

Pharmacovigilance

Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur

CRPVs
Marseille-Provence-Corse
et Nice-Alpes-Côte d'Azur



Bulletin d'information
trimestriel n°25
Avril-mai-juin 2018

>> 02

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Les dangers de la phytothérapie
Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)
et fertilité masculine
latrogénie chez le sujet âgé : des effets
indésirables et une hospitalisation
évitables

>> 04

LE POINT SUR

Interactions médicamenteuses :
pensez également à l'automédication !

>> 05

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Encore une acidose lactique fatale sous
metformine

>> 06

LE POINT SUR

Complications graves vésicales, urinaires,
biliaires de la kétamine
A propos d'un cas : Xeloda® (capécitabine)
& DPD (dihydropyrimidine)
Supplémentation en acide folique et
grossesse

>> 09

Informations de pharmacovigilance et
communiqués des autorités de tutelle

**ET SI C'ÉTAIT LE
MÉDICAMENT ?**

ars
Agence Régionale de Santé
Provence-Alpes
Côte d'Azur

ars
Agence Régionale de Santé
Corse

 Centre
Hospitalier
Universitaire
de Nice

AP HM
Assistance Publique
Hôpital de Marseille

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr



ÉDITO

Pourquoi ne pas dire que la France figure dans le top 10 des pays les plus contributifs en diagnostic de pathologies médicamenteuses dans la base mondiale de Pharmacovigilance ?

Pourquoi oublier que son score d'informativité (qualité des données pharmacologiques et médicales) est l'un des plus élevés au monde ?

Pourquoi ne pas dire que notre activité d'information sur le médicament constitue un observatoire régional et national sans équivalent sur les questions que les français se posent sur le médicament.

*Autant de constats à disséminer,
Autant de défis à amplifier ensemble !*

Pr Joëlle Micallef



Bulletin d'information

Abonnez-vous gratuitement !

4 numéros/an

Contact :

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

pharmacovigilance@ap-hm.fr

Nice : 05, 06 et 83

pharmacovigilance@chu-nice.fr



Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice :

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Nadege Parassol-Girard, Fanny Rocher, Anne Spreux, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence Corse :

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot, Farid Kheloufi, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

© Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0





Les dangers de la phytothérapie

Dans un régime de remboursement approprié mais qui est néanmoins contraint par les charges budgétaires, l'automédication et son développement, ainsi que la phytothérapie sont d'un apport non négligeable pour la prise en charge des patients qui ne se plaignent que de légers troubles fonctionnels.

Certaines plantes utilisées en phytothérapie sont classées à la Pharmacopée, ce qui relève de l'ANSM. Toutefois cette phytothérapie, surtout en automédication, peut avoir ses limites et surtout présenter des dangers lorsqu'elle n'est pas utilisée de façon adaptée.

Nous vous présentons le cas récent d'une patiente d'une quarantaine d'années qui avait décidé de se prémunir elle-même et sa famille du risque d'infection par le paludisme en vue d'un voyage en Afrique de l'ouest à l'aide d'un mélange d'huiles essentielles trouvées sur Internet. Il s'agissait de Tropic'aroma®, capsules composées entre autres d'huiles essentielles d'ajowan, origan, cannelle, clou de girofle, basilic tropical, saro, gingembre et curcuma. Ce mélange est proposé lors de voyage, afin de renforcer les défenses naturelles et la sphère digestive. Les capsules doivent être prises du jour du départ jusqu'à 10 jours après le retour de zone d'endémie. Une prescription de doxycycline lui avait été néanmoins faite, mais n'avait pas été suivie.

Au retour de ce voyage de 3 semaines, la patiente a présenté une altération de l'état général avec fièvre, troubles digestifs, vertiges, amnésie antérograde, crise convulsive et aphasie, ayant conduit à une hospitalisation. Très rapidement et comme attendu, un frottis goutte épaisse a confirmé la présence de *Plasmodium falciparum* chez cette

patiente et un diagnostic de neuropaludisme est posé. Après prise en charge adaptée, l'évolution est favorable mais à 3 mois de l'épisode, la patiente garde encore des séquelles neurologiques.



