

P 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

- » Actée à grappes : un rhizome hépatotoxique ?
- » Fractures vertébrales multiples à l'arrêt de dénosumab (Prolia®) : à propos de 4 cas

04 VOS QUESTIONS AU CRPV

- » Anticholinergiques et syndromes du bas appareil urinaire : à propos d'un cas
- » Chirurgie dentaire : ne pas arrêter systématiquement le traitement anticoagulant

07 LE POINT SUR

- » Interactions : pas toujours aussi-tôt-chromes
- » Erreur avec Emlapatch® (lidocaïne / prilocaïne)

09 Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



ÉDITO

Pr. Milou Daniel Drici



Et automne se distingue par une activité « intense » dans le domaine du médicament et pas toujours sous de bons augures... Le lien objectivé par l'Université de Rennes entre la force de vente de l'industrie pharmaceutique et les prescriptions médicamenteuses, qui est en fait un cas d'école connu de longue date et le nerf de la guerre de l'industrie pharmaceutique, le déremboursement de spécialités pharmaceutiques dont le service médical rendu est aléatoire, voire inexistant, les divergences et les incompréhensions de plus en plus fréquentes basées sur la prescription médicamenteuse qui émergent entre la patientèle et le corps médical, les procès en cours impliquant les médicaments, tout cela nous incite à rappeler quelques notions de base concernant les médicaments.

Les médicaments développés, produits, et vendus par l'industrie pharmaceutique le sont dans le cadre d'un objectif unique : être rentable ! D'où la prééminence de la force de vente dont la partie

qui nous est la plus familière est représentée par les visiteurs médicaux. Dans ce circuit, le prescripteur doit rester en alerte et utiliser les spécialités pharmaceutiques à bon escient, en fonction d'une indication donnée et d'un bénéfice/risque établi pour son patient ! Il est utile de rappeler qu'une indication n'est absolument pas une obligation de prescrire, et que le fait de prescrire en dehors des indications doit être exceptionnel et réalisé avec une grande prudence car cela engage la responsabilité pénale du prescripteur. Le procès « Médiator® » est là pour nous le rappeler.

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, Nadège Parassol-Girard, Fanny Rocher, Séréna Romani, Delphine Viard, Samir Yamani.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot, 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

// ERRATUM //

Une erreur s'est glissée dans la rédaction du bulletin trimestriel de Pharmacovigilance N°31 d'Automne 2019 (<https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2019/09/pharmacovigilance-31.pdf>). Il fallait lire dans le titre relatif au déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD): « traitement par fluoropyrimidines..... ».

Merci à l'Association francophone de défense des victimes du 5-FU et analogues présentant un déficit en DPD, et fidèle lecteur du Bulletin de Pharmacovigilance.

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



1

2019 N°32



Actée à grappes : un rhizome hépatotoxique ?

Une patiente de 50 ans prend le complément alimentaire Taïdo Menoa® à base d'extrait de rhizome de cimicifuga (actée à grappes, *Cimicifuga ou Actaea racemosa*), prescrit par son gynécologue depuis un an pour des troubles de la ménopause.

En juillet, pendant la canicule, la patiente présente lors d'une randonnée un malaise avec chute conduisant à une hospitalisation. A l'admission, la patiente est fébrile et présente des troubles de la conscience (score de Glasgow 6). Le bilan biologique met en évidence une cytolyse hépatique (ALAT 3N) associée à une insuffisance hépatocellulaire aigue (TP 57%, facteur V 42%). Un traitement par N-AcétylCystéine est instauré. Une ponction biopsie hépatique réalisée à J1, montre une nécrose de coagulation péricentrolobulaire compatible avec une origine toxique. L'atteinte s'aggrave jusqu'à J2 avec une augmentation des ALAT à 200N et un TP à 20%. L'évolution est favorable à partir de J3, avec régression de la cytolysé hépatique à 10N et normalisation du TP en 2 semaines.

