

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 LE POINT SUR

- » Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et risque de colite microscopique
- » Du sevrage à la surdose opioïde en passant par l'allongement du QT : rappels pharmacologiques sur la méthadone
- » Les principales erreurs médicamenteuses (EM)
- » Néphropathie aux produits de contraste iodé (PCI)



07 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Des ulcérations génitales au cours d'un traitement par dapagliflozine
- » Ototoxicité au cours d'un traitement par déféroxamine

09 INFORMATIONS DE PHARMAVOIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Milou-Daniel DRICI

Les essais prospectifs randomisés sont la base de la médecine reposant sur des preuves, et le support primordial d'une obtention d'AMM pour n'importe quel médicament développé au niveau européen ou mondial. C'est à partir des essais pivots que la supériorité (ou la non-infériorité) d'un traitement est démontrée par rapport à une référence, ainsi qu'est constituée la liste des effets indésirables du Résumé des Caractéristiques du Produit. Ils ne répondent toutefois pas toujours aux problématiques rencontrées en vie réelle par les médecins auprès de leur patientèle. En effet, les patients de ces essais sont singuliers, avec peu de traitements ou de pathologies associés, présentent des formes cliniques « pures » et bénéficient d'un suivi malgré tout limité dans le temps. L'Europe a donc décidé de se doter d'une gigantesque base de données en « vie réelle », formatée de manière identique quel qu'en soit le pays, de façon à pouvoir en extraire des éléments permettant de conclure à l'efficacité, la sécurité et l'efficience des nouveaux traitements en vie réelle à un niveau continental. Ce projet, baptisé Darwin et piloté à partir des Pays-Bas, sera pleinement efficace dès 2025 et permettra

d'observer en conditions normales d'utilisation les médicaments, leur efficacité et leur tolérance. Darwin devrait aussi favoriser l'émergence d'essais dit « émulés » (c'est-à-dire réalisés artificiellement avec des cohortes de patients déjà présentes et traitées dans cette base). Le CHU de Bordeaux est un des premiers candidats participants de ce projet. En vitesse de croisière, le Projet Darwin devrait répondre annuellement à plus de 150 questions de sécurité, d'efficacité ou d'essais cliniques, posées par l'EMA, les agences nationales, ou émanant des industriels.

C'est du moins ce que les parties prenantes (c'est-à-dire les contribuables européens) ont souhaité dans leur lettre adressée au Père Noël...

Excellentes fêtes de fin d'année à tous !

Parmacovigilance 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 :

Gwladys Becuwe, Nouha Ben-Othman,
Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici,
Elliot Ewig, Jennifer Lieto, Fanny Rocher,
Delphine Viard

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Castellan Laugier, Marie Gervoise Boyer,
Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Jacqueline Ponte Astoul,
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**





Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et risque de colite microscopique

Vous le savez, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement prescrits dans la population française et parfois sur de longues périodes, plusieurs mois voire années. Leur prescription au long cours est associée à des risques de survenue d'effets secondaires tels qu'une hypomagnésémie avec hypocalcémie dont nous vous avons déjà parlé, ou encore à un risque de fractures. Sur le plan digestif, un risque de présenter une colite microscopique a été mis en évidence depuis quelques années.

La colite microscopique peut se décliner en colite lymphocytaire ou en colite collagène. Cliniquement, le patient présente une diarrhée aqueuse non fébrile, chronique, non hémorragique et survenant principalement la nuit. Des vomissements, une sigmoïdite, des douleurs abdominales, des hypokaliémies ou encore une augmentation de la CRP peuvent également être associés. Le diagnostic combine une exploration endoscopique macroscopiquement normale et des biopsies retrouvant une infiltration inflammatoire lymphocytaire sur une très grande partie du colon, avec ou sans bande collagène.

