

Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

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

Et si c'était le médicament ?

02 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» « Never events » en péri-partum : à propos de 2 cas

» Anaphylaxie au cétuximab (Erbix®) et allergie à la viande

03 VOS QUESTIONS AU CRPV

» Surdosage en vitamine D : attention aux dosages des compléments alimentaires !

05 LE POINT SUR

» Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : leurs usages chez les sportifs

» Collyre de cyclopentolate chlorhydrate (Skiacol®) avant un examen ophtalmologique : attention à la prescription, réexpliquer lors de la délivrance !

08 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» Insuffisance rénale : comment adapter la posologie des médicaments ?

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr. Milou Daniel Drici



*M*algré les incertitudes apportées par la COVID-19 et le grand désarroi de nos compatriotes, nous devons apporter le soutien chaleureux qui manque cruellement à certains de nos patients. Rappelons-nous l'adage qui doit toujours guider nos actions « guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours ». A côté du drame auquel nous sommes confrontés, cette époque est exaltante aussi par la rapidité avec laquelle les scientifiques, le corps médical, les industriels et les pouvoirs publics se sont engagés dans une course contre le temps. L'agence Européenne du médicament devrait avaliser les deux premiers vaccins dès la fin de l'année 2020. Avec un recul de plusieurs mois et de plus de 38 000 patients pour le premier d'entre eux, ces vaccins sont très efficaces pour prévenir la COVID-19 et ne présentent pas de danger prévisible que n'auraient pas les autres vaccins. Les EHPAD seront les premiers concernés et les deux CRPV de votre région sont sollicités par l'Agence Régionale de Santé pour leur prodiguer une information médicale et scientifique rapide, concise et indépendante. Nous comptons sur vous pour convaincre de l'utilité de ces vaccins et participer à leur surveillance. En tant que professionnels de

santé, nous ne devons pas accroître le doute, ni promouvoir la circonspection mais éduquer notre patientèle et lui donner une information claire et indépendante. Ces vaccins sont efficaces et avant tout d'un rapport bénéfique / risque indiscutable.

Le fait que la France soit un des derniers pays à avoir confiance en ces vaccins n'est pas le reflet d'une attitude prudente et réservée, mais le fait d'un obscurantisme qui ferait honte à Yersin, Jenner, Pasteur et, au-delà, Galien et Hippocrate.

Pharmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici,
Audrey Fresse, Alexandre Gérard,
Jennifer Lieto, Hélène Millet,
Nadège Parassol-Girard, Fanny Rocher,
Séréna Romani, Delphine Viard,
Samir Yamani.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Marie Boyer, Anne Default, Brigitte Gueniot,
Delphine Laugier, 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 CCo, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

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

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

**Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an**





« Never events » en péri-partum : à propos de 2 cas

Deux erreurs médicamenteuses de type « never events » survenues dans un contexte de péri-partum ont été remontées simultanément au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice Alpes Côte d'Azur.

Description des cas

1 Erreur de médicament

Une femme de 29 ans est admise à la maternité pour une rupture spontanée des membranes à 06h15. A 14h47, devant une dilatation complète du col et une présentation céphalique engagée, la sage-femme demande à ses collègues de préparer la table d'accouchement. Une seringue d'oxytocine (Syntocinon®) est alors préparée par une autre sage-femme. A 15h41, suite à la naissance du bébé, la sage-femme injecte la seringue d'oxytocine préparée par sa collègue afin de faciliter l'expulsion du placenta. Très rapidement après l'injection la patiente signale ne pas se sentir bien avant de présenter un arrêt cardio-respiratoire. Elle est finalement réanimée après intubation, ventilation mécanique et scopée. Suite à la survenue de l'incident, la sage-femme ayant préparé la seringue vérifie dans les déchets et retrouve une ampoule de suxaméthonium (Célocurine®).