Notre commentaire :

Il s'agit donc d'un accès palustre contre lequel la prise de ces huiles essentielles est, du moins, extrêmement dangereuse pour la patiente comme pour ses enfants qui, heureusement, eux y ont échappé. Il est nécessaire d'informer correctement et de manière très claire sa patientèle sur le bénéfice potentiel et les risques de l'automédication par phytothérapie : risque d'inefficacité comme dans notre observation mais également d'effets indésirables ou encore d'interactions avec des traitements prescrits, surtout lorsque ces thérapies alternatives sont à destination de pathologies sévères et dont les conséquences néfastes peuvent être majeures.



Iatrogénie chez le sujet âgé : des effets indésirables et une hospitalisation évitables

Une patiente âgée de 83 ans et pesant 61 kg vit seule à son domicile où elle est maintenue avec l'aide du passage d'une infirmière et d'une auxiliaire de vie une fois par semaine. Elle est autonome mais se déplace avec une canne. Elle est suivie depuis des années pour une hypertension artérielle, des douleurs arthrosiques et un syndrome dépressif.

Son traitement associe solifénacine (Vesicare® 10) 1 comprimé par jour prescrit pour une impériosité urinaire, hydroxyzine (Atarax® 25) 1 comprimé par jour et escitalopram (Séroplex® 15mg) pour son syndrome anxio-dépressif, prégabaline (Lyrica® 25) 3 comprimés par jour, diclofénac / misoprostol (Artotec® 75) 2 comprimés par jour pour ses douleurs, valsartan/ hydrochlorothiazide (Cotareg®) et risédronate (Actonel®).

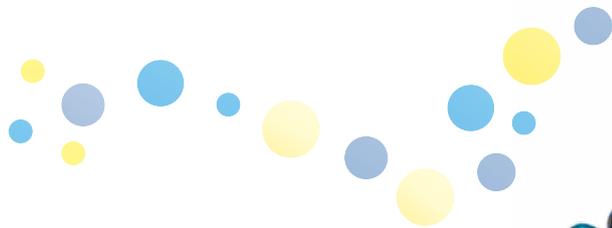
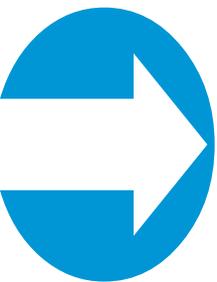
Le 24/01/2018 devant la survenue puis l'aggravation d'hallucinations visuelles, d'une désorientation spatiale fluctuante et de troubles cognitifs, la patiente bénéficie d'un scanner cérébral non injecté. Il est noté une légère atrophie cérébrale et l'absence d'effet de masse ou d'hémorragie.

Le 26/01/2018 son état motive une hospitalisation pour bilan et prise en charge. Elle présente un Glasgow à 15, l'examen neurologique est sans particularité hormis un petit syndrome extrapyramidal et une marche précaire, la patiente décrit des hallucinations à prédominance nocturne dont elle a conscience, qu'elle critique mais supporte très mal. Son suivi confirmera l'existence d'une désorientation essentiellement nocturne. Les examens cardiovasculaire, respiratoire, digestif et urologique sont normaux, elle reste apyrétique. Le bilan biologique retrouve une natrémie à 142 et une hypokaliémie à 3,30, une clairance de la créatinine normale. Une mauvaise tolérance de Vesicare® 10, Atarax® 25 et Cotareg® est rapidement suspectée, ces médicaments sont suspendus, les hallucinations s'estompent puis disparaissent.

L'IRM cérébrale pratiquée le 01/02/2018 ne montre pas d'ischémie récente ni d'hémorragie mais une atrophie corticale et hippocampique assez marquée. Un EEG révèle un petit ralentissement à gauche non spécifique sans foyer critique organisé. Un MMS réalisé le 06/02/2018 est normal avec un score de 28/30. Au vu de ces résultats l'avis neurologique demandé exclut la possibilité d'un foyer épileptique temporal gauche et évoque la possibilité d'un début de démence à corps de Lewy dont les symptômes auraient été aggravés par les effets anticholinergiques de la solifénacine et de l'hydroxyzine qui sont donc définitivement contre-indiqués chez cette patiente. L'association diclofénac/misoprostol est également stoppée.