Des facteurs de risques ou déclenchant existents, comme le tabagisme ou la prise de certains traitements dans plus de la moitié des cas : AINS, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine... et les IPP. La colite microscopique est donc un effet indésirable attendu sous IPP, de fréquence indéterminée et dont le nombre de cas rapportés est en augmentation depuis quelques années. Cet effet indésirable semble toucher préférentiellement les patients > 50 ans avec une prédominance féminine et

serait favorisé par l'existence d'une maladie immune. Les signes cliniques surviennent après plusieurs semaines à mois de traitement. Le mécanisme de survenue des colites microscopiques n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, une corrélation entre l'alcalinisation du milieu et une altération de la flore intestinale en faveur d'une colonisation par *clostridium difficile* a été suggérée. D'autres pistes impliquant l'alcalinisation du milieu ont été proposées, comme une diminution de la croissance cellulaire des colonocytes, une augmentation de la peroxydation lipidique ou une augmentation de la production de collagène.

La prise en charge consiste bien évidemment en l'arrêt du traitement responsable et du tabac. A ce titre, il est à noter qu'un score d'imputabilité médicamenteuse propre à cet effet a été proposé par Beaugerie et coll. La diarrhée est classiquement résolutive dans les quelques jours après l'arrêt du traitement et récidive rapidement en cas de reprise de ce dernier. Pour certains patients, un traitement correcteur peut être nécessaire par lopéramide ou cholestyramine, voire corticoïdes pour les cas les plus sévères.

En conclusion, la sur-prescription croissante des IPP, et particulièrement leur utilisation au long cours, expose à un surrisque d'effets indésirables dans la population, notamment de colite microscopique. Une bonne raison de plus de réévaluer un traitement prolongé par IPP.

Références bibliographiques :

Beaugerie L., Pardi D S. drug-induced microscopic colitis—proposal for a scoring system and review of the literature. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2005, vol. 22, no 4, p. 277-284.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16097993/>

Law E.H., Badowski M, Hung YT, et al. Association between proton pump inhibitors and microscopic colitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 2017, vol. 51, no 3, p. 253-263.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733667/>

Macaigne G. Colites microscopiques : recommandations européennes.

<https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/colites-microscopiques-recommandations-europeennes/>

Rivière P, Zerbib F. Les colites microscopiques. *Rev Med Interne*. 2020 Aug;41(8):523-528.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320302137>



Du sevrage à la surdose opioïde en passant par l'allongement du QT : rappels pharmacologiques sur la méthadone

Quels sont les 2 points communs entre les cas de sevrage et de surdose avec la méthadone ? La question peut sembler inappropriée devant ces 2 tableaux cliniques opposés et pourtant...

Le premier point commun est souvent la nécessité d'une prise en charge médicale, par les services d'urgences, devant le caractère brutal et aigu de la symptomatologie. Tout le monde connaît la triade évocatrice d'une surdose aux opioïdes (sommolence-sédation, bradypnée, myosis) qui doit conduire en urgence, à l'administration de la naloxone, antagoniste opioïde, dont il existe désormais une forme prête à l'emploi. La symptomatologie peut être aussi bruyante en cas de sevrage brutal et pharmacologiquement induit par un antagoniste opiacé (nalméfène, naltrexone) prescrit dans la dépendance alcoolique. La prise en charge du syndrome de sevrage aux urgences est en effet complexe tant au niveau diagnostique que thérapeutique. Les patients étant souvent en état d'agitation, instables, l'histoire de la maladie que les prises médicamenteuses exactes sont difficiles à établir à la phase aiguë.

Le deuxième point commun est l'interaction médicamenteuse qui peut sous tendre chacun de ces tableaux cliniques. Avec l'utilisation désormais de la méthadone dans la douleur (Zoryon®), n'oublions pas que la prise de naloxégol (Moventig®), utilisé dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes, n'est rien d'autre que de la naloxone pegylée, dont le passage de la barrière hématoencéphalique, peut être augmenté en cas de métastase cérébrale et donc conduire à un syndrome de sevrage et une inefficacité antalgique. Les interactions pharmacocinétiques peuvent être à l'origine de surdose opioïde comme avec la quétiapine ou le fluconazole qui augmentent les concentrations de méthadone.