2 Erreur de voie d'administration

Un anesthésiste est appelé pour une césarienne code orange. Une seringue de lidocaïne / adrénaline est préparée en vue de l'anesthésie locorégionale. L'anesthésiste déconnecte le prolongateur du pousse-seringue dédié à la péridurale et l'utilise pour l'injection. Il constate alors une résistance anormalement faible après avoir injecté 5 mL de produit. Il s'avère que c'est en fait le prolongateur de la seringue d'oxytocine qui a été déconnecté entraînant l'injection de la lidocaïne / adrénaline par voie intraveineuse. Suite à cette injection la patiente présente une tachycardie à 120 bpm spontanément résolutive. Le reste de la césarienne se déroule sans problème particulier.

Notre commentaire :

Les erreurs médicamenteuses constituent une préoccupation majeure en santé publique de par leur nature évitable et leurs conséquences potentiellement graves pour les patients. Dans une démarche préventive, les autorités de tutelle ont défini une liste de « never events » regroupant 12 erreurs médicamenteuses potentiellement graves et ne devant jamais survenir en raison de leur caractère évitable. Les erreurs impliquant des médicaments d'anesthésie font partie de cette liste mais se produisent malgré tout, en particulier lors de situations stressantes mettant en lumière des défauts d'organisation, comme le montre ces deux cas. Le péri-partum est une période particulièrement à risque d'erreur en raison du stress qu'il peut provoquer. A cela s'ajoute le fait que les erreurs médicamenteuses ne risquent pas seulement d'impacter la mère mais aussi le bébé. Ces cas illustrent bien toutes les précautions qui doivent être mises en place au niveau organisationnel afin d'éviter la survenue d'erreurs médicamenteuses à chaque étape du péri-partum.

Références bibliographiques :

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hospital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hospital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)

<https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/07/20191113-Affiche-Never-Events.pdf>



Surdosage en vitamine D : attention aux dosages des compléments alimentaires !

Un nourrisson âgé de 3 mois est hospitalisé pour prise en charge de vomissements, d'un comportement anormal avec refus de téter et perte de poids. L'enfant né à 36 semaines et 5 jours d'aménorrhée, n'a aucun antécédent médical et est nourri exclusivement par allaitement maternel.

L'examen clinique met en évidence des signes de déshydratation. Le bilan biologique ne retrouve pas de syndrome inflammatoire ni infectieux. Les examens complémentaires montrent un bilan phosphocalcique perturbé avec une hypercalcémie à 3,08 mmol/l (valeurs normales entre 2,15 et 2,55 mmol/l), une albuminémie normale et une parathormone effondrée (< 0,1 pmol/l). Le dosage en 25-hydroxy vitamine D est > 140 µg/l (effet toxique potentiel décrit pour des valeurs > 100 µg/l) et celui de 1,25-dihydroxy vitamine D à 200 pg/ml (valeurs normales entre 27 et 183 pg/ml chez les enfants < 1 an). Après arrêt de la supplémentation en vitamine D, prise en charge symptomatique et réhydratation, l'évolution de l'enfant a été favorable.

Un interrogatoire des parents retrouve une prescription de cholécalciférol (ZymaD® 10 000 UI/ml, 4 gouttes par jour) à la sortie de la maternité, modifiée par une vitamine D achetée sur internet (Sunday® 10 000 UI) sur suggestion de la sage-femme effectuant les soins à domicile. L'information apportée aux parents était que cette vitamine D était d'origine naturelle et donc mieux tolérée sur le plan digestif par les nourrissons, le remplacement devant se faire à la posologie prescrite.

Notre commentaire :

Il s'avère que la posologie initialement prescrite pour ZymaD® 10 000 UI/ml (4 gouttes par jour) a été maintenue alors que la Vitamine D Sunday® contient 10 000 UI...mais par goutte.

Sachant qu'une goutte de ZymaD® 10 000 UI/ml contient 300 UI, la posologie journalière était calquée aux recommandations officielles chez le nourrisson allaité, soit de 1 200 UI/j. En modifiant par Vitamine D Sunday® 10 000 UI/goutte, l'enfant a reçu 40 000 UI/j pendant plusieurs semaines, conduisant au surdosage en vitamine D et à l'hypercalcémie.