Au total devant la disparition complète des hallucinations suite au seul arrêt des médicaments suspects, la patiente est adressée en convalescence pour favoriser sa reprise d'autonomie avant un retour à domicile jugé possible. Son traitement de sortie associe irbésartan 75, escitalopram 15 mg, prégabaline 25 mg x 2/j et paracétamol 1000 mg x 3/j.





Notre commentaire :

De nombreuses interactions médicamenteuses sont identifiées, dont une association formellement contre-indiquée et la présence de plusieurs médicaments de prescription inadaptée chez le sujet âgé à risques de confusion, somnolence, chute, vertiges et hallucinations :

L'association hydroxyzine et escitalopram est contre-indiquée puisqu'elle expose à un risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe. La survenue d'un trouble du rythme est favorisée par l'hypokaliémie attendue de l'hydrochlorothiazide.

La solifénacine et l'hydroxyzine qui possèdent des effets anticholinergiques (atropiniques) favorisant la survenue de syndrome confusionnel sont à éviter chez les sujets âgés.

Quatre médicaments : solifénacine, hydroxyzine, escitalopram et prégabaline présentent un risque d'interaction pharmacodynamique puisqu'ils sont tous possiblement responsables d'hallucinations.

Le diclofénac comme tous les AINS présente un rapport bénéfice/risque négatif chez le sujet âgé. Les risques attendus sont principalement rénaux, cardiovasculaires et digestifs et sont plus fréquents dans cette classe d'âge. L'association diclofénac, valsartan et hydrochlorothiazide potentialise le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle et fait l'objet de précaution d'emploi.

La patiente a peut-être eu de la chance de présenter des hallucinations qui ont attiré l'attention des médecins et permis une nécessaire réévaluation de son traitement...

LE POINT SUR



Interactions médicamenteuses : pensez également à l'automédication !

Dans de nombreuses pharmacies d'officine figurent maintenant des multi-écrans télévisuels qui sont le support de publicités parfois intensives concernant des médicaments de prescription médicale facultative.

Ayez toujours
à l'esprit



le risque d'interactions médicamenteuses entre les prescriptions que vous faites à votre patientèle et la consommation de ces médicaments en automédication ou sur conseil.



Encore une acidose lactique fatale sous metformine

Une patiente de 77 ans est hospitalisée pour dyspnée hypoxémiante. Elle présente dans ses antécédents médicaux un diabète sucré de type 2, une hypertension artérielle et un AVC en 2008.

Son ordonnance habituelle comporte de nombreux médicaments dont les antihypertenseurs bisoprolol (Cardensiel®) et irbésartan (Aprovel®), une anti agrégation plaquettaire par acétylsalicylate de lysine (Kardégic®), un traitement hypolipémiant par atorvastatine (Tahor®), l'association de paracétamol, tramadol, duloxétine et prégabaline pour des douleurs neurologiques séquellaires et les antidiabétiques oraux répaglinide (Novonorm®) et metformine (Glucophage®). Cette dernière est prescrite à la posologie maximale de 3g/j pour une clairance de la créatinine calculée de 53 ml/mn par la formule de Cockcroft. Le diagnostic évoqué est une bronchopneumopathie avec acidose respiratoire et un traitement par pristinamycine 1g x 3/j est initié.

Quatre jours plus tard, la patiente présente des troubles de la conscience. Elle est incapable de répondre aux ordres simples, et le score de Glasgow est de 12. Le bilan biologique objective une insuffisance rénale aigue avec une clairance de la créatinine à 7ml/mn, une créatininémie à 487 µmol/l, et une acidose lactique d'évolution rapidement fatale, avec un pH à 6,9 et une concentration en acide lactique artérielle à 10,69 mmol/l.

Notre commentaire :

La metformine est un antidiabétique oral appartenant à la famille des biguanides dont le bénéfice/risque est largement positif. Elle fait actuellement partie des traitements de première intention dans le diabète de type 2. Son utilisation est associée à un risque connu d'acidose lactique, qui est une complication rare mais gravissime, et survient le plus souvent en situation de surdosage. Nous vous rappelons par ce cas dramatique que l'une des principales causes de surdosage est l'insuffisance rénale.

