

# 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 MÉDICAMENTEMENT

### 01 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Crise de coliques néphrétiques chez un patient sous cotrimoxazole
- » Filgrastim et hypoglycémie artefactuelle
- » Acidocétose et dapagliflozine
- » Excipients à effet notoire de types sulfites et bronchospasme



» Acouphènes sous inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)

### 01 LE POINT SUR

» Médicaments contenant du sodium et effets indésirables cardiovasculaires

### 09 INFORMATIONS DE PHARMAVOIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

# ÉDITO

Pr Milou Daniel DRICI

*N*

Il y a plus de 20 ans, la Commission Européenne avait entériné la position de l'Agence européenne du médicament d'interdire la plupart des anorexigènes utilisés dans le traitement de l'obésité (amfépramone, phentermine, clobenzorex ou fenproporex). Longtemps soupçonnés d'effets indésirables cardiovasculaires, rares mais graves, 113 autorisations de mise sur le marché avaient été retirées de 59 entreprises pharmaceutiques.

L'amfépramone (aussi dénommée diéthylpropion : Tenuate Dospan® en France), stimulant amphétaminique proche des cathinones (utilisée comme coupe-faim dans la gestion à court terme de l'obésité), avait contesté juridiquement cette décision et obtenu gain de cause. Plus pour longtemps apparemment. La Commission devrait prochainement (et fort heureusement) réitérer l'interdiction de l'amfépramone (diéthylpropion) de l'espace européen, car elle est encore commercialisée en Allemagne, en Roumanie et au Danemark. Les différentes tentatives de minimisation de risques liés au maintien de sa prescription semblent avoir échoué, puisque les prescriptions inappropriées continuent, malgré sa faible efficacité et la survenue de valvulopathies, d'hypertension pulmonaire, de dépendance, de désordres psychiatriques et de risque tératogène. Nous souhaitons rappeler à cette occasion de ne pas prescrire de médicaments à service médical rendu faible ou nul. Si le diéthylpropion est resté sur certains marchés européens, c'est qu'il y avait des médecins pour le prescrire...

Abonnez-vous gratuitement !  
4 numéros/an

## **P**armacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

### **CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :**

Alisée Baudry, Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Delphine Viard.

### **CRPV de Marseille-Provence-Corse :**

Marie Boyer, Anne Default, Brigitte Gueniot, Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

### **Conception graphique :**

[www.isabelleveret.jimdo.com](http://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](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

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

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)





## Crise de coliques néphrétiques chez un patient sous cotrimoxazole

Une jeune patiente âgée de 15 ans est suivie pour une rectocolite hémorragique, pour laquelle elle bénéficie d'un traitement associant du méthotrexate et du védolizumab depuis 4 mois. Une prophylaxie par cotrimoxazole, 800mg/160mg 3 fois par semaine est également instaurée. Un mois plus tard, la patiente est hospitalisée pour prise en charge et bilan étiologique de douleurs lombaires, aiguës et intenses, accompagnées de nausées et de troubles urinaires. Un diagnostic de coliques néphrétiques est posé et la patiente est prise en charge sur le plan thérapeutique avec une évolution favorable. Des calculs urinaires ont été identifiés et isolés (envoyés en spectrophotométrie mais les résultats ne sont pas disponibles à ce jour). Il est conclu à une cristallurie induite par le cotrimoxazole, en l'absence d'une autre étiologie évidente retrouvée.

### Notre commentaire :

Il existe effectivement un risque de survenue de cristallurie chez les patients traités par cotrimoxazole. Ce risque est essentiellement dû à la partie sulfamide, le sulfaméthoxazole. Il s'agit d'un effet de classe des sulfamides lié à leur élimination par voie urinaire. Les molécules les plus anciennes sont peu solubles dans l'eau et entraînent un risque relativement important de précipiter et de donner des cristaux urinaires, alors que les molécules plus récentes sont moins à risques de cristallurie. Le sulfaméthoxazole et ses métabolites sont relativement peu lithogènes parmi les sulfamides, bien que des cas soient rapportés.

Les facteurs de risques de survenue de cet effet indésirable, outre la molécule sulfamide utilisée, sont la dose et la durée de traitement (effet dose et temps dépendant), une stase urinaire et un pH urinaire à tendance acide qui favoriserait la formation de cristaux urinaires de sulfamides. Les patients ayant des

antécédents de calculs urinaires sont également à risque majoré de faire une cristallurie sous sulfamides.