L'analyse des causes retrouve un étiquetage de la vitamine D Sunday® insuffisamment clair puisqu'il est juste précisé 10 000 UI, sujet à risque d'erreur. En outre, la modification de la prescription et l'absence d'information complète apportée aux parents ont contribué à générer cette erreur. Il ne s'agit pas d'un cas isolé puisque de nombreux autres cas d'erreurs de dosage en vitamine D chez le nourrisson sont régulièrement rapportés, avec ou sans facteur de gravité.

Nous rappelons que la supplémentation en vitamine D est importante en termes de santé publique. Cette vitamine est une hormone et présente un risque de toxicité en cas surdosage. Une vigilance particulière doit être apportée quant aux informations données aux jeunes parents au sortir de la maternité. Outre les aspects sociétaux qui poussent à s'orienter vers des compléments alimentaires, parfois achetés sur internet, plutôt que vers des médicaments faisant l'objet d'un contrôle par les autorités de santé. Il est dommage que le panel de compléments alimentaires disponibles ne soit pas présenté de façon plus claire pour les consommateurs. Un travail d'harmonisation des présentations, voire de régulation serait bienvenu. En attendant, prudence et vigilance!



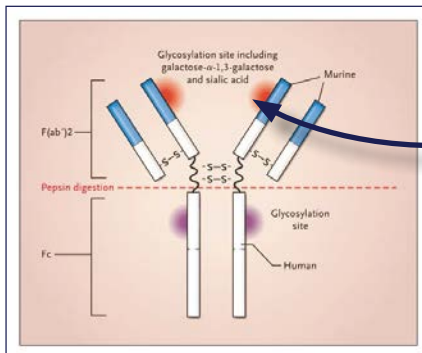
Références bibliographiques :
Galior, K., Grebe, S. & Singh, R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients* 2018 Jul 24;10(8):953.

Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszewicz, J., Pludowski, P. & Jones, G. Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Front. Endocrinol.* 2018 Sep 20;9:550.

Turck, D. et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. *EFSA J* 2018 Aug 7;16(8):e05365.

Vogiatzi, M. G., Jacobson-Dickman, E., DeBoer, M. D. & for the Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Apr;99(4):1132-41.





d'après le New England Journal of Med 2008 ;358 :1109-17

Anaphylaxie au cétuximab (Erbitux®) et allergie à la viande

Entre 2019-2020, au CRPV de Marseille, nous rapportons trois cas d'anaphylaxie dès la première perfusion de cétuximab dont un cas avec mise en jeu du pronostic vital.

En 2008, on identifie la présence d'une IgE anti-cétuximab chez les patients traités et ayant présenté une réaction allergique.

En 2009, des auteurs américains rapportent des allergies après consommation de viande de bœuf, de porc, d'agneau au sud-est des Etats-Unis. Les patients avaient développé préalablement de fortes réactions inflammatoires suite à des piqûres de tiques et étaient porteurs d'anticorps anti alpha-gal. La tique jouerait un rôle d'agent sensibilisant, quant à l'alpha-gal, il serait l'antigène déclencheur. L'alpha-gal ou alpha 1,3 galactose, est présent dans les cellules des mammifères (dont la viande rouge), mais absent chez les primates dont l'homme.

Des résidus d'alpha-gal sont présents sur le fragment Fab de l'anticorps cétuximab, fabriqué à partir de cellules de souris (cf. schéma). L'alpha-gal est donc un déterminant antigène qui stimule la production d'anticorps spécifiques et déclenche l'anaphylaxie chez des patients préalablement sensibilisés et porteurs d'IgE anti alpha-gal.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal murin humanisé qui se lie spécifiquement au récepteur « Epidermal Growth Factor » pour bloquer les voies de l'angiogénèse des cellules tumorales. Depuis sa commercialisation, des investigations ont été menées pour comprendre ces allergies à la première perfusion chez certains patients.