Enfin, comme il est question d'interaction médicamenteuse, rappelons que l'allongement du QT induit par la méthadone est une problématique bien connue dose dépendante, et lié non pas à son action opioïde mais à son inhibition des canaux potassiques hERG. La naloxone, antagoniste opiacé, reverse les symptômes de la surdose, mais n'a aucun effet sur l'allongement du QT. Enfin avec la nouvelle indication de la méthadone dans la douleur cancéreuse, il est important de se rappeler qu'un certain nombre d'anticancéreux allongent le QT (osimertinib, vandétanib,....) et/ou peuvent également induire des diarrhées à l'origine d'hypokaliémie, favorisant la survenue d'allongement du QT.

Références bibliographiques :

Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and Fluconazole. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002 Feb;23(2):148-53.

[https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(01\)00368-2/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(01)00368-2/fulltext)

Uehlinger C, Crettol S, Chassot P, Brocard M, Koeb L, Brawand-Amey M, et al. Increased (R)-Methadone Plasma Concentrations by Quetiapine in Cytochrome P450s and ABCB1 Genotyped Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007 Jun;27(3):273-8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502774/>

Waliqny S, Zhu H, Wakelee H, Padda SK, Das M, Ramchandran K, et al. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Dec;16(12):2029-39.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418561/>

Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, et al. Incidence and Risk of QTc Interval Prolongation among Cancer Patients Treated with Vandetanib: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biondi-Zoccai G, editor. PLoS ONE*. 2012 Feb 17;7(2):e30353.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363427/>





Les principales erreurs médicamenteuses (EM)

Nous avons déjà écrit plusieurs articles sur les erreurs médicamenteuses. La plupart des EM rapportées ne sont pas associées à la survenue d'effets indésirables. Cependant, il est nécessaire de les prévenir afin d'éviter un échec thérapeutique ou la survenue d'effets pouvant être graves. Leur prévention concerne toutes les personnes impliquées au cours du soin, les professionnels de santé mais également les patients ou leur famille.

En cette période de fin d'année, nous souhaitons partager avec vous quelques situations d'erreurs médicamenteuses rapportées en 2022, fréquentes ou particulièrement sévères et évitables.

Situation	Risque	Prévention	Nb de cas reçus au CRPV en 2022
Confusion huile essentielle (HE) et vitamine D : erreur de flacon et ingestion d'HE chez l'enfant	Risque de troubles digestifs, de trouble de la conscience et de convulsions	Séparer les médicaments administrés aux enfants des produits utilisés chez l'adulte	15
Utilisation d'une mauvaise pipette de prélèvement : pour les formulations pédiatriques (sirops en flacon)	Erreur de posologie par rapport à la dose prescrite car graduation différente (Inefficacité ou surdosage)	Expliquer que chaque pipette de dosage doit strictement être utilisée avec le produit concerné	12
Surdosage en paracétamol	Hépatotoxicité (cliniquement peut être associé à des vomissements, des selles grasses, des douleurs abdominales, une perte d'appétit, un ictère)	Réévaluer les prescriptions mensuelles contenant systématiquement du paracétamol, discuter avec le patient de la nécessité d'utiliser du paracétamol Investiguer sur les raisons de la prise en cas d'automédication et rappeler les doses recommandées	10
Ingestion d'ovule vaginal destiné à la voie vaginale	Echec thérapeutique	Préciser sur l'ordonnance la voie vaginale et informer oralement au moment de la prescription et de la dispensation	8
Erreur de reconstitution de l'amoxicilline : pas de dilution dans l'eau	Inconfort chez l'enfant pouvant mener à une mauvaise observance	Informé le patient lors de la prescription et de la délivrance Demander conseil au pharmacien si l'information n'est pas compréhensible	7
Ingestion de gélule pour inhalation : devant être insérée dans un dispositif d'inhalation spécifique	Survenue d'effets indésirables type tachycardie, agitation, sécheresse buccale, douleur abdominale, nausée et vomissement Inefficacité du traitement	Parler d'inhalation plutôt que de prise, faire une démonstration de l'utilisation du dispositif	4
Mauvaise fréquence d'administration du méthotrexate : prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire	Surdosage avec possibles conséquences hématologiques et gastro-intestinales	Situation faisant partie des « Never Event » (liste d'événements évitables qui ne devraient jamais arriver) Rappeler au patient la fréquence de prise au moment de la prescription et de la dispensation Document d'information disponible pour les patients et les professionnels de santé	4

Références bibliographiques :

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/63728/0/NewsDetails.aspx>

<https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/ingestion-accidentelle-de-capsules-de-tiotropium>

<https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/la-g%C3%A9lule-nest-pas-r%C3%A9serv%C3%A9e-%C3%A0-la-voie-orale>





Néphropathie aux produits de contraste iodé (PCI)

Les néphropathies secondaires à l'injection de PCI ou de produits de contraste à base de gadolinium seraient la 3^{ème} cause d'hospitalisation pour insuffisance rénale acquise (IRA).

