

Echos de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance du Grand-Est vous informent...



N ° 6

JANVIER
2014

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de
Santé p 1-3

Utilisation du pro-
toxyde d'azote pendant
la grossesse.
p 2

La prévention de la
néphropathie aux pro-
duits de contraste iodés
(PCI) par l'acide ascor-
bique est-elle possible ?
p 3

Vous nous avez rappor-
té... p 4

COMITÉ DE RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens
des Centres Régionaux de
Pharmacovigilance
d'Alsace, de Bourgogne,
de Champagne-Ardenne,
de Franche-Comté et de
Lorraine.

EDITO

L'année qui s'achève a été encore riche en actualités et alertes de pharmacovigilance avec plus de 130 lettres d'informations aux professionnels de santé envoyées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Pour rappel, 2013 a été marquée, entre autre, par l'enquête sur les contraceptifs oraux combinés et le risque d'événements thromboemboliques, ainsi que par les nombreux rappels de bon usage des nouveaux anticoagulants oraux et les risques associés à leur utilisation grâce au suivi national de pharmacovigilance. Notre réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance effectue son travail d'enquête et de détection de signaux sur le terrain grâce à vous, professionnels de santé, et vous, patients. Nous vous remercions pour toutes les informations que vous nous fournissez afin d'améliorer toujours la qualité des données médicales que nous transmettons aux autorités de santé. Ainsi, nous vous encourageons à poursuivre vos efforts de déclarations et à inciter vos confrères à participer à notre réseau de surveillance pour une amélioration de nos connaissances sur le profil de tolérance des médicaments.

Nous vous souhaitons à tous une belle année 2014.

Le CRPV de Franche-Comté

Alertes des Autorités de Santé

UVESTEROL® D et ADEC Recommandations d'utilisation

Suite à de nouveaux cas de fausses routes lors de l'administration chez des nourrissons, l'ANSM rappelle :

- ◆ De toujours administrer le produit avec la pipette fournie, avant la tétée ou le biberon,
- ◆ D'administrer à un enfant éveillé et installé en position semi-assise et qui ne sera pas allongé immédiatement après l'administration,
- ◆ De laisser l'enfant téter la pipette placée contre l'intérieur de la joue, et s'il ne tète pas, d'appuyer très lentement sur le piston de la pipette,
- ◆ En cas de problèmes digestifs ou de déglutition et chez les prématurés, d'administrer dans une tétine adaptée le médicament dilué dans de l'eau ou du lait.

TEMODAL® et génériques (témozolomide) - Hépatotoxicité sévère

La fonction hépatique doit être évaluée avant et après chaque cycle de traitement. En cas d'anomalie, la décision d'initier ou de poursuivre le traitement prendra en compte les bénéfices et les risques pour chaque patient.

VALDOXAN® (agomélatine) - Atteintes hépatiques sévères voire fatales

La fonction hépatique doit être contrôlée avant et pendant le traitement : VALDOXAN® est contre-indiqué si les transaminases sont augmentées à 3 fois la valeur normale et il doit être immédiatement arrêté en cas de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.

Valdoxan® ne doit pas être utilisé chez les patients de plus de 75 ans (absence de données d'efficacité et de sécurité).

NORLEVO® (lévonorgestrel) - Absence d'effet contraceptif chez les femmes de plus de 80 kg

L'évaluation européenne a conclu à une efficacité contraceptive réduite chez les femmes dont le poids est \geq à 75 kg et à une inefficacité en cas de poids $>$ à 80 kg. Les alternatives sont un stérilet au cuivre ou ulipristal, utilisables jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.

Contraceptifs œstrogéniques - Plaque d'information destinée aux patientes Il est nécessaire d'informer les patientes des premiers symptômes d'accidents thrombo-emboliques et de la nécessité de consulter un médecin s'ils surviennent.

Utilisation du protoxyde d'azote pendant la grossesse.

PRAXILENE® et génériques (naftidrofuryl) – Restriction à une seule indication :

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) de stade 2.

Naftidrofuryl n'a d'intérêt qu'en complément des mesures recommandées avec l'AOMI (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, exercice physique régulier, arrêt du tabac) et son efficacité doit être reconsidérée après 6 mois de traitement.