En prévention, il est donc recommandé de limiter la dose et la durée de prescription d'un sulfamide autant que possible, inciter le patient à bien s'hydrater (une précaution d'emploi pour les spécialités contenant du cotrimoxazole précise d'ailleurs la nécessité de prévoir une bonne hydratation du patient afin de limiter le risque de cristallurie) et de favoriser la prise de boissons alcalines. En complément, chez le patient ayant des antécédents de coliques néphrétiques (quelle qu'en soit la cause), il est recommandé d'éviter autant que possible une molécule sulfamide.



#### Références bibliographiques :

Roedel MM, Nakada SY, Penniston KL. Sulfamethoxazole-induced sulfamethoxazole urolithiasis: a case report. *BMC Urol.* 2021 Sep 17;21(1):133

<https://calcul-renal-paris.com/les-symptomes-la-colique-nephretique/>

<https://www.pharma-gdd.com/fr/tout-savoir-sur-les-calculs-renaux-et-la-colique-nephretique>



## Filgrastim et hypoglycémie artefactuelle

Une patiente de 43 ans, 60 kg, 163 cm, avec pour antécédent une infection à VIH est hospitalisée pour des troubles neurologiques à type d'alternance somnolence/agitation dans un contexte d'épilepsie pharmacorésistante. Il est noté par ailleurs l'introduction récente d'un traitement par facteur de croissance filgrastim (Accofil®) 2 jours/semaine pour une neutropénie d'apparition progressive.

Lors de l'hospitalisation, est constatée la présence d'hypoglycémies fluctuantes entre 0,6 et 0,9 g/l asymptomatiques sans antécédent de trouble de l'équilibre glycémique connu chez cette patiente (absence de traitement pouvant induire de façon évidente des perturbations de la glycémie, absence de diabète, absence d'autre pathologie endocrinienne ou de trouble de l'alimentation).

Dans ce contexte une fausse hypoglycémie est suspectée.

### Notre commentaire :

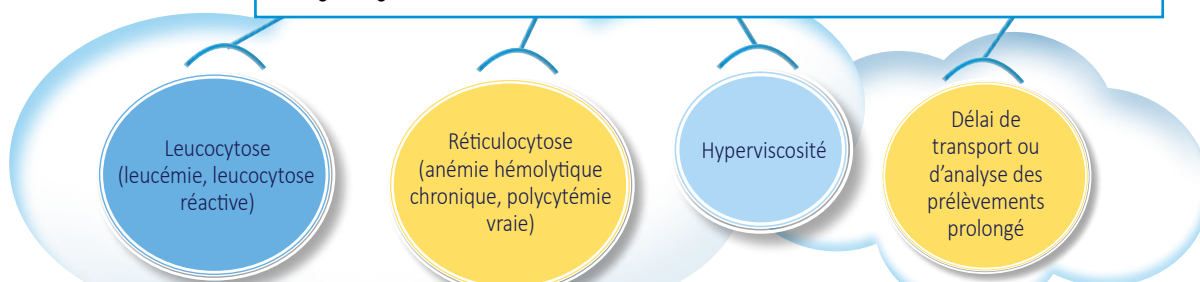
L'hypoglycémie vraie reste exceptionnelle chez des patients, hors cause endocrinienne ou trouble des conduites alimentaires.

Une hypoglycémie asymptomatique doit faire suspecter un phénomène d'artéfact biologique = fausse hypoglycémie. Ainsi la constatation d'une hypoglycémie au bilan biologique peut être liée à la présence d'une quantité excessive de cellules nucléées.

C'est le cas de cette patiente, qui présente une hyperleucocytose à 12 g/l, induite par le facteur de croissance filgrastim récemment introduit.

Dans les tubes de prélèvement, les cellules nucléées qui sont métaboliquement actives vont accélérer *in vitro* la glycolyse, générer une glycémie veineuse faussement basse, et rendre un résultat biologique de fausse hypoglycémie.

Voici quelques causes d'artéfacts pouvant induire une glycémie faussement basse lors d'un dosage de glucose veineux :



On peut corriger cette glycolyse excessive *in vitro* en utilisant une méthode de prélèvement par glycémie capillaire, ou en contrôlant la glycémie en utilisant des tubes contenant un inhibiteur de la glycolyse comme le citrate.