L'incidence varie de 0 à 25% selon les études. Cette variabilité est liée au type de PCI, au volume injecté, à la voie d'administration (intra-artérielle à haut risque versus voie intraveineuse) et aux comorbidités du patient : âge, insuffisance rénale chronique, diabète.

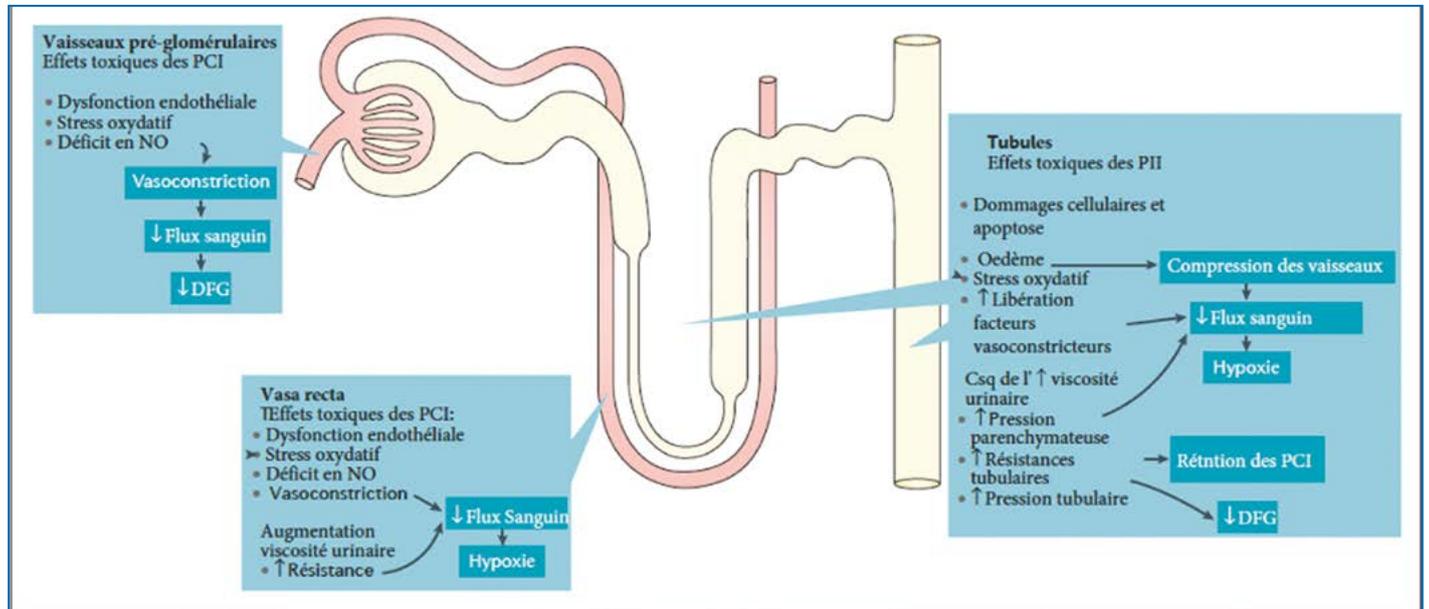
Les PCI sont constitués de 3 atomes d'iode fixés sur un ou deux cycles benzéniques. On les distingue en fonction de leur osmolalité :

PCI de basse osmolalité	iopromide (Ultravist®), iopamirol (Iopamiron®), ioversol (Optiray®), iobitridol (Xenetix®), iohexol (Omnipaque®), iodixanol (Visipaque®), ioméprol (Ioméron®), acide ioxaglique (Hexabrix®).
PCI de haute osmolalité	amidotriazoate de sodium (Gastrografine®), acide diatrizoïque (Radioselectan®), acide ioxitalamique (Telebrix®).