Fer injectables - Passage en réserve hospitalière en raison de réactions d'hypersensibilité parfois fatales

Lors de la grossesse, l'administration se fera en cas de nécessité absolue, uniquement lors du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre. Pour un patient avec antécédent d'allergie connue, d'asthme sévère, d'eczéma, de troubles immunitaires ou inflammatoires, le bénéfice attendu doit être clairement supérieur au risque.

Bêta 2 mimétiques d'action courte par voie orale ou rectale – Ne plus utiliser dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré en raison d'une efficacité limitée et de risques graves d'arythmie cardiaque, ischémie ou infarctus du myocarde ou œdème pulmonaire.

Le protoxyde d'azote est un anesthésique général administré par inhalation en mélange équimolaire avec l'oxygène en association fixe (MEOPA = Antasol®, Kalinox®, Entonox®, Oxynox®) ou à l'aide d'un mélangeur protoxyde d'azote – oxygène (ex : Protoxyde d'azote médicinal Sol France®). Ce gaz possède un long passé d'utilisation en tant qu'anesthésique en médecine et en dentaire. Il ne possède pas d'effet anesthésique mais entraîne un état de sédation consciente avec un effet analgésique par diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux. Il est indiqué dans les analgésies de courte durée des actes douloureux et en obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

Pendant la grossesse, il faut discerner l'exposition au protoxyde d'azote de manière aiguë et l'exposition chronique dans le cadre d'une activité professionnelle (personnel de salle d'opération, travaillant en salle d'urgence, dentistes et leurs assistants, vétérinaires et leurs assistants...).

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) précise que la majorité des données collectées chez la femme enceinte ne met pas en évidence de malformation ou de toxicité fœto/néonatale en cas d'exposition aiguë. Il peut être utilisé pendant la grossesse en cas de besoin clinique. Il est cependant plus prudent d'utiliser le MEOPA pour des procédures simples d'une durée inférieure à 6 heures.

Les études de fœtotoxicité **chez l'animal** ont montré des résultats contradictoires mais il existerait un effet tératogène du protoxyde d'azote à des doses élevées¹ ou après une exposition prolongée². En dépit des résultats divergents concernant les malformations congénitales chez l'Animal, la plupart des études s'accordent pour dire que l'exposition précoce au protoxyde d'azote pendant la gestation des rongeurs augmente le taux d'avortement spontané. La toxicité sur le développement des animaux de laboratoire serait liée à la diminution de la synthèse de méthionine et de thymidine après exposition au protoxyde d'azote³.

Chez l'Homme, il existerait un risque majoré d'avortement précoce et d'une diminution de la fertilité au cours de l'exposition professionnelle, en particulier en l'absence de système de récupération des gaz. L'exposition chronique peut être responsable d'une diminution du poids de naissance de l'enfant et d'une augmentation de la probabilité de

microsomie⁴. Une diminution de la résistance vasculaire des artères cérébrales fœtales, plus préoccupante chez le prématuré du fait du risque plus important d'hémorragie intracrânienne, a été également évoquée mais nécessite des études plus approfondies⁵.

Dans les limites professionnelles acceptables de 75 parties par million (ppm) pour une exposition maximale à court terme et de 50 ppm pour une moyenne pondérée dans le temps et sur de longues périodes, les données actuelles ne permettent pas d'impliquer le protoxyde d'azote dans une majoration des risques en matière de reproduction. Mais la réalité de la pratique clinique n'est pas toujours si simple. Pendant les procédures dentaires, quand le patient est peu coopératif ou parlant lors de l'inhalation du protoxyde d'azote, les concentrations ambiantes de protoxyde d'azote peuvent être équivalentes à 700 ppm alors que l'"US National Institute of Occupational Safety and Health" recommande un taux d'exposition de 25 ppm ou 46 mg/m³ en moyenne pondérée dans le temps au cours de la période d'exposition.

Le CRPV de Champagne Ardenne

- 1 - Mazze RI et al: Reproduction and fetal development in rats exposed to nitrous oxide. *Teratology* 30:259-65, 1984
- 2 - Vieira E et al: Effect of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth Analg* 59:175-7, 1980.
- 3 - Baden JM et al: Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. *Br J Anaesth* 56:523-6, 1984.
- 4 - Bodin L, Axelsson G, Ahlborg G Jr: The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 10:429-36, 1999.
- 5 - Polvi HJ, Pirhonen JP, & Erkkola RU: Nitrous oxide inhalation -- effects on maternal and fetal circulations at term. *Obstet Gynecol* 87:1045-1048, 1996.