Conclusion

La connaissance des antécédents d'allergie à la viande chez des patients traités par cétuximab permettrait d'éviter des réactions à la première perfusion. Les tests cutanés (prick) et le test d'activation des basophiles peuvent être proposés chez ces patients.

Cette particularité est spécifique au cétuximab. D'autres anticorps monoclonaux comme le panitumumab, l'inflximab, le palivizumab, le basiliximab peuvent contenir des résidus d'alpha-gal mais uniquement sur leur chaîne lourde, partie de l'anticorps qui n'intervient pas dans la reconnaissance de l'antigène.

Références bibliographiques :

Chung CH Mirakhur B, Chan E et al: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha 1,3-galactose N Engl J Med 2008; 358 :1109-17
 Scott P. Commins, Shama M. Satinover, Jacob Hosen, et al : Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-α-1,3-galactose J Allergy Clin Immunol 2009;123:426-33
 S Michel 1 , K Scherer, I A F M Heijnen, A J Bircher C Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patient with IgE to alpha gal and allergy to red meat Brief communication Allergy 2014 Mar;69(3):403-5



Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

leurs usages chez les sportifs

D'après les travaux de thèse du Dr. H. Millet

Les AINS sont souvent utilisés par les sportifs et notamment ceux qui pratiquent « l'Ultra-Sport ». Ce qui pourrait être une information anodine, soulève en fait, des risques sérieux.

Que ce soit « l'Iron Man » (nage 3,8 km, vélo 180 km, course à pied 42 km), « l'ultra-trail » (> 80 km avec 2000 m de dénivelé) ou encore « l'ultra triathlon » (distances multiples de l'Iron Man), l'ultra-endurance est responsable d'une inflammation généralisée pouvant entraîner des pathologies spécifiques. Dans ce cadre « physiologique » poussé à l'extrême, la modification de la fonction cardio-circulatoire, avec ses redistributions sanguines privilégiées, et les désordres hydro-électrolytiques, sont tels que l'instauration d'un traitement anti-inflammatoire peut avoir des conséquences sérieuses. Dans une étude récente, 33% des triathlètes disent prendre des AINS, ibuprofène en premier lieu (Advil®, Nurofen® et génériques) suivis par le diclofénac (Voltarène®, Flector® et génériques). Dans 50% des cas, les AINS sont obtenus par prescription médicale.

Il nous semble important de rappeler le risque de cette prescription d'AINS et celui inhérent à leur toxicité, particulièrement sur le plan rénal, dans un tel contexte. Il vaut mieux inciter à limiter la durée et l'intensité de l'effort à effectuer, que répondre à de telles demandes. Il faut soigneusement questionner les patients lors de la délivrance de certificats d'aptitude à telle ou telle manifestation sportive que les triathlètes ne manqueront pas de demander et leur rappeler soigneusement les risques de l'automédication avec les AINS en particulier.

Tableau : Modalités de consommation des AINS chez les 33 patients inclus

Description	Nb.	(%)
Justification de la prise		
Avant un entraînement en prévention d'une blessure	1	3,0
Autour d'une course		
Avant	3	9,1
Pendant	3	9,1
Après	1	3,0
Pour une douleur		
Aigüe	26	78,8
Brève <7 jours	14	42,4
Traînante < 3 mois	12	36,4
Chronique	5	15,2
Infection	1	3,0
Amélioration des performances, asthénie, troubles digestifs	0	0



Description	Nb.	(%)
Mode de procuration		
Médecin généraliste	17	51,5
Pharmacie sans ordonnance	14	42,4
Autre professionnel de santé	3	9,1
Ancienne ordonnance	4	12,1
Autres	3	9,1
Internet et grande surface	0	0
Mode de Prescription		
Douleur		
Articulaire	4	12,1
Musculaire	3	9,1
Osseuse	3	9,1
Ligamentaire	2	6,1
Tendineuse	8	24,2
Autre	3	9,1
Demande du patient	9	27,3
Renouvellement	1	3,0
Demande en vue d'une future course	0	0