Les PCI sont éliminés par filtration glomérulaire. Ils ont une toxicité membranaire vis-à-vis des cellules épithéliales et endothéliales. Une dysfonction endothéliale ainsi que la libération de substances vasoactives par les cellules épithéliales favorisent une vasoconstriction pré-glomérulaire responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). La médullaire externe est une zone particulièrement à risque de nécrose tubulaire car très active et peu vascularisée par les vasa recta.

Mécanismes supposés de néphrotoxicité des PCI

(D'après : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455122003927?via%3Dihub>)



Les PCI non ioniques de basse osmolalité apparus dans les années 90 sont considérés comme moins toxiques sur le plan rénal comparativement aux PCI classiques de haute osmolalité. Ainsi, plusieurs publications ne confirment pas l'association entre incidence plus élevée d'IRA, du nombre de dialyse ou de la mortalité et administration de PCI intraveineux. La littérature récente montre par ailleurs que le risque d'IRA est moindre chez des patients sans défaillance aiguë et après injection de PCI de basse osmolalité.

En pratique, les recommandations actuelles concernant l'administration de PCI et un risque rénal sont les suivantes :

Disposer d'un dosage de la créatinine plasmatique récent, de moins de 3 mois en l'absence d'évènement intercurrent.

Chez les patients avec une IR sévère, envisager une méthode d'exploration d'imagerie alternative (échographie, IRM) si possible. En cas de nécessité absolue d'administration de PCI, hydrater avec NaCl ou bicarbonate de sodium entre les 24 heures précédant et 24 heures suivant l'injection. S'assurer de l'absence de prise de médicaments néphrotoxiques 7 jours avant.

Chez les patients présentant un DFG < 30ml/min, un délai de 72 heures entre 2 injections de PCI est recommandé. Pour les patients avec un DFG > 30ml/min, le délai est de 4 heures.

Chez les patients traités par les dérivés de la metformine, le traitement doit être interrompu pendant 48 heures après l'injection de PCI, puis réintroduit après contrôle de la fonction rénale.

Références bibliographiques :

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-635/nephropathie-aux-produits-de-contraste-iodes-mythe-ou-realite>

https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/Fiche%20de%20recommandation%20pour%20la%20pratique%20clinique_rein%20et%20produit%20de%20contraste.pdf

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455122003927?via%3Dihub>



Des ulcérations génitales au cours d'un traitement par dapagliflozine

Un patient âgé de 74 ans est suivi pour un diabète de type 2, pour lequel un traitement par dapagliflozine, 10 mg par jour, est initié en mai 2022. Neuf jours après l'initiation du traitement, il consulte pour l'apparition d'ulcérations et fissures hyperalgiques sur le prépuce. L'examen clinique ne retrouve pas d'étiologie particulière. Il est décidé d'arrêter la dapagliflozine et d'instaurer un traitement local par une crème cicatrisante. L'évolution sera progressivement favorable. Trois mois plus tard, il est décidé d'une réintroduction de la dapagliflozine qui s'accompagne d'une récurrence des lésions cutanées dans les jours suivant la réintroduction. Après arrêt définitif, le patient n'a pas récidivé à ce jour.

Un second cas nous a été rapporté chez un patient de 73 ans, traité également par dapagliflozine à posologie de 10 mg par jour pour une insuffisance cardiaque. Là encore, le patient présente des ulcérations du prépuce quinze jours après le début du traitement. La dapagliflozine est arrêtée, un traitement symptomatique par acide hyaluronique en crème puis par de l'eau oxygénée est effectué, avec évolution favorable. La dapagliflozine n'a pas été réintroduite.