La prise en charge d'un tel risque est bien précisée dans les mentions légales au chapitre précautions d'emploi : « dans les cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée », et « Compte tenu de la diminution de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire ». L'absence d'adaptation de la dose de metformine chez un sujet déshydraté peut induire un surdosage dont l'issue peut être fatale. De ce fait, le débit de filtration glomérulaire doit être évalué avant toute initiation du traitement, et les doses journalières de metformine doivent être adaptées selon le tableau suivant :

DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60 - 89	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45 - 59	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30 - 44	1 000 mg	
< 30		La metformine est contre-indiquée.

Nous ne pouvons que vous alerter, une fois encore, sur le risque d'acidose lactique potentiellement fatale chez vos patients sous metformine, en particulier en cas d'événement intercurrent lorsque la posologie est maximale. Une réévaluation du traitement doit alors être envisagée.



Complications graves vésicales, urinaires, biliaires de la kétamine

Quand dose et durée changent la donne...

La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) est un « vieux » et indispensable médicament, sans équivalent en anesthésie-réanimation, expliquant qu'il figure naturellement et encore sur la liste essentielle des Médicaments de l'OMS. Les travaux fondamentaux et cliniques de neuropsychopharmacologie utilisant la kétamine ont « explosé » (plus de 700 publications par an), ouvrant la porte à de nouvelles perspectives physiopathologiques notamment dans le champ des maladies neurologiques et psychiatriques. Dans ce contexte, les rapports récents de Pharmacovigilance sur la kétamine par la Pharmacovigilance et l'Addictovigilance apportent a fortiori un éclairage important avec de nouvelles informations pharmacologiques et médicales.

Ces dernières années, son usage clinique s'est répandu notamment dans le traitement de la douleur et celui de la dépression au-delà de ses indications de l'AMM ou des recommandations dans la douleur en situation palliative avancée chez l'adulte ou des douleurs post-opératoires. Pourtant les données de la littérature soulignent que le bénéfice attendu, tant dans la douleur et dans la dépression, est faible. Les modalités d'administration très hétérogènes, *pour ne pas dire exotiques*, se caractérisent par des administrations répétées de faibles ou fortes doses sur plusieurs jours, semaines ou de cycles par mois.

Molécule pleiotropique d'action complexe, son utilisation à doses itératives a conduit à l'émergence d'effets indésirables graves touchant l'appareil urinaire (cystite interstitielle, hématurie, sténose bilatérale des

uretères, hydronéphrose...) et les canaux biliaires (cholangite ischémique ou sclérosante primitive ou secondaire, hépatite,..). Cette toxicité vésicale a été décrite initialement chez les abuseurs de kétamine en Asie et également dès 2008 lors d'un usage dans la douleur en pédiatrie. Elle a été confirmée depuis par de nombreux travaux expérimentaux soulignant une toxicité directe de la kétamine. Enfin ces expositions répétées, prolongées, (quel qu'en soit l'usage : douleur, dépression, troubles liés au stress post-traumatique, de l'humeur...) d'une substance psychoactive avec un potentiel d'abus avéré, conduisent à une entrée dans l'addiction a fortiori chez des patients vulnérables (comme les patients douloureux chroniques). A ces risques iatrogènes somatiques graves, s'ajoute donc celui du risque d'abus.

Autant de raisons pour souligner l'urgence à sécuriser son utilisation et appeler à la vigilance.

Références bibliographiques :

Corvol JC, Goni S, Bordet R. Translational research on cognitive and behavioural disorders in neurological and psychiatric diseases. *Thérapie*. 2016 Feb;71(1):1-13.

Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Research* 2017;6:1711.

Zhang MW, Ho RC. The paroxetine controversy: lessons for ketamine trials. *Lancet Psychiatry*. 2015 Dec;2(12):1057-8.