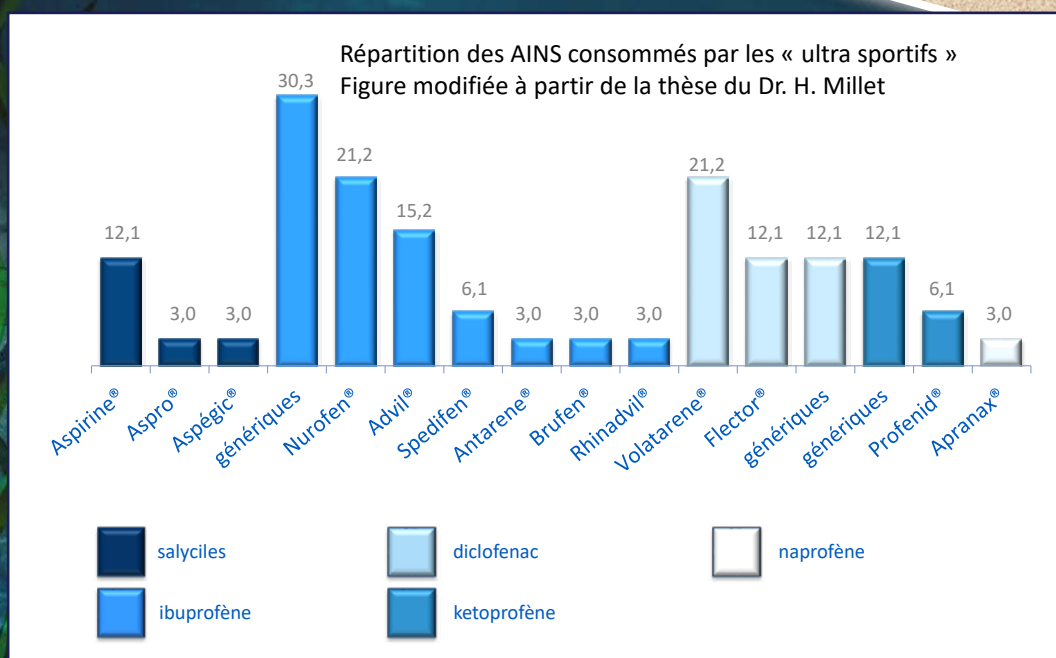


Figure : Répartition des AINS consommés par les patients



Collyre de cyclopentolate chlorhydrate (Skiacol®) avant un examen ophtalmologique : attention à la prescription, réexpliquer lors de la délivrance !

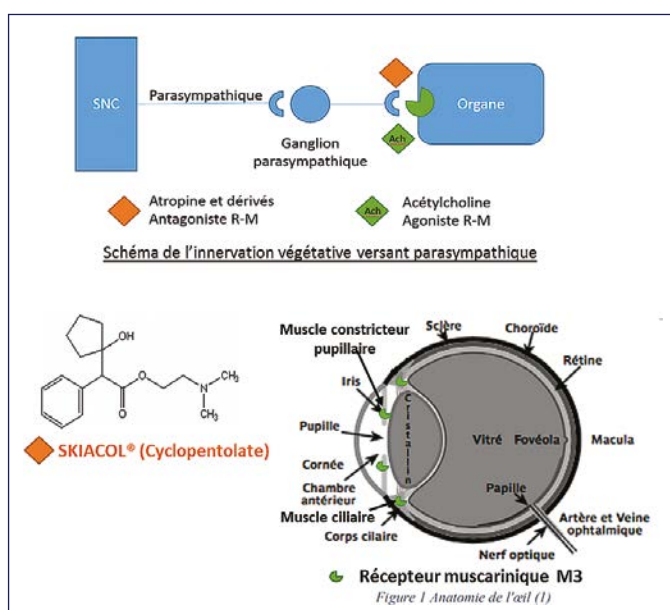
L'autorité de tutelle avait rappelé le risque chez l'enfant en 2017:

En 2019 nous avons eu un cas d'hospitalisation chez un enfant pour mydriase prolongée et somnolence ; le papa avait répété l'instillation du collyre car l'enfant se débattait. En 2020, le CRPV a enregistré quatre cas de surdosage par erreur chez trois enfants et un adulte. On note deux cas graves chez des enfants de 4 et 5 ans qui avaient reçu la moitié du flacon ou plus avec trouble neurologique ou vomissement accompagnant la mydriase prolongée. A chaque fois il y a eu : non-respect de la posologie prescrite et incompréhension de la famille sur les modalités des instillations.



! Le cyclopentolate est un dérivé atropinique qui exerce une action parasympholytique en inhibant les récepteurs muscariniques avec une affinité pour le récepteur M3 de l'œil, entraînant une mydriase et une cycloplégie.

Les effets centraux et périphériques rapportés s'expliquent par un passage systémique du cyclopentolate à travers le canal nasolacrimal. Les anti-muscariniques ne possèdent pas d'action intrinsèque mais sont actifs par antagonisme compétitif. Il existe cinq sous types de récepteur muscarinique (M1 à M5) répartis dans les glandes et organes dont les fonctions sont régulées par le système nerveux parasympholytique. Ils concernent notamment les systèmes : nerveux central, cardiovasculaire, respiratoire, gastro intestinal, urogénital et les glandes sudoripares et salivaires.



En pratique :

La posologie de cyclopentolate doit être respectée en fonction de l'âge de l'enfant : pas plus d'une goutte par œil entre 1 et 3 ans, éventuellement une 2^{ème} instillation dans un délai de 10 à 30 mn chez l'enfant entre 3 et 12 ans.

Le rythme des instillations doit être correctement expliqué : une goutte 1 seule fois 1 heure avant l'examen ou maximum 2 fois suivant l'âge du patient en précisant bien le délai entre les 2 instillations.

Chez l'enfant insister sur la compression du coin interne de l'œil après instillation et essuyage du surplus pour éviter qu'il n'avale du collyre et ne pas mettre de goutte supplémentaire en cas de doute sur l'instillation.

Schéma d'après la Société Française d'ophtalmologie. Glaucome primitif à angle ouvert. Société Française d'ophtalmologie. s.l. Elsevier Masson, 2014. Pour informations sur les figures : Schéma de l'oeil p.17 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01761433/document>

Molécule Skiacol : Micromedex®

Références bibliographiques:

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-sur-l-utilisation-des-collyres-mydriatiques-en-pediatrie-Point-d-information>



Insuffisance rénale :

comment adapter la posologie des médicaments ?

De nombreux médicaments sont éliminés par le rein, mais on constate dans la plupart des résumés des caractéristiques du produit (RCP), qu'il n'y a pas de formule disponible pour adapter la posologie de médicaments à des patients ayant une insuffisance rénale chronique.

La maladie rénale chronique est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 ml/min/1.73m².

Trois formules permettent d'évaluer la fonction rénale :

La formule CG (Cockroft et Gault) estime la clairance de la créatinine en ml/min et non le DFG. C'est la formule la plus souvent retrouvée dans les RCP pour l'adaptation des posologies. Elle nécessite le poids du patient et a été établie à partir de dosages de créatininémie non standardisés en spectrométrie de masse avec dilution isotopique. Elle n'est pas rapportée à la surface corporelle et non fiable chez les sujets âgés, obèses et chez le sujet jeune avec DFG diminué.

La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), qui estime le DFG, est bien validée pour les patients entre 18 et 70 ans et probablement au-delà. Elle doit être préférée en cas de production basale de créatinine et de masse musculaire anormales, ou d'apports diététiques particuliers. C'est la formule que l'on préférera chez le transplanté rénal.

La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology), qui estime aussi le DFG, est plus précise que celle du MDRD, notamment pour les valeurs de clairance de créatinine supérieures à 60 ml/min/1.73m².