Notre commentaire :

La dapagliflozine est un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (encore appelé SGLT2). Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 mais également dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou encore dans le traitement de la maladie rénale chronique. Dans notre numéro de juin 2022, nous vous avons alerté sur le risque d'acidocétose euglycémique. Un autre risque bien identifié est celui d'infections de la sphère urogénitale, pouvant aller jusqu'à une fasciite nécrosante du périnée (ou gangrène de Fournier), nécessitant un arrêt immédiat du traitement et une prise en charge. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature et dans les

bases de données de pharmacovigilance. Leur incidence serait relativement rare, avec un délai de survenue décrit de plusieurs mois (9 en moyenne). Les facteurs de risques identifiés sont variés et incluent notamment le diabète, une obésité, un état immunodéprimé, un alcoolisme chronique ou encore une affection hépatique ou rénale. Ces effets surviendraient essentiellement chez le patient diabétique et le mécanisme à la base de ces infections n'est pas connu. Une excrétion accrue de glucose dans les urines, favorisée par ces traitements, pourrait être un terrain propice à un retard de cicatrisation en cas de lésion ou à une infection.

Dans les 2 cas qui nous sont rapportés, il ne semble pas y avoir eu d'infection associée à l'atteinte cutanée. Par ailleurs, un des deux patients n'était pas diabétique. Nous ne retrouvons pas de cas similaire de lésion génitale sans infection rapporté dans la littérature ; une interrogation de la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze®) retrouve 7 cas, dont un cas français. Il s'agit donc d'un effet potentiellement non identifié à ce jour, peut-être une étape antérieure à la survenue de ces infections génito urinaires. Nous attirons votre attention sur vos patients sous inhibiteurs de SGLT2 et vous engageons à nous déclarer tout effet indésirable similaire.

Références bibliographiques :

<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>

Mishra R, Elshimy G, Kannan L, Raj R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated severe epididymo-orchitis. *BMJ Case Rep.* 2022 Jul 11;15(7):e250942.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817490/>

Mounsey SJ, Teo YX, Calonje JE, Lewis FM. Gliflozin (SGLT2 inhibitor) induced vulvitis *Int J Dermatol.* 2022 Oct 17. Online ahead of print

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36250299/>





Ototoxicité au cours d'un traitement par déféroxamine

Un patient de 39 ans atteint de bêta-thalassémie majeure est traité depuis plus de 6 ans (2016) par déféroxamine pour une hémochromatose secondaire consécutive aux transfusions sanguines répétées. Il reçoit 2,5 g par jour, 6 jours sur 7. Dans ses antécédents, on note une surdité de transmission de l'oreille gauche connue depuis 2013 avec une tympanométrie normale. En août 2022, l'audiogramme annuel révèle une perte auditive neurosensorielle de l'oreille droite et une surdité mixte à gauche.

Notre commentaire :

La déféroxamine est un chélateur de fer utilisé depuis les années 60. Dès les années 80, sont observées des complications au cours de ce traitement de type atteintes auditives neurosensorielles.

Ces pertes auditives neurosensorielles se rencontrent également lors d'anémies par carence martiale. Plusieurs mécanismes sont évoqués : cette carence est à l'origine d'une baisse de la capacité de transport d'O₂ au niveau de la cochlée qui est sensible aux ischémies. De plus, le fer joue un rôle dans la mégacaryopoïèse et on peut observer des thrombocytoses réactionnelles lors de ces anémies. Enfin, le déficit en fer impacte la production de myéline et par conséquent la vitesse de conduction nerveuse.

La déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine. La chélation peut se produire aussi à partir du fer lié à la ferritine ou à l'hémossidérine. En revanche, le fer de l'hémoglobine et des cytochromes est inaccessible à la déféroxamine.

La chélation du fer par la déféroxamine peut conduire à une baisse de la ferritinémie. Ainsi, on peut supposer que les mécanismes évoqués ci-dessus peuvent conduire

à l'ototoxicité neurosensorielle retrouvée. D'autres hypothèses sont évoquées comme une ototoxicité directe par la chélation d'autres oligo-éléments dans la cochlée, inhibant ainsi d'importantes métalloenzymes telles que la tyrosinase ou la lipoxygénase.