#### Références bibliographiques :

L.R. Wang, J. Morein, C. McCudden, A. Sorisky, hypoglycémie artefactuelle chez une patiente atteinte d'anémie falciforme JAMC 14 février 2022 volume 194 numéro 6

J.J. Illarramendi, A. Iruin and I. Mitxelena, artefactual hypoglycaemia during treatment with filgrastim European Journal of Cancer Vol 33 n°9 P1520, 1997



## Acidocétose et dapagliflozine

Une patiente de 71 ans, aux antécédents d'hyperthyroïdie, hypercholestérolémie et prothèse totale de hanche droite, est traitée pour un diabète de type 2 (DT2) par dapagliflozine (Forxiga®) 10 mg/j ajouté à son traitement par metformine (écarts de régime les mois précédents).

2 jours après le début du traitement, elle présente une altération de l'état général, puis 14 jours après elle est retrouvée chez elle désorientée et incohérente avec notion de chute. A l'hospitalisation, elle présente des signes de déshydratation avec sécheresse des muqueuses, des plis cutanés avec sensation de soif et une polypnée de Kussmaul malgré une SpO<sub>2</sub> à 98 % en air ambiant. Le bilan biologique retrouve un pH à 7,11 avec des bicarbonates à 5 mmol/L, une cétonémie à 4,2 mmol/L et HbA1c à 9,1 %. Le diagnostic d'acidocétose euglycémique induite par la dapagliflozine est retenu. L'évolution est favorable après arrêt du médicament, hydratation et insulinothérapie intraveineuse.

### Notre commentaire :

La dapagliflozine, antidiabétique oral de la famille des gliflozines, est indiqué dans le traitement du DT2. Il agit en inhibant la réabsorption du glucose au niveau rénal par le co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Il n'induit pas d'hypoglycémie en monothérapie.

Ce médicament a fait l'objet d'une alerte des autorités de tutelle en novembre 2021 concernant le risque d'acidocétose euglycémique (AE). En effet, de rares cas ont été rapportés, survenant généralement dans les mois suivant l'initiation du traitement, avec parfois mise en jeu du pronostic vital voire une issue fatale.

Dans certains cas, le tableau clinique était atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L.

Le mécanisme de survenue de cette AE n'est pas clairement identifié. L'hypothèse la plus plausible serait une augmentation de la sécrétion en glucagon résultant en une néoglucogénèse. De façon simultanée, l'excrétion rénale en glucose est augmentée, entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline par diminution de la glycémie et conduisant à la formation excessive de corps cétoniques.

L'identification des patients à risques d'acidocétose est nécessaire avant d'initier ce traitement, étant donné son caractère potentiellement sévère, notamment :

**1** En cas de faible réserve en cellules bêta fonctionnelles (patient DT2 avec peu de peptides C, diabète auto-immun latent ou antécédent de pancréatite)

**2** Lors d'état conduisant à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère

**3** En cas de doses d'insuline réduites ou en situation de besoins accrus en insuline (affection médicale aiguë, intervention chirurgicale ou consommation excessive d'alcool par exemple)

En cas d'intervention chirurgicale lourde ou de pathologie médicale aiguë grave, le traitement doit être interrompu avec surveillance de la cétonémie. La reprise sera envisagée après une stabilisation de l'état du patient et si la cétonémie est normale.

La survenue de symptômes non spécifiques (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence) doit faire évoquer une acidocétose, indépendamment de la glycémie. En cas d'apparition de signes et symptômes d'acidose métabolique, le traitement doit être immédiatement arrêté. Une reprise n'est pas recommandée après rétablissement du patient, sauf si un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé.

Références bibliographiques :

RCP Forxiga® <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>

Dutta S et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis. J Family Med Prim Care. 2022;11(3):927-940. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_644\_21



## Excipients à effet notoire de types sulfites et bronchospasme

Une patiente de 44 ans asthmatique, atteinte de polypose nasale a présenté un bronchospasme suite à l'initiation de Prednisolone Arrow® ne cédant ni à la Ventoline® ni au Symbicort®.

### Notre commentaire :

Il faut noter que cette spécialité générique contient de l'anhydride sulfureux qui est un excipient conservateur à effet notoire de la famille des sulfites se déclinant de l'E220 à l'E228.

Des bronchospasmes sont classiquement rattachés à l'exposition aux sulfites. Les patients les plus à risque sont les patients asthmatiques traités par stéroïdes ou présentant une hypersensibilité des voies respiratoires. La littérature décrit plusieurs mécanismes. La bronchoconstriction résulterait de l'activation des

récepteurs chimio-sensibles situés dans l'arbre trachéo-bronchique (récepteurs sensoriels de la fibre C et récepteurs à activation rapide (RAR)) par le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) Fig1.