En 2017, une étude a été réalisée chez 249 patients, âgés de 83 ans en moyenne, qui prenaient 36 médicaments pour lesquels il existait des recommandations d'adaptation de posologie à la fonction rénale. L'estimation avec CKD-EPI et MDRD avait retrouvé une clairance significativement plus élevée qu'en utilisant CG, surestimant ainsi la fonction rénale. L'application de ces différentes formules aux 36 molécules s'est traduite par des écarts de posologie allant de 20 à 25%, avec un risque potentiel de surdosage dans 94% des cas. Les auteurs avaient

conclu à l'adaptation des posologies avec la formule du RCP (le plus souvent CG), associée à une surveillance clinique et des dosages (quand cela était possible) chez la personne âgée.

Plus récemment, dans l'étude CLEAR, Berdougo et al. recommandent, lorsqu'il est mentionné d'adapter la posologie au DFG sans plus de précision (63% des RCP), d'utiliser la formule CKD-EPI. Une surveillance de la tolérance et de l'efficacité des traitements doit aussi compléter la prise en charge.

En pratique

Les 2 études concluent que l'évaluation de la fonction rénale et l'adaptation de la posologie du médicament, doivent être accompagnées d'une surveillance clinique de la tolérance et l'efficacité avec des dosages plasmatiques de ce médicament quand cela est possible.

Références bibliographiques:

https://www.has-sante.fr/plugin/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1241973 <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>

Elodie Cartet-Farnier et al. Estimating renal function for drug dosing in the elderly *Fundamental & Clinical Pharmacology* 31 (2017) 110–119

J. Berdougo et al. *Néphrologie & Thérapeutique* 16 (2020) 59–6460 <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.09.003>.

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Fluoroquinolones administrées par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Selon une étude épidémiologique récente, le risque de régurgitation mitrale et aortique est environ 2 fois plus élevé chez les patients prenant des fluoroquinolones par voie systémique que chez ceux traités par d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine).

Plusieurs cas médicalement confirmés de régurgitation/insuffisance d'une valve cardiaque ont été rapportés avec un lien de causalité probable ou possible.

Chez les patients à risque, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administrees-par-voie-systemique-et-inhalee-risque-de-regurgitation-insuffisance-des-valves-cardiaques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé !

A l'occasion de la journée européenne d'information sur les antibiotiques du 18 novembre 2020, qui s'inscrit dans le cadre de la semaine mondiale sur la même thématique, tous les acteurs se mobilisent. L'ensemble des autorités de tutelle publie la synthèse "One Health" 2020, qui actualise les informations disponibles sur la consommation d'antibiotiques, l'antibiorésistance et sa prévention.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f5a8bdd6878f680cc30101995004012b.pdf

Pirféridone (Esbriet®) : nouvelles recommandations concernant les risques d'atteintes hépatiques

Suite au signalement de cas graves de lésions hépatiques sous pirféridone, dont certains d'issue fatale, les recommandations suivantes ont été instaurées :

- ➊ Réalisation d'un bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) avant l'initiation du traitement, puis mensuellement pendant les 6 premiers mois et enfin tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement
- ➋ Réalisation d'un examen clinique et d'un bilan de la fonction hépatique chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'atteinte hépatique
- ➌ Réévaluation du traitement par pirféridone (adaptation posologique, arrêt) si augmentation des transaminases
- ➍ Arrêt définitif de pirféridone si augmentation significative des amino-transférases hépatiques avec une hyperbilirubinémie ou en cas de signes cliniques d'atteinte hépatique.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/ESBRIET-pirfenidone-Mise-a-jour-Importante-de-securite-et-nouvelles-recommandations-concernant-les-risques-d-atteintes-hepatiques-d-origine-medicamenteuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Fingolimod (Gilenya®) : mise à jour des recommandations afin de réduire le risque d'atteinte hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod. Les recommandations de surveillance et les critères d'arrêt de traitement ont été mis à jours :