Notre commentaire :

Plusieurs cas d'hépatotoxicité suite à la consommation d'actée à grappes sont rapportés dans la littérature. L'ANSM a par ailleurs publié une alerte à ce sujet suite à plusieurs cas pour lesquels la responsabilité de la plante est suspectée. En cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique, l'arrêt immédiat du traitement est recommandé. Un mécanisme auto-immun est suggéré devant une toxicité lésionnelle à type d'hépatite auto-immune observée. Une récupération rapide à l'arrêt du traitement est possible si une proportion suffisamment importante du parenchyme reste intacte, d'où l'importance d'un arrêt précoce en cas d'une symptomatologie faisant suspecter des troubles hépatiques.

Les thérapies « naturelles », dont la phytothérapie, jouissent d'une forte popularité auprès des

patients, mais aussi des professionnels de santé, de par leur innocuité supposée. Comme nous vous le rappelons régulièrement, les plantes peuvent également présenter une toxicité, parfois importante. En cas de doute sur la toxicité ou les interactions d'un médicament de phytothérapie, n'hésitez pas à contacter votre centre de pharmacovigilance. Différents outils dédiés existent, dont la base HEDRINE® recensant les études cliniques et les cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques (accessible via Thériaque®).



Références bibliographiques :

Médicaments et produits à base de plante : Actée à grappes (*Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*) et atteintes hépatiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communique-Points-presse/Medicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques>

Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J, French SW. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): Histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. *Experimental and Molecular Pathology*. 1 juin 2014;96(3):279-83.



Fractures vertébrales multiples à l'arrêt de dénosumab (Prolia®) : à propos de 4 cas !

Depuis le début de l'année les cas de 4 patientes ayant présenté des fractures vertébrales multiples à l'arrêt du dénosumab (Prolia®) ont été rapportés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Marseille.

Une patiente de 64 ans est traitée pour une ostéoporose par bisphosphonates puis dénosumab tous les 6 mois à compter de septembre 2014. L'injection de février 2017 n'est pas réalisée et le traitement est repris sur une base semestrielle à compter d'août 2017. Des fractures vertébrales surviennent 6 mois après cette interruption, en février 2018 (D12), en mai 2018 (D6 et D9 puis D10 et D11). Quatre de ces fractures nécessitent une cimentoplastie. Il est décidé de poursuivre le traitement à partir de février 2019.

Une patiente de 53 ans (IMC à 16) est traitée pour une ostéoporose familiale par dénosumab de fin 2016 à janvier 2018. L'injection de juillet 2018 n'est pas réalisée. Une IRM réalisée en août 2018, met en évidence 4 fractures vertébrales nécessitant une cimentoplastie et 3 nouvelles fractures surviennent en septembre 2018.

Une patiente de 71 ans est traitée par dénosumab de février 2014 à octobre 2017. Lors d'une hospitalisation en novembre 2018 sont mise en évidence d'anciennes fractures en T10, T11, T12, L1, L5, et des fractures plus récentes en L3-L4, entraînant des cruralgies importantes.

Une patiente de 62 ans est traitée pour une ostéoporose par bisphosphonates durant deux ans puis par dénosumab de mai 2016 à mai 2017. La 4^{ème} injection n'est pas réalisée en novembre 2017 en raison d'une amélioration observée lors de la mesure de la densitométrie osseuse. Mise en évidence, 7 mois après la dernière injection, de tassements des plateaux supérieurs de D11 D12 et L2. Du fait d'un retard de consolidation, une cimentoplastie est réalisée.

Notre commentaire :

Le dénosumab est un anticorps monoclonal inhibiteur spécifique du ligand RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B). Il est indiqué dans l'ostéoporose (Prolia®) et dans la prévention des complications osseuses chez les patients présentant un cancer métastatique (Xgeva®). Plusieurs cas de fractures multiples après arrêt de Prolia® ont été rapportés depuis sa commercialisation. Le mécanisme n'est pas connu mais un effet rebond de la résorption osseuse avec diminution de la densité minérale osseuse pourrait être un facteur explicatif de ces fractures. Le dénosumab fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance évaluant ce risque (prise en compte à partir d'au moins deux fractures vertébrales dans les 180 jours (6 mois) après la dernière prise de Prolia® ou dans les 30 jours après la dernière prise de Xgeva®).

