence dans la prise en charge de l'hémorragie du post-partum. Cette information a été ajoutée au Résumé des Caractéristiques du Produit d'EXACYL®.

...
Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries
 L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines. En excès dans les urines, elle est susceptible de cristalliser et d'entraîner une altération de la fonction rénale associée le plus souvent à une hématurie et/ou une oligoanurie. Cet effet est principalement rapporté avec les

formes injectables, avec ou sans acide clavulanique, en curatif ou en antibioprophylaxie. Sa fréquence est estimée comme rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) voire très rare ($< 1/10\ 000$). Cependant, depuis 2010, le nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique (injectable) rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance a nettement augmenté, associée le plus souvent à une insuffisance rénale aiguë nécessitant parfois une épuration extra-rénale. Ces données ont été confirmées par l'enquête de pharmacovigilance et plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

- utilisation à de fortes posologies
- préparation et/ou administration non-conformes
- pH urinaire acide
- faible diurèse.

Ainsi, pour diminuer la survenue d'une cristallurie, l'ANSM invite les professionnels de santé à :

- **Respecter le schéma posologique, le mode de préparation et d'administration des perfusions**
- **Assurer une bonne hydratation pour maintenir une bonne diurèse**
- **Alcaliniser les urines (pH neutre ou alcalin) si présence d'un ou plusieurs facteurs favorisants**
- **Surveiller régulièrement la fonction rénale et la diurèse**
- **Réaliser un dosage résiduel de l'amoxicilline sérique (traitement curatif à fortes posologies) afin d'adapter la posologie.**

Tableau : Schéma posologique, mode de préparation et d'administration des perfusions

	Posologie maximale journalière	Posologie maximale par perfusion	Modalités de perfusion	Délai reconstitution et fin de perfusion	Modalités de reconstitution
Curatif amoxicilline seule	200mg/kg/j (12g/j max)	2g	Perfusion lente (20 à 30mn)	1h max (dilution dans solution glucosée) 6h max (dilution dans sérum physiologique)	
Préventif amoxicilline acide clavulanique		2g/200mg	Perfusion lente (30 à 40mn)	1h max	50 à 100ml selon spécialité Ne pas utiliser de solution glucosée

...
Saccharomyces boulardii (ULTRA-LEVURE®) : contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés
 ULTRA-LEVURE® (flore intestinale de remplacement disponible sous la forme d'un médicament lyophilisé obtenu par fermentation de la levure *Saccharomyces boulardii*) est indiqué dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation. De rares cas de fongémie à *Saccharomyces boulardii* ont été rapportés chez des patients hospitalisés en état critique ou immunodéprimés ayant reçu ULTRA-LEVURE®. Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable, mais l'issue a été parfois fatale chez certains patients déjà en état critique. Dans ce contexte, ULTRA-LEVURE® est désormais contre-indiqué chez les patients en état critique ou immunodéprimés. Il était déjà contre-indiqué chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central. Les patients à proximité de patients traités par ULTRA-LEVURE® peuvent également être à risque de contamination par *Saccharomyces boulardii*. Une attention particulière doit donc être portée lors de la manipulation de ce produit en présence d'un patient en état critique ou immunodéprimé ou porteur d'un cathéter veineux central ou périphérique. Afin d'éviter toute contamination manuportée ou aéroportée, ULTRA-LEVURE® ne doit pas être ouvert dans la chambre du patient. Les professionnels de santé doivent porter des gants durant sa manipulation, les jeter immédiatement après usage et se laver les mains.

...
Céfépime (AXEPIM® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale

Le céfépime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines indiqué dans le traitement de certaines infections bactériennes dues aux germes sensibles au céfépime. Il est éliminé par voie rénale, exclusivement par filtration glomérulaire. Des cas de manifestations neurologiques graves avec de rares cas d'encéphalopathies réversibles (troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, y compris confusion, hallucinations, stupeur et coma), des myoclonies, des convulsions (y compris mal épileptique





non convulsif) ont été rapportés chez des patients insuffisants rénaux (clearance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé. Des cas ont également été rapportés dans un contexte de non-respect des posologies recommandées chez le sujet présentant une fonction rénale normale.