Cette activation déclencherait une stimulation du système nerveux central (médiation vagale) qui aboutirait à une bronchoconstriction, une vasodilatation avec cliniquement une toux, une sécrétion de mucus et potentiellement une bradycardie, une hypotension.

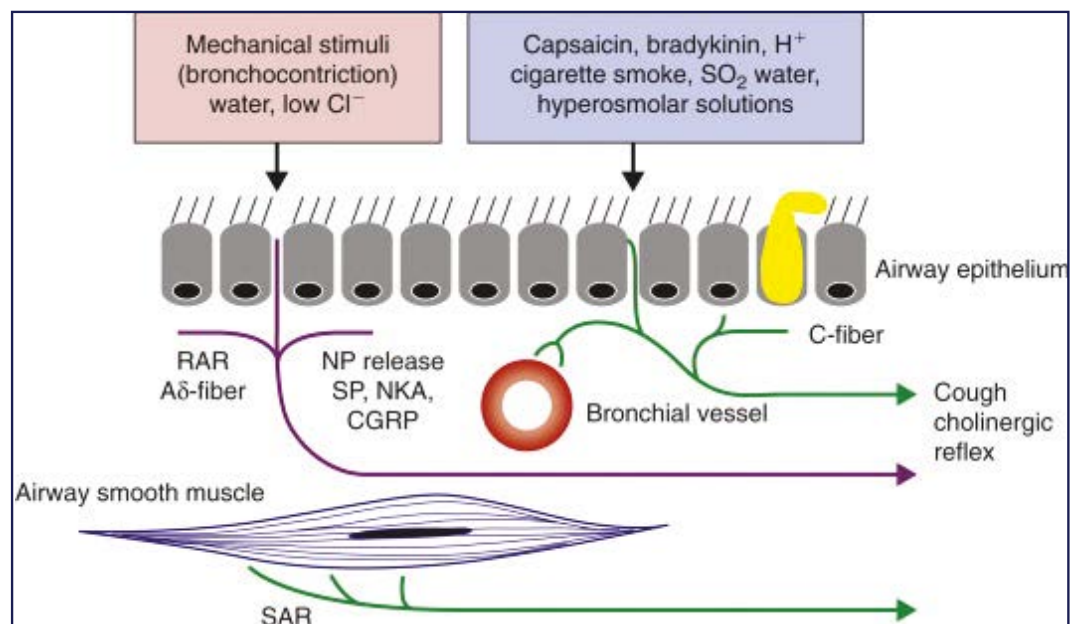


Figure 1. Nerfs afférents dans les voies respiratoires. Les récepteurs à adaptation lente (SAR) se trouvent dans le muscle lisse des voies respiratoires, tandis que les récepteurs à adaptation rapide myélinisés (RAR) et non myélinisés (fibres-C) sont présents dans la muqueuse des voies respiratoires. D'après Neural and Humoral Control of the Airways Asthma and COPD (Second Edition) 2009



## Pourquoi plus particulièrement les sujets asthmatiques ? (Fig2)

Il a été démontré que la bronchoconstriction chez les sujets sains peut être complètement abolie par les anticholinergiques, alors qu'elle n'est que partiellement inversée chez les asthmatiques. Il est évoqué un dysfonctionnement des autorécepteurs muscariniques. Ce dysfonctionnement pourrait entraîner une exagération des réflexes cholinergiques dans l'asthme, puisque la rétro-inhibition secondaire à la libération d'acétylcholine pourrait être perdue. Les mécanismes qui conduisent à ce dysfonctionnement chez l'asthmatique ne sont pas certains, mais il est possible que les récepteurs M2 soient plus sensibles aux dommages causés par les oxydants. D'autres auteurs attribuent cette différence entre sujets sains et asthmatiques à un mécanisme non seulement vagal mais également local. Si comme décrit plus haut, le SO<sub>2</sub> peut activer les récepteurs des fibres RAR/C de l'arbre respiratoire, produisant une augmentation du tonus vagal, il existe également des preuves que la stimulation des fibres C du larynx peut entraîner un rétrécissement local des voies respiratoires. Ainsi, le SO<sub>2</sub> stimulerait directement les terminaisons nerveuses sensorielles de la muqueuse par un processus d'inflammation neurogène.