La Société Française de Rhumatologie recommande, compte tenu de la perte osseuse et du risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du dénosumab, de mettre en place un traitement par bisphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.

Références bibliographiques :

Cummings et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 33, No. 2, February 2018, pp 190-198

K. Briot et al. *Revue du rhumatisme* 85 (2018) 428-440

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f5f70db94018913ee07cb2f1686003.pdf
Suivi national denosumab





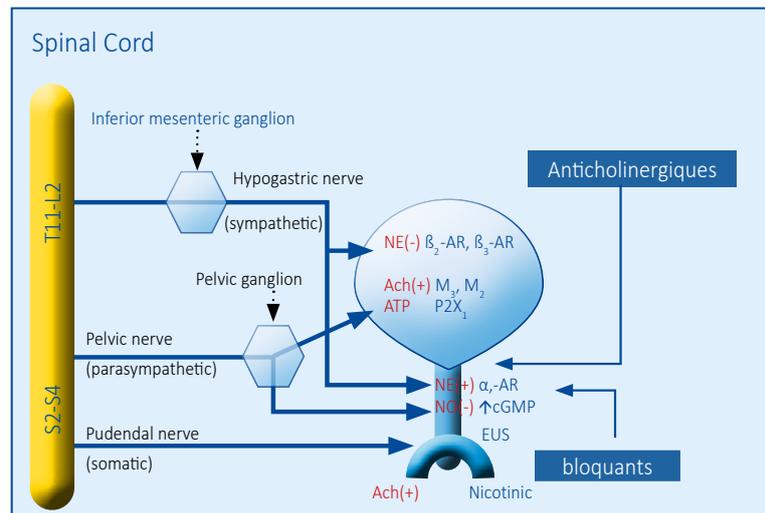
Anticholinergiques et syndromes du bas appareil urinaire : à propos d'un cas

Un patient de 88 ans ayant un antécédent d'infarctus du myocarde est suivi pour un adénocarcinome prostatique traité par hormonothérapie.

Devant l'apparition de signes fonctionnels urinaires à type d'impériosités mictionnelles et d'incontinence, son médecin traitant introduit du chlorure de trospium (Ceris®). A la suite de l'introduction de Ceris®, le patient présente une anurie, motivant son hospitalisation. Le bilan pratiqué à l'entrée retrouve une créatininémie à 190 µmol/L (créatininémie habituelle à 100 µmol/L) et une hyperkaliémie à 4,62 mmol/L. Un sondage vésical ramène 1800 cc d'urines claires en 24h. L'examen cyto bactériologique urinaire est normal avec absence de germes. Devant un échec de désondage il est décidé de laisser la sonde urinaire en place pendant un mois avec un traitement associé par alpha-bloquant. La fonction rénale se normalise avec une créatininémie à la sortie à 82 µmol/L.

Notre commentaire :

En cas de cancer ou d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), les syndromes du bas appareil urinaires (SBAU) peuvent associer des symptômes de type obstructif (retard au démarrage, dysurie, jet faible, gouttes retardataires) et des symptômes irritatifs (pollakiurie, urgenterie, impériosité, incontinence), ces derniers ayant l'impact le plus important dans la dégradation de la qualité de vie des patients. Les principaux traitements médicamenteux utilisés dans le cadre des SBAU outre les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont les alpha-bloquants (tétrazosine, alfuzosine, doxazosine et tamsulosine) et les anticholinergiques (chlorure de trospium...). Schématiquement les alpha-bloquants agissent par la relaxation des fibres musculaires lisses situées au niveau de l'urètre, les anticholinergiques inhibent, pour leur part, la stimulation des récepteurs muscariniques dans le détrusor. L'indication des anticholinergiques telle qu'elle est définie dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) se limite au traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie, et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Ainsi si plusieurs études randomisées ont confirmé que l'association d'un alpha-bloquant et d'un anticholinergique permettait d'améliorer les SBAU en rapport avec une HBP, sans augmentation du risque de rétention urinaire, les situations à risque de rétention justifient une attention particulière. Sur ce point, les recommandations de la Société Française d'Urologie précisent que l'association d'un anticholinergique et d'un alpha-bloquant peut être proposée à des patients déjà traités par alpha-bloquants ayant des SBAU de la phase de remplissage persistants. Le risque de rétention urinaire induite par les anticholinergiques est faible mais il reste déconseillé de les prescrire en cas de dysurie franche (débit maximum inférieur à 10mL/s) ou de résidu post-mictionnel significatif (>200mL).