A propos d'un cas : Xeloda® (capécitabine) & DPD (dihydropyrimidine)

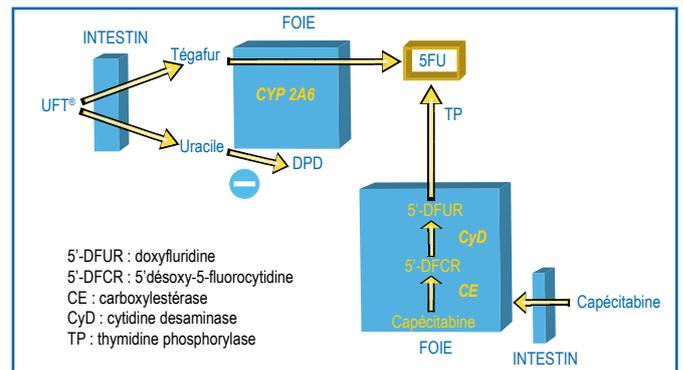
Elle a un phénotype DPD, ratio UH2/UH=0.9: suspicion de déficience sévère en DPD et un génotypage montrant une mutation DPYD 22 à l'état hétérozygote (dans ce cas une réduction de posologie de 25 à 50% doit être proposée à la première cure).



Nous avons rapporté dans le bulletin de Pharmacovigilance n°22 le décès d'une patiente déficiente en DPD et traitée par 5-Fluorouracile. Aujourd'hui c'est une patiente de 63 ans traitée par capécitabine 500mg 4 cp/j et Navelbine® pour un cancer du sein qui présente au 10^{ème} jour de traitement : mucite, aplasie médullaire, sepsis sévère sur pneumopathie, défaillance hépatique, défaillance multiviscérale et décès.

Pour rappel :

la capecitabine, carbamate de fluoropyrimidine est une prodrogue du 5-FU, métabolisée par voie hépatique en 5 désoxy-5 fluorocytidine 5-(5'-DFUR) et doxifluridine (5'-DFUR) . La dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) transforme le 5FU en dihydro-5FU inactif.



L'ANSM a diffusé un point d'information le 8 février dernier sur :

- 🧪 L'existence de tests de dépistage
- 🧪 L'existence de recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) Unicancer et du Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx)
- 🧪 L'existence d'un antidote : Vistogard® (uridine triacétate), qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux Etats-Unis. L'utilisation en France est possible au travers d'une ATU nominative.

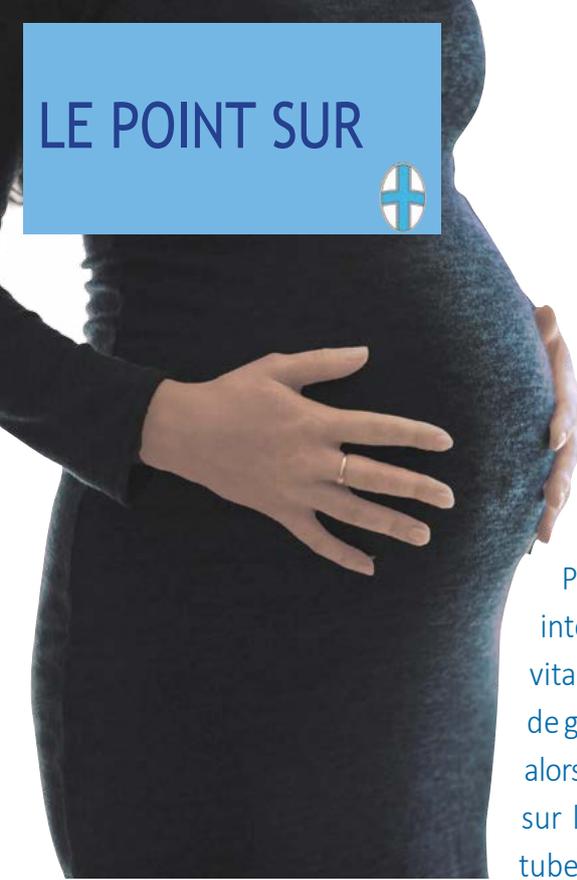
Les modalités de dépistage des déficits en DPD avant l'initiation d'un traitement par 5-FU ou capécitabine font actuellement l'objet de discussions sur le plan national et européen afin d'harmoniser les informations mentionnées dans les RCP des AMM de ces médicaments.

Le GPCO recommande la réalisation du phénotypage DPD par le dosage du rapport Dihydrouracile/Uracile plasmatique (UH2/U). Cette analyse peut être réalisée dans tout laboratoire de biologie médicale disposant d'équipement chromatographique, le coût est d'environ 40 euros.

En conclusion :

Envisager un test de dépistage phénotypique du déficit en DPD chez les patients avant toute chimiothérapie par capécitabine ou 5-FU afin d'adapter les doses en cas de déficit partiel ou contre indiquer le traitement en cas de déficit total.