En bref :

- **Le MEOPA peut être utilisé de façon ponctuelle chez la femme enceinte pour des interventions de moins de 6 heures.**
- **Chez les professionnels de santé, l'utilisation de dispositifs d'évacuation de gaz est indispensable afin de limiter l'exposition.**
- **Le rôle de la médecine préventive est prépondérant.**
- **Le MEOPA est un médicament sous surveillance renforcée.**

(<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque>)

La prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés (PCI) par l'acide ascorbique est-elle possible ?

PROTELOS® (ranélate de strontium) - Recommandation de suspension par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

En raison d'un risque de thrombose veineuse, de réaction d'hypersensibilité (DRESS), d'infarctus du myocarde et de la difficulté d'application en clinique des restrictions d'indication à l'ostéoporose sévère chez les patients sans risque cardiovasculaire, le PRAC a émis une recommandation de suspension et il est conseillé de ne plus initier de traitement.

XELODA® et ses Génériques (capécitabine) : Réactions cutanées sévères voire fatales, type Stevens-Johnson et Lyell

L'éruption avec décollement (type « cloques »), d'évolution rapide, est généralement précédée de fièvre, conjonctivite et maux de gorge. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement doit être rapidement interrompu, voire définitivement arrêté.

MABTHERA® (rituximab) et **ARZERRA®** (ofatumumab) :

Dépistage obligatoire du virus de l'hépatite B avant de traiter

Les patients présentant une hépatite B active (AgHBs +) ne doivent pas être traités. Ceux présentant un antécédent d'hépatite B (sérologie positive avec AgHBs -) doivent consulter un hépatologue.

Toutes les info sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Le CRPV de Lorraine

La néphropathie induite par les PCI est définie par une élévation > à 42 µmoles/l et/ou plus de 25% du taux de base de la créatinémie dans les 72 heures suivant l'injection de PCI. Elle est rare en l'absence des facteurs de risque que sont l'insuffisance rénale pré-existante, le diabète avec insuffisance rénale, l'hypoperfusion rénale, la prise de médicaments néphrotoxiques ou modifiant la fonction rénale, le myélome avec protéinurie, l'injection de PCI les 3 jours précédents.

Cette néphropathie est en relation avec deux types de toxicité : une toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires et l'autre en rapport avec des modifications hémodynamiques lors de l'administration de ces produits (vasoconstriction rénale, diminution de la vasodilatation induite par le NO, augmentation des besoins en O₂) mais également augmentation de la pression intratubulaire (effet diurétique, obstruction tubulaire, hyperviscosité urinaire) et production excessive de radicaux libres.

Le meilleur traitement de la néphrotoxicité des PCI est préventif. Une hydratation adaptée à composante salée et bicarbonatée est recommandée pour tous les patients dans les 48 heures qui entourent l'injection de PCI adaptée à la fonction rénale et au statut cardiaque. Le dépistage des sujets à risque doit être effectué. L'utilisation de PCI de faible osmolalité ou iso-osmolaire s'impose en présence de facteurs de risque. Le bénéfice de l'administration de N-acétylcystéine en cas de facteurs de risque a fait l'objet de plusieurs publications et est controversé.

A partir de 2 bases bibliographiques informatisées (Pubmed, Embase) et de la collaboration avec le réseau Cochrane, une équipe britannique a réalisé une méta-analyse de neuf études cliniques (à partir d'une sélection de 56 études) randomisées versus placebo (dans 8 études, le placebo était une hydratation par voie IV) ou un autre produit (la N-acétylcystéine dans une étude). Le critère principal mentionné devait être l'incidence des néphropathies aux PCI selon la définition sus-citée. Cette méta-analyse concerne 1536 patients adultes ayant bénéficié d'une coronarographie présentant ou non une IR préexistante.

L'acide ascorbique était administré per os dans 4 études, par voie IV dans 2 études, 2 études mentionnaient l'utilisation des 2 voies. Une hydratation adéquate est toujours associée. Les schémas posologiques varient entre 4 et 7 g avant l'administration de PCI dans 7 études ; la dose est de 1 g dans 2 études. La différence de cinétique entre ces 2 voies est discutée par les auteurs.