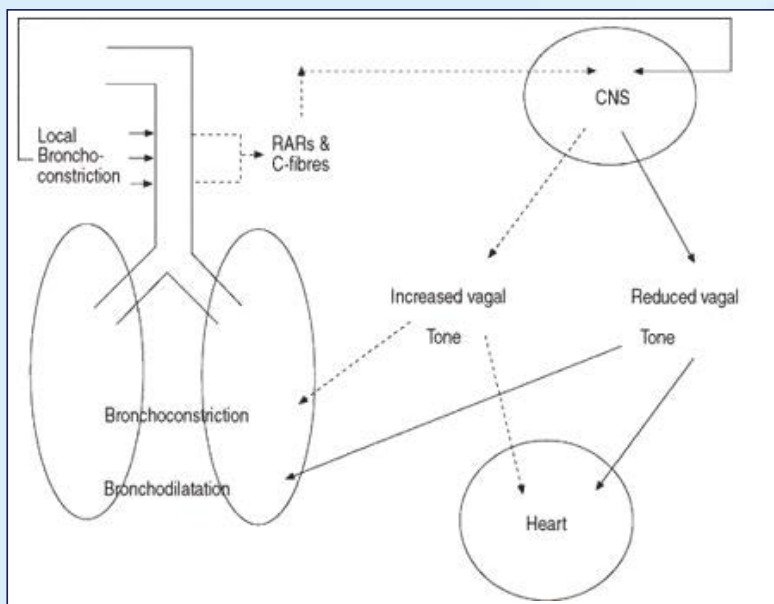


Figure 2. Voies autonomes proposées de la bronchoconstriction méditée par le SO<sub>2</sub> chez les sujets normaux et asthmatiques.

→ : voie dominante chez les sujets asthmatiques

---> : voie dominante chez les sujets normaux ; SNC : système nerveux central.

D'après W.S. Tunnicliffe, M.F. Hilton, R.M. Harrison, J.G. Ayres European Respiratory Journal 2001 17: 604-608

On note donc une disparité entre les sujets sains, pour lesquels la voie prédominante semble être celle des fibres RAR/C, avec une augmentation du tonus vagal, tandis que pour les sujets asthmatiques, le rétrécissement local des voies respiratoires est la réponse dominante.

Soyons vigilants, de nombreux médicaments contiennent cet excipient à effet notoire : certains AINS, anesthésiques locaux adrénalinés, amines vasoactives, antibiotiques, anticoagulants, corticoïdes et neuroleptiques ...

### Références bibliographiques :

S. C. Gad. Sulfites, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition) 2014 Pages 416-419

P.J. Barnes, N.C. Thomson. Chapter 32: Neural and Humoral Control of the Airways Asthma and COPD (Second Edition) 2009 Pages 381-397

H. Chabane et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques Partie 2 allergie respiratoire Revue Française d'Allergologie Volume 61, Issue 7, Novembre 2021, Pages 495-524

W.S. Tunnicliffe et al. The effect of sulphur dioxide exposure on indices of heart rate variability in normal and asthmatic adults European Respiratory Journal 2001 17: 604-608

C. Sanfiozenzo, A. Pipetb. Exacerbations of asthma—Precipitating factors: Drugs Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 1059—1070



## Acouphènes sous inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)

Une patiente âgée de 51 ans notifie la survenue d'acouphènes apparus environ 1,5 mois après le début d'un traitement par sertraline. Le bilan ORL pratiqué était non contributif. Il est décidé d'arrêter la sertraline avec un relai par fluoxétine. Il est noté une disparition des acouphènes suite à l'arrêt de la sertraline.

### Notre commentaire :

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont considérés comme une option dans le traitement des acouphènes. Une méta analyse des essais cliniques effectuée par Baldo et al. en 2006 n'a cependant pas confirmé cette efficacité des ISRS dans le traitement des acouphènes. Par ailleurs, plusieurs auteurs

rapportent paradoxalement la survenue d'acouphènes, survenant dans un délai de plusieurs semaines après l'instauration d'un ISRS et ce quelle que soit la molécule utilisée. Si l'on évoque la physiopathologie, la régulation cochléaire est sous la dépendance d'interactions complexes impliquant différents neuromédiateurs (sérotonine, glutamate et Gaba). Tang et al. ont montré sur des modèles de souris que la sérotonine entraîne une hyperexcitabilité et une hypersensibilité aux stimuli des cellules fusiformes du noyau cochléaire. Le noyau cochléaire est le premier relai sur la voie auditive ascendante, permettant l'intégration des informations concernant la source et la localisation des sons. En 2017, Les auteurs, toujours sur des modèles de souris, précisent le rôle de la sérotonine en montrant qu'elle agit sur la région dorsale du noyau cochléaire (dont le rôle est inhibiteur), en supprimant les signaux issus des afférences auditives et en activant les signaux d'origine extérieure multimodale (Fig.1). Cette activation présente des aspects positifs permettant l'intégration au niveau auditif de signaux externes (mouvements ou position de la tête, de la mâchoire, émotions...) en réponse à des événements environnementaux mais peuvent également avoir des effets négatifs tels que la survenue d'acouphènes. Il apparaît ainsi que cet effet au vu du mécanisme physiopathologique est un effet de classe.