Le 5-FU oral : Thierry Lecomte, Service d'Hépto-gastroentérologie, CHU de Tours, 37044 Tours cedex 9.
Guideline RNPGx Réseau National de Pharmacogénétique « Dépistage du déficit en DPD et sécurisation des chimiothérapies à base de 5FU ou de capécitabine »
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prevention-des-effets-indesirables-graves-lies-a-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-lors-de-traitement-par-fluoropyrimidines-5-fluorouracile-et-capécitabine-Point-d-information-actualise-au-28-fevrier-2018>



Supplémentation en acide folique et grossesse

Plusieurs publications récentes se sont intéressées au lien entre supplémentation en vitamine et en particulier en acide folique en cours de grossesse et la survenue d'autisme chez l'enfant, alors que le bénéfice d'une supplémentation à 0,4 mg sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) est aujourd'hui bien établi.

Une étude prospective américaine a rapporté l'existence d'un risque de survenue d'autisme lors de déficit en acide folique mais également lors de la supplémentation par de fortes doses. Un biais de cette étude est la non-prise en compte de la consommation de multivitamines (importante et très peu encadrée par des prescriptions dans cette population).

Une étude israélienne est, en revanche plus rassurante et établit même un lien entre supplémentation en acide folique et diminution du risque d'autisme. Il s'agissait d'une étude rétrospective utilisant le croisement de registres d'enfants autistes comparés à une cohorte de témoins avec un registre de prescription. Les auteurs précisent qu'il n'y a pas de supplémentation en acide folique dans l'alimentation en Israël comme cela peut être le cas aux Etats-Unis. En revanche, il n'est rien dit à propos d'éventuels compléments alimentaires pris en automédication et les posologies d'acide folique prescrit ne sont pas rapportées.

On le voit, cette pratique de supplémentation varie d'un pays à l'autre. En France, le choix s'est porté sur l'administration d'une supplémentation médicamenteuse à la dose de 0,4 mg, plutôt que dans les aliments pour plus de sécurité. Mais il n'y a pas d'obligation de prescription et chez la femme en désir de grossesse cette prévention est particulièrement aléatoire. Pourtant, c'est dans cette population que le bénéfice serait important pour la prévention des AFTN dont la survenue est très précoce au cours de l'organogenèse.

La 3^{ème} est une étude Norvégienne qui met en avant l'intérêt d'une supplémentation précoce en acide folique pour prévenir le risque d'autisme chez les enfants exposés aux antiépileptiques in utero. C'est une étude de cohorte prospective, avec des données consolidées par interrogatoire et prélèvement sanguins dans la sous population des femmes épileptiques. Chez 60% des femmes épileptiques la supplémentation est supérieure à la dose de 0,4mg. Les auteurs concluent à l'intérêt de proposer une supplémentation régulière en acide folique chez les femmes sous antiépileptique en âge de procréer.

En conclusion,
en France la prescription d'une supplémentation en acide folique pendant la grossesse, et surtout avant la conception, mériterait d'être évaluée et probablement renforcée, à l'inverse de ce que suggèrent les données américaines.

Références bibliographiques :

De Regil et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defect. Cochrane database syst rev 2010 (10)

Ramkripa Raghavan, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2018 (32); 100-1

Marte Bjork, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. JAMA Neurol. Published online December 26, 2017.

Stephen Z. Levine, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. JAMA Psychiatry Published online January 3, 2018.

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1430.pdf>

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Levothyrox® : les nouveaux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats

L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux en termes de nature et de gravité des cas avec cependant une fréquence inédite et inattendue. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue/asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec Levothyrox® ancienne formule. Le profil d'effets indésirables est similaire chez tous les patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Les-nouveaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-pharmacovigilance-confirment-les-premiers-resultats-publies-le-10-octobre-2017-Communique>

Spray nasal de naloxone (Nalscue®) : entrée en vigueur de l'AMM le 8 janvier 2018