Les patients recevant de l'acide ascorbique ont un risque d'atteinte rénale diminué de 33 % [(RR : 0,67 IC95% (0,46-0,96)] par rapport au placebo bien qu'il existe une hétérogénéité faible entre ces différentes études.

Le mécanisme évoqué serait une diminution du stress oxydatif.

Le CRPV d'Alsace

1- Sadat U et al: Does ascorbic Acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol 62:2167-75, 2013

2- Fiche de recommandation de prévention de l'insuffisance rénale induite par les PCI. 2004. Société Française de Radiologie

En bref :

- La recherche de facteurs de risque est indispensable avant toute administration de PCI.
- Le meilleur traitement de la néphrotoxicité est préventif
- Une hydratation adaptée à composante salée et bicarbonatée est recommandée pour tout patient dans les 48 heures entourant l'injection de PCI.
- La place de l'acide ascorbique dans la prévention des néphropathies aux PCI nécessite d'être précisée.

Vous nous avez rapporté...

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : ATTENTION AUSSI AUX VOIES LOCALES

Une patiente de 88 ans, aux antécédents d'ictus amnésique et d'ischémie aiguë du membre inférieur, était traitée par COUMADINE® (warfarine) et présentait des INR réalisés régulièrement dans les normes. Les médicaments étaient préparés par sa fille. Dix mois après l'introduction de la warfarine, un traitement par DAKTARIN® gel buccal (miconazole), a été prescrit pour la prise en charge d'une mycose buccale. Vingt jours plus tard, elle a présenté une hématurie macroscopique associée à des cervicalgies et lombalgies. Elle a été hospitalisée le lendemain et présentait un surdosage en AVK avec un INR indosable, nécessitant l'administration de vitamine K. Deux jours après l'admission, elle présentait une paraplégie et l'IRM retrouvait un hématome cervical avec compression médullaire, sans indication neurochirurgicale. La patiente est restée en décubitus pendant une dizaine de jours puis a bénéficié d'une prise en charge par kinésithérapie. Elle a été ensuite transférée dans un centre de rééducation avec une évolution lentement favorable.

En conclusion, il faut se rappeler qu'il existe une interaction significative entre le miconazole (quelle que soit la voie d'administration au vu du passage systémique) et les AVK et que **leur association est contre-indiquée**. Des hémorragies imprévisibles éventuellement graves par augmentation de la fraction libre de l'anticoagulant (diminution du métabolisme de l'anticoagulant oral) sont rapportées.

Le CRPV de Bourgogne

HORS LISTE MAIS PAS HORS RISQUE

Un patient âgé de 42 ans, traité au long cours par DÉPAKINE® (acide valproïque), TÉGRÉTOL® (carbamazépine) et SÉROPLEX® (escitalopram) pour des troubles psychiatriques, présente une symptomatologie motivant son hospitalisation pour dépression, anxiété, irritabilité, polyalgies, sueurs, insomnie. Parmi ses antécédents, on retrouve un éthylysme sevré depuis plusieurs années et une hospitalisation pour sevrage suite à l'utilisation abusive de TUSSIPAX®, 2 ans auparavant. Ainsi, le psychiatre évoque une rechute et un syndrome de sevrage aux opiacés. Le patient confirme la prise de TUSSIPAX®, 30 à 60 comprimés par jour depuis environ 2 mois.

TUSSIPAX® est un antitussif à base de codéine et de chlorhydrate d'éthylmorphine à des doses exonérées, selon la réglementation actuelle. Ainsi, bien que contenant des dérivés opiacés inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, ce médicament est disponible en vente libre. Cependant il est doté d'un potentiel d'abus et de dépendance certain et d'un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, notamment en cas de mésusage (doses supra-thérapeutiques, utilisation prolongée).

En conclusion, retenons que les médicaments en vente libre contenant des substances psychoactives, souvent utilisés en automédication, peuvent être à l'origine d'effets indésirables et exposent à des risques d'abus et de dépendance. La mise en évidence d'une augmentation du potentiel toxicomanogène, entre autres, peut justifier une modification des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments.

Le CRPV d'Alsace

Coordonnées

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Pour nous contacter en fonction
de votre région

Alsace 03-88-11-64-80
fax : 03-88-11-67-26
pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
pharmacovigilance@chu-reims.fr
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chu-nancy.fr
<http://crpv.chu-nancy.fr>