- ➊ Réalisation d'un bilan hépatique comprenant la bilirubine sérique (BS), avant le début du traitement et à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, jusqu'à 2 mois après l'arrêt et devant tout symptôme clinique évocateur d'une atteinte hépatique
- ➋ Arrêt de fingolimod, même en l'absence de symptômes cliniques, si :

- ➔ Les transaminases sont ≥ 5 fois la limite supérieure à la normale (LSN)
- ➔ Les transaminases sont ≥ 3 fois la LSN et associée à une augmentation de la BS

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gilenya-R-fingolimod-Mise-a-jour-des-recommandations-afin-de-reduire-le-de-reduction-du-risque-d-atteinte-hepatique-medicamenteuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>





Mise en garde sur l'utilisation potentiellement dangereuse de médicaments chez des enfants atteints d'autisme

Des prescriptions en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché sur de longues durées (plusieurs mois) d'anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires ou antiviraux) et de chélateurs de métaux lourds ont été identifiées chez des enfants atteints d'autisme.

Les agences de tutelle déconseillent formellement ces pratiques. Ces médicaments n'ont fait aucune preuve de leur efficacité pour le traitement de l'autisme. Leur utilisation prolongée expose particulièrement ces enfants à des risques d'effets indésirables et à l'émergence d'antibiorésistance.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-potentiellement-dangereuse-de-medicaments-chez-des-enfants-atteints-d-autisme-Point-d-information>

France : Suspension des inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19

La revue intermédiaire des données de l'essai clinique ANACONDA-COVID-19 a montré une surmortalité précoce dans le groupe de patients traités par anakinra. Un effet délétère de l'anakinra (Kineret®) ne peut être exclu. Les inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans le traitement de la COVID-19 sont depuis suspendues. Cette information de sécurité ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque de l'anakinra (Kineret®) lorsqu'il est utilisé dans le cadre de son AMM (ex : la polyarthrite rhumatoïde).

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-inclusions-en-France-dans-les-essais-cliniques-evaluant-l-anakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-COVID-19-Point-d-information>





Avis défavorable concernant une demande de Recommandation Transitoire d'Utilisation (RTU) de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la COVID-19

A ce jour, les données disponibles, très hétérogènes et inégales, ne permettent pas de présager d'un bénéfice de l'hydroxychloroquine, seule ou en association, pour le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19. Dans ce contexte et au regard des données de sécurité disponibles faisant apparaître des risques majorés, notamment cardio-vasculaires, il ne peut être présumé d'un rapport bénéfice/risque favorable de l'hydroxychloroquine, quel que soit son contexte d'utilisation dans la COVID-19. Par conséquent, un avis défavorable à cette demande de RTU a été émis par les autorités de tutelle.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/L-ANSM-publie-sa-decision-sur-la-demande-d-une-RTU-pour-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-Covid-19-Point-d-Information>

Diméthyl fumarate (Tecfidera®) et risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP): actualisation des recommandations

Des cas de LEMP associée à une lymphopénie légère ($\geq 0,8 \times G/L$) ont été rapportés sous diméthyl fumarate. Auparavant les cas de LEMP avaient été confirmés uniquement dans le cadre d'une lymphopénie modérée à sévère. Ainsi :

-  Ce traitement est contre-indiqué définitivement en cas de suspicion ou confirmation de LEMP
-  Il ne doit pas être initié si lymphopénie sévère ($< 0,5 \times G/L$),
-  Il doit être interrompu si lymphopénie sévère ($< 0,5 G/L$) persistante (> 6 mois)
-  Toute lymphopénie doit faire l'objet d'une évaluation approfondie des causes possibles avant l'instauration du traitement.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tecfidera-et-risque-de-leucoencéphalopathie-multifocale-progressive-actualisation-des-recommandations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



Centre Régional
de Pharmacovigilance
Marseille Provence Corse

Déclarez-nous vos effets indésirables

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

📠 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