Cette ototoxicité serait dose-dépendante, temps-dépendante et liée à la ferritinémie. Afin de limiter cette ototoxicité et prévenir de possibles séquelles, il est recommandé de respecter un index thérapeutique (IT = la dose moyenne journalière (mg/kg)/taux de ferritine sérique (µg/L)) inférieur à 0,025. On retrouve, dans les précautions d'emploi, la nécessité d'un suivi audiométrique régulier. Il est généralement observé une inversion du déficit auditif à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, il est constaté uniquement une amélioration du trouble avec nécessité de mettre en place une aide auditive. Une stabilisation du trouble semble constatée grâce au respect d'un IT < 0,025 à la réintroduction.

Références bibliographiques :

Simon, P. Ang, K.S., Meyrier, A., Allain, P. & Mauras, Y. (1983) Desferrioxamine, ocular toxicity and trace metals. *Lancet*. 1983 Aug 27;2(8348):512-3. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90537-8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6136665/>

Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989 Nov;73(3):403-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb07761.x.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2605127/>

Schieffer K.M., Chuang C.H., Connor J., Pawelczyk J.A., Sekhar D.L. Association of Iron Deficiency Anemia with Hearing Loss in US Adults. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr 1;143(4):350-354. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3631.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28033450/>

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base d'hydroxyéthylamidon (HEA)

À compter du 3 octobre 2022, les médicaments à base d'HEA ne peuvent plus être utilisés en France. Ces médicaments étaient indiqués pour le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls était jugée insuffisante.

Les spécialités concernées sont Restorvol® 6 % et Isovol® 6 %, Voluven® et Volulyte®, solutions pour perfusion.

Leur utilisation avait été restreinte en raison d'un risque accru d'atteinte rénale et de décès dans certaines populations de patients (les patients insuffisants rénaux, les patients en réanimation, etc.).

De nombreuses mesures ont été mises en place mais les prescriptions d'HEA continuaient de ne pas respecter les contre-indications et les précautions d'emploi, conduisant à la suspension des AMM.

<https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-amm-des-medicaments-a-base-dhydroxyethylamidon>

Spécialités à base de pholcodine : rappel de tous les lots suite à la suspension de l'AMM

Actualisation de notre information communiquée sur le précédent bulletin de pharmacovigilance (septembre 2022) concernant ces spécialités :

La décision a été prise par les autorités de tutelle de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités à base de pholcodine suivantes, en raison d'un rapport bénéfice / risque considéré comme défavorable :

- 🔑 Dimetane® sans sucre 133 mg/100 ml, sirop
- 🔑 Pholcodine Biogaran® 6,55 mg/5 mL, sirop
- 🔑 Biocalyptol® 6,55 mg/5ml, sans sucre, sirop édulcoré flacon de 200 ml
- 🔑 Biocalyptol® sirop

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-pholcodine-laboratoires-biocodex-biogaran-et-zambon-france>

Troubles de la vision avec risque de perte de vision sévère chez les patients pédiatriques sous crizotinib (Xalkori®)

Les troubles de la vision, risque connu du crizotinib, ont été rapportés chez 61 % des patients pédiatriques ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif systémique ou ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK-positif traités par crizotinib dans le cadre d'essais cliniques.

Un examen ophtalmologique initial doit être réalisé avant l'instauration du traitement par crizotinib puis des examens de suivi doivent ensuite être réalisés régulièrement. Idem en cas d'apparition de nouveaux symptômes visuels.

Une réduction posologique doit être envisagée en cas de troubles oculaires de grade 2 et le traitement par crizotinib doit être arrêté définitivement pour les grades 3 ou 4 en l'absence d'autre cause identifiée.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xalkori-crizotinib-troubles-de-la-vision-incluant-un-risque-de-perte-de-vision-severe-et-necessite-de-surveillance-des-patients-pediatriques>

Imbruvica® (ibrutinib) : risque accru d'événements cardiaques graves

L'ibrutinib augmente le risque d'arythmie cardiaque et d'insuffisance cardiaque grave et fatale. Ainsi, de nouvelles mesures de réduction des risques ont été prises.