Bien que généralement les symptômes de neurotoxicité soient d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse, des cas d'évolution fatale ont été rapportés.

L'ANSM rappelle le [protocole d'adaptation posologique](#) de céfépime chez l'insuffisant rénal.

... Dénosumab ([XGEVA®](#)) :

risque de second cancer primitif

Le dénosumab est indiqué dans la prévention des complications osseuses chez des adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses et dans le traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

Dans une analyse de l'ensemble des données de 4 études de phase III menées en double aveugle chez des patients présentant des tumeurs solides avancées avec atteinte osseuse, des cas de second cancer primitif ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par XGEVA® (120 mg/mois) que chez ceux traités par acide zolédronique (4 mg/mois). Un nouveau cancer a été observé chez 54 patients traités par XGEVA® (exposition médiane de 13,8 mois ; intervalle : 1,0–51,7) sur 3 691 (1,5 %) et chez 33 patients traités par acide zolédronique (exposition médiane de 12,9 mois ; intervalle : 1,0–50,8) sur 3 688 (0,9 %). L'incidence cumulée à un an était de 1,1 % pour le dénosumab et de 0,6 % pour l'acide zolédronique, respectivement. Aucun profil particulier de type de cancer ou de groupe de cancer relié au traitement n'a été mis en évidence.

... Méfloquine ([LARIAM®](#)) : rappel des effets indésirables psychiatriques

La méfloquine est utilisée en traitement préventif du paludisme en France. A l'occasion de l'actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs publiées dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, l'ANSM souhaite rappeler les effets indésirables de la méfloquine aux conséquences graves chez certaines personnes. Il s'agit de symptômes psychiatriques tels que changement d'humeur, cauchemars, insomnies, anxiété, dépression, voire une agitation ou une confusion mentale. Ces effets doivent motiver l'arrêt immédiat du traitement; ils peuvent également survenir jusqu'à plusieurs

mois après la fin du traitement. La méfloquine est contre-indiquée en chimioprophylaxie chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles psychiatriques (dépression, anxiété généralisée, idées suicidaires....) ou des antécédents de convulsions.

La méfloquine ne devra ainsi être envisagée qu'en dernière intention dans la chimioprophylaxie du paludisme, si le bénéfice est jugé supérieur au risque par le médecin prescripteur. Des alternatives mieux tolérées sont à privilégier comme l'atovaquone/proguanil ([MALARONE®](#) et génériques) et la doxycycline ([DOXYPALU®](#)). Depuis 2013, l'EMA a mis à disposition un guide pour le prescripteur et une carte patient initialement remise par le pharmacien lors de la dispensation, et présente dans la boîte du médicament depuis 2015.

... Acide obéticholique ([OCALIVA®](#)) :

renforcement de l'adaptation posologique d'OCALIVA® chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) avec insuffisance hépatique modérée à sévère en raison du risque de graves lésions hépatiques et de décès chez ces patients. OCALIVA® est un acide biliaire modifié, agoniste du récepteur farnésyle X indiqué dans le traitement de la CBP, en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC), chez les adultes présentant une réponse inadéquate à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes intolérants à l'AUDC.

... Polyfructosan ([PROINULINE SERB®](#), [INUTEST®](#)) :

retrait des produits en raison de la notification de plusieurs observations de réactions anaphylactiques graves dont 1 décès suite à l'administration de ces médicaments. Ils sont indiqués dans l'exploration fonctionnelle rénale et la mesure directe de la filtration glomérulaire.

...
Biotine : le 1^{er} bulletin de VIGINEWS alertait sur le risque d'interférence de la biotine avec les immunodosages, l'ANSM a diffusé une information de sécurité dans ce sens.

...
Baclofène dans l'alcool-dépendance : dans le cadre de l'instruction de la demande d'AMM du baclofène dans cette indication, le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) a jugé que sa balance bénéfice/risque était négative (efficacité insuffisante, augmentation du risque d'effet indésirable grave). Cet avis est controversé par des médecins et des représentants d'associations de patients. L'ANSM réunira, en juillet prochain, des experts, les sociétés savantes et associations de patients afin de disposer d'un éclairage global.