D'après Control of Urinary Drainage and Voiding Warren G. Hill CJASN March 2015, 10 (3) 480-492

Références bibliographiques :

- Gallegos PJ, Frazee LA. Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy*. 2008 Mar;28(3):356-65.
- Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : Recommandations du CTMH et de l'AFU en date du 06/01/2011.
- <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/bilan-initial-suivi-et-traitement-des-troubles-mictionnels-en-rapport-avec>



Chirurgie dentaire : ne pas arrêter systématiquement le traitement anticoagulant

Une patiente de 79 ans aux antécédents de syndrome dépressif sous miansérine et d'ACFA pour laquelle elle bénéficie d'un traitement par rivaroxaban (Xarelto®) doit bénéficier de soins dentaires peu invasifs. Il lui est demandé de suspendre son traitement par anticoagulant avant les soins.



IRM cérébrale de la patiente :
AVC sylvien profond gauche

Quatre jours après les soins et l'arrêt du Xarelto®, la patiente consulte en urgence devant l'apparition brutale de troubles neurologiques sévères avec aphasie, hémiplégie droite proportionnelle, hémianopsie latérale homonyme droite. La TDM cérébrale et l'IRM cérébrale réalisées mettent en évidence un AVC sylvien profond gauche constitué pour lequel l'indication de thrombolyse n'est pas retenue. L'état de conscience de la patiente se dégrade progressivement au cours de son hospitalisation. Le traitement par Xarelto® n'est pas repris, la patiente bénéficie d'une prise en charge palliative et décède dans le mois suivant.

Notre commentaire :

L'arrêt ou la poursuite des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) lors d'un geste chirurgical dentaire doivent être décidés en évaluant précisément le rapport bénéfice/risque pour le patient. Il existe peu de données dans la littérature évaluant le risque hémorragique en cas d'extraction dentaire chez un patient sous AOD.