L'évaluation clinique des antécédents cardiaques du patient doit être faite avant instauration du traitement :

- 🔑 Pour les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiaques (comme les personnes âgées), le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant d'introduire ibrutinib.
- 🔑 Le traitement doit s'accompagner d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction cardiaque.
- 🔑 L'ibrutinib doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2 ou d'une arythmie cardiaque de grade 3. Il peut ensuite être réinstauré une fois la dose modifiée.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/imbruvica-ibrutinib-nouvelles-mesures-de-reduction-des-risques-incluant-des-recommandations-de-modifications-de-dose-en-raison-du-risque-accru-devenements-cardiaques-graves>



Acétate de chlormadinone et acétate de noméggestrol : mesures pour réduire le risque de méningiome

Les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de noméggestrol sont indiqués uniquement lorsque les autres traitements sont inadaptés. Le risque de développer un méningiome augmente avec la dose et la durée d'utilisation du traitement. Celui-ci doit être limité à la dose minimale efficace et à la durée la plus courte possible.

- 🔑 Ces traitements, y compris ceux en association à un estrogène et à faibles doses, sont contre-indiqués chez les patientes présentant un méningiome ou un antécédent de méningiome.
- 🔑 Les patientes traitées par l'un de ces médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes.
- 🔑 Si un méningiome est diagnostiqué chez ces patientes, le traitement doit être arrêté définitivement et contre-indiqué.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acetate-de-chlormadinone-et-acetate-de-nomegestrol-mesures-pour-reduire-le-risque-de-meningiome>

Klipal Codéine® devient Klipal® avec changement d'excipients : attention aux erreurs médicamenteuses !

Afin d'éviter tout risque de surdosage en prenant de façon concomitante les deux spécialités qui contiennent toutes les deux du paracétamol et de la codéine, il faut informer les patients du :

- 🔑 Changement de dénomination.
- 🔑 Changement d'excipients : suppression d'un excipient à effet notoire (métabisulfite de sodium) et de deux autres excipients (carmellose calcique et gélatine officinale), ajout de deux excipients sans effet notoire (croscarmellose sodique et povidone).

Les indications, posologies et modalités de prise de la nouvelle formule sont les mêmes que pour l'ancienne formule, ainsi que le dosage de la codéine.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/klipal-codeine-paracetamol-codeine-devient-klipal-paracetamol-codeine-et-change-dexcipients-attention-aux-erreurs-medicamenteuses>

Cyclophosphamide Reddy Pharma® : Contre-indication chez les enfants et les adolescents en raison de la teneur en alcool

Les spécialités Cyclophosphamide Reddy Pharma® (500mg/1mL, 1000mg/2mL et 2000mg/4mL), solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion (cyclophosphamide) sont indiquées chez l'adulte uniquement.

Ces spécialités sont des solutions alcooliques (éthanolique) de cyclophosphamide. En raison de la teneur en alcool, elles sont contre-indiquées chez les enfants et les adolescents (c'est-à-dire les moins de 18 ans). Des alternatives sans alcool existent pour la population pédiatrique.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/cyclophosphamide-reddy-pharma-500mg-1ml-1000mg-2ml-et-2000mg-4ml-solutions-a-diluer-pour-solution-injectable-pour-perfusion-cyclophosphamide-contre-indication-chez-les-enfants-et-les-adolescents-en-raison-de-la-teneur-en-alcool>

Médicament Lytos® et complément alimentaire Lithos® : rappel des recommandations pour éviter une confusion entre les deux produits

Pour éviter une confusion entre le médicament Lytos® (clodronate de sodium tétrahydraté) et le complément alimentaire Lithos® (citrate de potassium et de magnésium), du fait de la prononciation identique de ces deux produits, leur orthographe très proche et la posologie similaire (2 comprimés par jour), il est rappelé :

- 🔑 Que tous les médicaments doivent être prescrits en Dénomination Commune Internationale (DCI).
- 🔑 Que pour tous les compléments alimentaires, il faut préciser le statut « complément alimentaire », les séparer des médicaments et ajouter la mention « à titre de conseil ».

Le médicament Lytos® changera son étiquetage secondaire en 2023.

<https://ansm.sante.fr/actualites/medicament-lytos-et-complement-alimentaire-lithos-rappel-des-recommandations-pour-eviter-une-confusion-entre-les-deux-produits>



.....

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

🌐 <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



Prochaine parution le 21 mars 2023...