...
BOOSTRIX TETRA®, INFANRIX QUINTA®, INFANRIX HEXA®, FENDRIX® et tous les vaccins de la gamme HAVRIX®, ENGERIX®, TWINRIX® : fuites de seringues

...
Mélatonine : la réalisation de préparations à base de mélatonine doit être réservée aux patients ne pouvant recevoir la spécialité CIRCADIN® 2mg prescrit dans son cadre réglementaire (trouble du sommeil). Dans un récent [rapport de l'ANSES](#), les effets les plus déclarés étaient des symptômes généraux, des troubles neurologiques, gastro-entérologiques et/ou psychiatriques.

...
Insuline aspartate ([FIASP®](#)) : les nouveaux conditionnements porteront une étiquette de couleur orange mentionnant « Nouvelle couleur - Même composition » en raison de la survenue en Europe, de cas d'administration accidentelle de l'insuline rapide FIASP® (conditionnements actuels de couleur jaune) au lieu de l'insuline basale TRESIBA® 100 unités/ml (de couleur vert clair, disponible en France à compter du 7 mai 2018, sous forme de cartouche Penfill®), ou vice-versa.

...
Azithromycine : augmentation du taux de rechutes d'hépatites malignes et de la mortalité après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients traités par azithromycine au long cours.

...
Le Thesaurus des interactions médicamenteuses, édité par l'ANSM, mis à jour en date de mars 2018 est téléchargeable sur le site de l'ANSM depuis le 18 mai.

...
Anorexigènes amphétaminiques : Suite à la prescription par un médecin français d'amfépramone, un anorexigène amphétaminique, **l'ANSM rappelle que les autorités sanitaires françaises ont évalué que les anorexigènes amphétaminiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable : bénéfice insuffisant et effets indésirables graves** potentiellement létaux (**hypertension artérielle pulmonaire**, accidents cérébraux vasculaires, angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dépendance et risque d'usage abusif). **Les anorexigènes amphétaminiques sont strictement interdits en France.**

Revue de la littérature

Maier L. et al. *Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria.* *Nature* 555.7698 (2018): 623-8.

Le microbiote intestinal humain, composé d'un large spectre de bactéries, joue un rôle déterminant dans notre santé. La consommation d'antibiotiques peut l'affecter mais il a été montré récemment que d'autres médicaments sans activité antibactérienne (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antipsychotiques) peuvent aussi induire des changements dans la composition de ce microbiote. Dans cette étude, les auteurs ont évalué, *in vitro*, l'impact de 1 197 principes actifs à activité antibactérienne ou non, sur la croissance de 40 souches bactériennes représentatives du microbiote intestinal humain. Les résultats ont montré que 24% des molécules non antibiotiques testées avec une cible moléculaire présente dans les cellules humaines, ont inhibé au moins une espèce bactérienne. Parmi ces molécules, 40 ont affecté la croissance d'au moins 10 souches (comme par exemple la diacérine ou le méthotrexate). Toutes les classes thérapeutiques étaient concernées par ces effets, la classe des antipsychotiques étant particulièrement représentée.

Les auteurs ont également confronté leurs résultats obtenus *in vitro* aux données de précédentes études cliniques et ont observé que ces molécules non antibiotiques engendraient des effets indésirables (EI) similaires à ceux des antibiotiques ; les auteurs ont identifié à partir d'une base de données sur les EI (SIDER database), 69 EI reliés de façon plus fréquente aux antibiotiques systémiques en comparaison aux autres médicaments de cette base comme les diarrhées, les colites pseudo-membraneuses,.... Cela suggère que les effets collatéraux des médicaments non antibiotiques sur les bactéries intestinales peuvent être détectés par une occurrence plus élevée d'EI de type « antibiotique » chez les patients. Par ailleurs, les auteurs estiment que la consommation de molécules thérapeutiques non antibiotiques pourrait conduire au développement de résistances bactériennes. Les auteurs veulent désormais se consacrer à l'analyse des interactions médicaments-microbiote dans un environnement polybactérien complexe afin de comprendre pourquoi des patients répondent parfois différemment à un même traitement.

Parmi les médicaments n'ayant pas été développés à des fins antibiotiques, il apparaît que 24% altèrent la croissance d'au moins une espèce bactérienne du microbiote intestinal humain et notamment les anti-psychotiques.