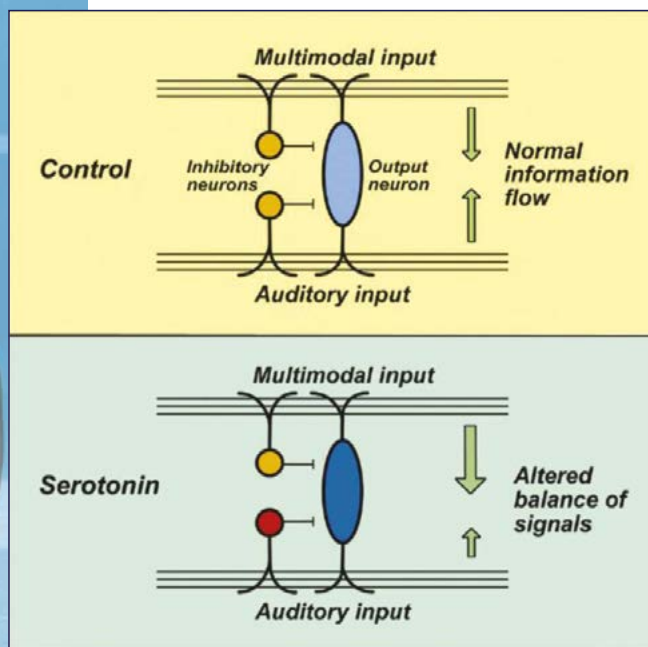


Fig.1 : Modulation sérotoninergique des voies cochléaires d'après Tang et al.

#### Références bibliographiques :

Baldo P. et al. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18 ; (4):CD003853.

Miller CW. Development of Tinnitus at a Low Dose of Sertraline: Clinical Course and Proposed Mechanisms. *Case Rep Psychiatry.* 2016; 2016:1790692.

Tang Z-Q, Trussell LO. Serotonergic regulation of excitability of principal cells of the dorsal cochlear nucleus. *J. Neurosci.* 2015; 35:4540-4551.

Tang ZQ, Trussell LO. Serotonergic Modulation of Sensory Representation in a Central Multisensory Circuit Is Pathway Specific. *Cell Rep.* 2017 Aug 22;20(8):1844-1854.







# Médicaments contenant du sodium et effets indésirables cardiovasculaires

Il est bien connu qu'une forte consommation de sodium (Na) majore le risque de maladies cardiovasculaires. Selon l'OMS, l'apport en Na ne devrait pas dépasser 2 g/j, soit 5 g de sel (NaCl), principale source de Na dans notre alimentation. La majorité des personnes consomme cependant 9 à 12 g de sel/j.

Certains médicaments ont une teneur élevée en Na. Il s'agit le plus souvent de médicaments per os, en particulier les comprimés effervescents, les poudres orales ou encore les granulés. Ces formes galéniques servent d'alternative lorsqu'un patient présente des troubles de la déglutition. Elles peuvent également avoir un délai d'action réduit par rapport à d'autres formes pharmaceutiques. Le Na y est généralement apporté sous forme de bicarbonate qui, par réaction avec des acides organiques, permet l'effervescence au contact de l'eau pour favoriser la dispersion du principe actif. Certains médicaments injectables contiennent également une quantité significative de Na, par exemple certains antibiotiques bêta-lactamines. Le Na fait alors partie du principe actif, avec lequel il forme un sel soluble dans l'eau, condition indispensable à l'administration parentérale. Lorsqu'un médicament apporte une quantité significative de Na, ce dernier est généralement indiqué comme excipient à effet notoire dans le résumé des caractéristiques du produit (Tableau I).