L'AMM de la spécialité Nalscue® (naloxone 0,9 mg/0,1 ml) pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes entre en vigueur le 8 janvier 2018. En attendant le prix et le taux de remboursement, le médicament sera disponible selon de nouvelles dispositions, dites post-ATU. Une fiche de recueil à destination des professionnels de santé est mise en place pour reporter des informations sur les circonstances et l'utilisation de Nalscue®. Les outils de formation et de réduction des risques sont mis à la disposition des professionnels de santé et sont téléchargeables sur le site du laboratoire Indivior.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-entree-en-vigueur-de-l-AMM-le-8-janvier-2018>

Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension des AMM de l'acide gadopentétique (Magnevist®) et du gadodiamide (Omniscan®) utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique (MultiHance®) à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues

De faibles quantités de gadolinium sont retenues dans le tissu cérébral après l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium. Une rétention plus importante de gadolinium dans le cerveau a été observée avec les produits linéaires par rapport aux produits macrocycliques. Il est rappelé aux professionnels de santé qu'ils doivent utiliser des produits de contraste à base de gadolinium uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-d-autres-tissus-suspension-des-AMM-de-l-acide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-l-AMM-de-l-acide-gadobenique-a-l-imagerie-du-foie-et-modification-de-l-information-des-autres-specialites-maintenues-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



Nebcine® solution injectable (tobramycine) : ne pas utiliser par voie inhalée

La forme pharmaceutique des spécialités Nebcine® en solution injectable n'est pas adaptée à une utilisation par voie inhalée, et la présence de sulfites sous forme d'anhydride sulfureux peut entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique ou provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nebcine-solution-injectable-tobramycine-ne-pas-utiliser-par-voie-inhalee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale

Dans le cadre de l'élargissement de l'utilisation des médicaments antidiabétiques contenant de la metformine aux patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'ANSM souhaite souligner l'importance d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée, afin d'éviter le risque d'acidose lactique. En effet, des cas de surdosage avec la metformine ayant conduit à une acidose lactique secondaire à une insuffisance rénale ont été rapportés, dont certains d'issue fatale.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-information>

Esmya® (ulipristal) : réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a engagé une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament Esmya® (acétate d'ulipristal) utilisé dans le traitement des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses de l'utérus), suite à quatre signalements d'atteintes hépatiques graves chez des patientes traitées par Esmya®, dont trois ont nécessité une transplantation hépatique. Dans cette attente il convient de ne pas initier de nouveaux traitements par Esmya® et de ne pas débiter de nouveaux cycles de traitement (3 mois) chez des patientes précédemment traitées, d'effectuer un bilan hépatique au moins une fois par mois pour les patientes en cours de traitement. En cas de transaminases supérieures à deux fois la normale, le médecin doit arrêter le traitement et suivre de manière rapprochée la patiente. Le bilan doit alors être renouvelé 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Esmya-ulipristal-suspension-des-initiations-de-traitement-et-suivi-de-la-fonction-hepatique-chez-les-patientes-en-cours-de-traitement-Point-d-information>

Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries

Le risque de survenue de cristalluries est connu lors d'un traitement par amoxicilline : principalement avec les formes injectables, avec ou sans acide clavulanique, en curatif ou en antibioprophyllaxie. Pour diminuer la survenue d'une cristallurie, l'ANSM recommande de :

Respecter le schéma posologique, le mode de préparation et d'administration des perfusions

Assurer une bonne hydratation du patient afin de maintenir une bonne diurèse

Alcaliniser les urines (pH neutre ou alcalin) des patients présentant un ou plusieurs facteurs favorisants

Surveiller régulièrement la fonction rénale et la diurèse au cours de ces traitements

Réaliser en cas de traitement curatif avec de fortes posologies administrées, un dosage résiduel de l'amoxicilline sérique afin d'adapter la posologie.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Rappel-du-bon-usage-de-l-amoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries-Point-d-information>



Déclarez-nous vos effets indésirables

Pour Marseille et sa région, pharmacovigilance@ap-hm.fr

Pour Nice et sa région, <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

prochaine parution le 21 juin 2018...

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL STE MARGUERITE - 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09
Tél. : 04.91.74.75.60 - Fax : 04.91.74.07.80
pharmacovigilance@ap-hm.fr

HÔPITAL DE CIMIEZ - CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1
Tél. : 04.92.03.47.08 - FAX : 04.92.03.47.09
pharmacovigilance@chu-nice.fr - <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