Revol R. et al *Les hyponatrémies sous ISRS/IRSNA : étude épidémiologique descriptive et comparative des taux d'incidence de cas notifiés à partir de la Banque nationale de pharmacovigilance et de l'Assurance maladie.* *L'Encéphale* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.09.003> [Epub ahead of print]

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA) peuvent entraîner des hyponatrémies potentiellement graves. Cet effet est attribué à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique qui serait favorisée par la noradrénaline et la sérotonine d'après les résultats des études animales. Ces hyponatrémies surviennent généralement dans les 10 à 12 premières semaines de traitement. Pour certains auteurs, l'hyponatrémie est un effet de classe et pour d'autres, certaines molécules sont plus à risque. Dans ce contexte, Revol et al ont réalisé une étude observationnelle pharmaco-épidémiologique. L'estimation du nombre de sujets initiant un traitement par ISRS/IRSNA, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 septembre 2013, est obtenue à l'aide des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), et l'analyse descriptive des cas d'hyponatrémie sous ISRS/IRSNA, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre

2013, est réalisée à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'objectif de cette étude était d'abord d'identifier si certaines molécules sont plus hyponatrémiantes, puis d'établir un profil de patient à risque. Pendant la durée de cette étude, un traitement par ISRS ou IRSNA a été initié chez 3 749 800 patients. Parmi 379 cas d'hyponatrémie enregistrés dans la BNPV, 169 ont été retenus après exclusion selon les critères suivants : association de plusieurs ISRS, délai de survenue supérieur à 3 mois, chronologie imprécise et hyponatrémie survenant en dehors de la période de l'étude. Le taux d'incidence des cas notifiés était de 1,64/100 000 patients année. La comparaison des taux standardisés sur l'âge, spécifique pour chaque molécule, a été réalisée en utilisant comme comparateur la population exposée à l'escitalopram ou au citalopram. Les résultats n'ont pas montré de différence entre les molécules sauf pour la duloxétine (2,79/100 000 patients année $p=0,03$ au seuil de significati-

vité $=0,05$). La majorité des patients était des femmes (140 cas, soit 82,84%) et l'âge moyen était de 77,58 ans \pm 12,70. Dans un peu plus d'un tiers des cas, un traitement par diurétique était associé. Les facteurs de risques retrouvés dans cette étude étaient l'âge (risque 12,5 fois plus important après 75 ans) et le sexe féminin (risque 2,4 fois plus élevé que chez l'homme). Chez la femme, cela pourrait être relié à une différence du métabolisme sodique. Pour le sujet âgé, une modification du métabolisme hydroélectrolytique (diminution du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire, réduction du volume hydrique), et une diminution des capacités de dilution de l'urine, pourraient expliquer cette tendance.

Les auteurs concluent que le risque d'hyponatrémie est plus important sous duloxétine. Pour toutes les molécules ISRS et IRSNA, l'âge élevé et le sexe féminin sont des facteurs de risques.



CRPV de Angers

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Bertrand DIQUET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-pharmacovigilance

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien Hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien Hospitalier Contractuel

Dr Guillaume DRABLIER, Assistant Spécialiste

Anaïs MAURIER, interne en pharmacie

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

49, 53 ou 72 : **CRPV d'Angers**

Tel : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

CRPV de Nantes

COMITÉ DE RÉDACTION :

Pr Pascale JOLLIET,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service de pharmacologie clinique, responsable du CRPV

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien Hospitalier

Dr Karine BERQUET, Praticien Attaché

Dr Caroline JOYAU, Praticien Attaché

Dr Julien MAHE, Praticien Hospitalier

Flavien BARGE, interne en pharmacie

CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements

44 ou 85 : **CRPV de Nantes**

Tel : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

À VOS AGENDAS :

le 27 novembre 2018 à Angers,
4^e Journée Angevine de Pharmacologie Toxicologie
sur les antidiabétiques.

Contacts:

lybarreau@chu-angers.fr

marie.briet@chu-angers.fr

Vous pouvez aussi notifier la survenue d'un effet indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter @reseau_crpv

Dépôt légal à parution
ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers et de Nantes sans aide de l'industrie pharmaceutique.