L'apport de Na via les médicaments, en plus de celui de l'alimentation, peut poser problème pour des patients souffrant d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale ou cardiaque. Une étude cas-témoins (2013) sur une vaste population britannique montre que le nombre d'événements cardiovasculaires est significativement plus élevé chez les patients exposés à des formulations médicamenteuses contenant du Na comparativement à ceux utilisant les mêmes médicaments formulés sans Na. Une revue de la littérature (2017) suggère que le risque serait favorisé par un apport  $\geq 1\ 500$  mg/j via ces médicaments, une exposition prolongée et la présence de comorbidités comme l'hypertension artérielle et le diabète.

En pratique, il est prudent d'éviter, chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires, la prise prolongée de médicaments à fort apport quotidien en Na. Penser en particulier aux traitements d'automédication comme le paracétamol.

Nom de marque (principe actif)	Unité thérapeutique (UT)	mg de Na par UT	Nombre d'UT/j (usuel)	g de Na/j
Dafalgan® (paracétamol)	Cp effervescent 500 mg	412	6	2,5
Efferalgan Vitamine C® (paracétamol / vitamine C)	Cp effervescent 500mg / 200mg	388	6	2,3
Aspro® (acide acétylsalicylique)	Cp effervescent 500 mg	255	6	2,0
Spifen® (ibuprofène)	Cp pelliculés 400 mg	83	3	0,2
Spedifen® (ibuprofène)	Granulés oraux 400 mg	57	3	0,2
Transipeg® (macrogol)	Poudre orale 5,9 g	288	1-2	0,3-0,6
Movicol® (macrogol)	Poudre orale	187	1-2	0,2-0,4
Clamoxyl® (amoxicilline)	Flacon injectable 500 mg	32	6	0,2
Fortum® (Ceftazidime)	Flacon injectable 1 g	52	3	0,2

Tableau I : Exemples de médicaments contenant du sodium (liste non exhaustive). Adapté de [https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/sodium\\_medicaments.pdf](https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/sodium_medicaments.pdf)

#### Références bibliographiques :

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>

Chao Zeng et al. Na-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension. Eur Heart J. 2022 May 7;43(18):1743-1755. doi: 10.1093/eurheartj/ehac059

George J et al. Association between cardiovascular events and Na-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. BMJ 2013; 347 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6954>

Perrin G et al. Cardiovascular risk associated with high Na-containing drugs: A systematic review. PLoS One. 2017 Jul 6;12(7):e0180634. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634>

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

# INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



## Rucaparib (Rubraca®) : Traitement en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique temporairement non recommandée

Un effet délétère en terme de survie globale a été constaté pour le traitement par rucaparib par rapport à une chimiothérapie de référence (bras contrôle) : 19,6 mois et 27,1 mois respectivement.

Les autorités de tutelle évaluent l'impact de cette observation sur l'utilisation du rucaparib en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope, de haut grade, avec une mutation du gène BRCA, qui ont été traitées avec 2 lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas en tolérer une autre.

Pendant cette phase d'évaluation, il est alors recommandé de ne pas initier de traitement par rucaparib en monothérapie dans l'indication thérapeutique ci-dessus.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/rucaparib-rubraca-recommandation-temporaire-de-ne-pas-initier-de-traitement-en-troisieme-ligne-therapeutique-compte-tenu-de-la-diminution-de-la-survie-globale-par-rapport-au-traitement-de-referance-analyse-intermediaire-de-letude-co-338-043-ariel4>

## Citalopram et escitalopram: rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT

Il est rappelé que ces molécules, dont les posologies maximales sont de 40 mg et 20 mg chez l'adulte respectivement :

- ⚡ Exposent au risque dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT :
- ⚡ Sont contre-indiquées en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (notamment les antiarythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, etc...) et chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT
- ⚡ Doivent être utilisées avec prudence chez les patients présentant une bradycardie, un infarctus aigu du myocarde récent et une insuffisance cardiaque non équilibrée
- ⚡ Nécessitent une correction des anomalies électrolytiques avant leur prescription (une hypokaliémie ou une hypomagnésémie qui augmentent le risque d'arythmie).

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt>

## Différer l'utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'infliximab in utero ou pendant l'allaitement

L'infliximab traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. Il est aussi présent à de faibles concentrations dans le lait maternel et dans le sérum des nourrissons allaités.

Après une exposition in utero, les nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves pouvant devenir fatales.

L'administration de vaccins vivants (tels que le vaccin BCG) n'est pas recommandée :

- ⚡ Aux nourrissons exposés in utero à l'infliximab pendant 12 mois après la naissance
- ⚡ A ceux allaités lorsque la mère est traitée par cette molécule.

S'il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson, la vaccination pourra être envisagée si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables ou si son administration a été limitée au 1er trimestre de la grossesse.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/infliximab-remicade-flixabi-inflixtra-remisima-et-zessly-differer-lutilisation-de-vaccins-vivants-chez-les-nourrissons-exposes-in-utero-ou-pendant-lallaitement>

## Trimébutine injectable : risque de toxicité cardiaque en cas de mésusage



Un cas grave d'arrêt cardiorespiratoire a été rapporté chez un patient de 66 ans ayant reçu plusieurs injections intraveineuses (IV) de trimébutine 100 mg, 3 fois par jour pour traiter un iléus faisant suite à une chirurgie pour adénocarcinome.

Cette utilisation ne fait plus partie des indications de l'AMM de la trimébutine depuis 2017, suite à une réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

Il est à rappeler que la trimébutine injectable est réservée au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible. Sa posologie est d'une injection IM ou IV d'une ampoule (50 mg/5 ml) durant la phase aiguë des troubles intestinaux.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/trimebutine-injectable-debridat-et-trimebutine-medisol-risque-de-toxicite-cardiaque-en-cas-de-mesusage>





## Irinotécan et cancer colorectal : réduction de la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1


Chez ces patients, une réduction de la dose initiale d'irinotécan est à envisager pour limiter le risque de neutropénie et de diarrhée sévère après administration, en particulier s'ils doivent recevoir une dose supérieure à 180 mg/m<sup>2</sup> ou si leur santé est particulièrement fragile.

Le niveau précis de réduction n'a pas été établi et il convient donc de tenir compte des recommandations cliniques applicables.

Les doses ultérieures d'irinotécan peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.

Le génotypage de l'UGT1A1, bien que non obligatoire, peut être réalisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie et de diarrhée sévère.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/irinotecan-cancer-colorectal-reduire-la-dose-initiale-chez-les-patients-metaboliseurs-lents-de-ugt1a1-qui-doivent-recevoir-une-dose-dirinotecan-180-mg-m2-ou-qui-ont-une-sante-particulierement-fragile-quelle-que-soit-la-dose>



## Risque d'erreur médicamenteuse pouvant entraîner un surdosage avec Xylocaïne/Adrénaline® injectables : étiquetage modifié

Afin d'éviter le risque d'erreur médicamenteuse pouvant entraîner un surdosage, le packaging (étui carton et étiquette flacon) des spécialités suivantes :

- ✦ Xylocaïne 10 mg/ml Adrénaline 0,005 mg/ml®, solution injectable
- ✦ et Xylocaïne 20 mg/ml Adrénaline 0,005 mg/ml®, solution injectable

a été modifié afin de faire apparaître distinctement et clairement la quantité et la concentration de principes actifs par flacon.

Les lots de produits comportant l'ancien étiquetage sont écoulés chez le dépositaire mais les deux étiquetages (ancien et nouveau) peuvent cependant encore coexister au sein des établissements.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xylocaine-adrenaline-injectables-nouvel-etiquetage-pour-eviter-les-erreurs-medicamenteuses>

20220414-dhpc-xylo-adre.pdf



## Echecs rencontrés lors de rachianesthésies avec Bupivacaine Mylan®

Afin de limiter les échecs de la rachianesthésie rapportés avec la Bupivacaine Mylan® 20 mg/4 mL injectable, il est important de suivre strictement les instructions d'administration fournies dans le RCP du produit et de prendre en compte les données suivantes :

- ✦ Le lieu d'injection se situe au niveau lombaire et s'effectue après identification d'un reflux de liquide céphalorachidien
- ✦ La dose administrée prend en compte l'extension souhaitée pour le bloc anesthésique en fonction de l'intervention chirurgicale prévue
- ✦ La position du patient après l'injection doit être adaptée à la diffusion souhaitée du bloc anesthésique prenant en compte le fait que la solution est hyperbare
- ✦ La grossesse facilite l'extension du bloc anesthésique mais la pratique d'une césarienne implique un bloc étendu jusqu'au niveau du quatrième métamère thoracique.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/bupivacaine-mylan-20-mg-4-ml-solution-injectable-pour-voie-intra-rachidienne-en-ampoule-echecs-rencontres-lors-de-rachianesthesies>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables  
Portail de signalement des événements sanitaires indésirables  
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

.....

### Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de  
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

#### **NICE**

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](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

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

#### **MARSEILLE**

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](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