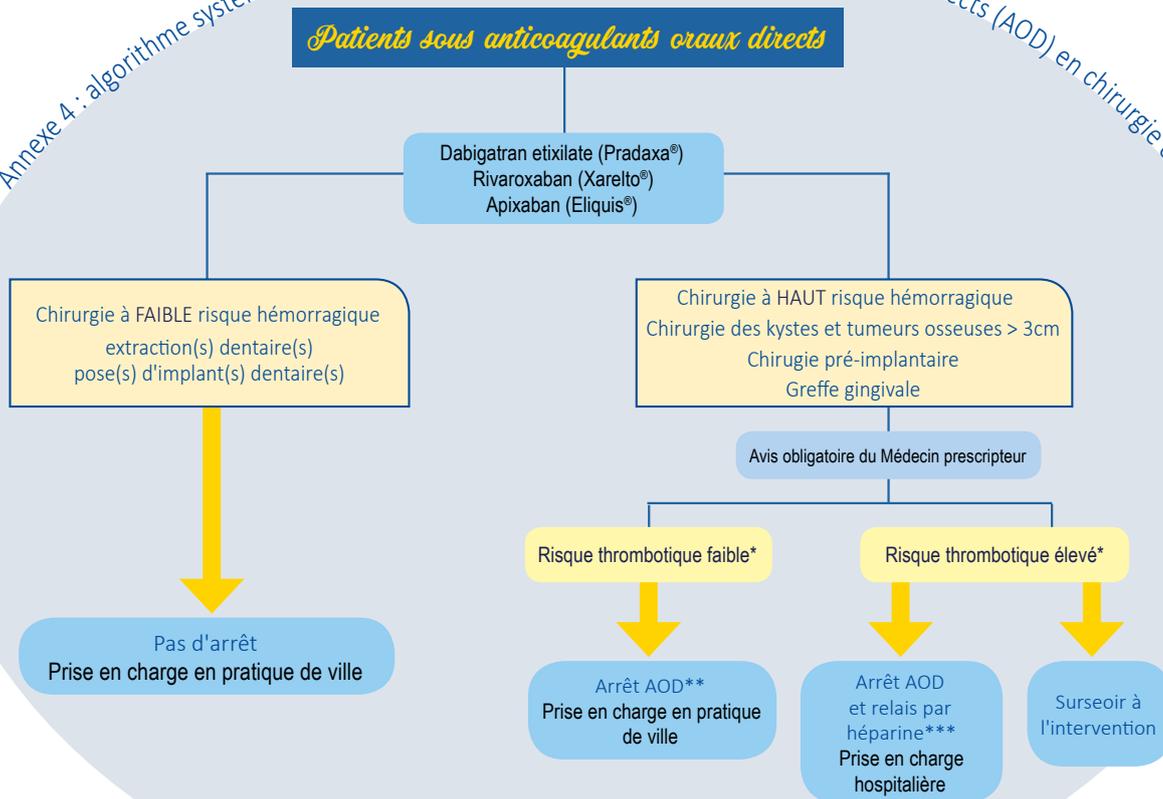
La Société Française de Chirurgie Orale, en collaboration avec la Société Française de Cardiologie et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire ont élaboré des recommandations en 2015 pour la gestion périopératoire des patients traités par AOD en chirurgie orale :

- En cas de chirurgie à risque hémorragique faible, il est recommandé de poursuivre les AOD, en programmant l'intervention loin de la dernière prise médicamenteuse, idéalement juste avant la prise suivante qui correspond à un état de concentration résiduelle pour le patient ;
- En cas de chirurgie à risque hémorragique élevé, l'interruption de l'AOD est indiquée en tenant compte de l'heure et de la posologie de la dernière prise ainsi que de la fonction rénale. En pratique, il est recommandé d'arrêter l'AOD la veille de l'intervention et de le reprendre dans les 24 heures suivant l'intervention ;
- En cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, l'AOD pourra être interrompu plus précocement et être relayé par une héparine mais cette prise en charge doit rester exceptionnelle, les AOD ne devant classiquement pas être relayés.



Nous préconisons la prise d'un avis médical spécialisé avant toute tentative d'arrêt d'un AOD avant une intervention chirurgicale dentaire ainsi qu'une surveillance accrue et la vérification de la bonne reprise du traitement par AOD, ceci afin d'éviter des complications thrombotiques pouvant être fatales.

Annexe 4 : algorithme systématique de prise en charge des patients anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie orale



*Pas d'arrêt : il importe de préciser l'âge, l'incitation curatif ou prévention en chirurgie orthopédique), la dose, le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière prise, geste à réaliser dans la journée qui précède la prise.

**Arrêt AOD : arrêter l'AOD la veille et le jour de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h).

***Arrêt AOD et relais par l'héparine : arrêter l'AOD 5 jours avant l'intervention chirurgicale.

Références bibliographiques :

https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf

<https://sfar.org/espace-professionnel-anesthese-reaanimateur/outils-professionnels/boite-a-outils/reactualisation-des-propositions-du-gihp-pour-la-gestion-perioperatoire-des-patients-sous-aod-pour-un-acte-programme/>

https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_HAS_Prise-en-charge-des-surdosages-en-antivitamines-K.pdf



Interactions : pas toujours aussi-tôt-chromes

Les différentes iso-enzymes du cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme de nombreuses substances endogènes et exogènes, y compris beaucoup de médicaments. De nombreux facteurs de variabilité, à la fois génétiques et médicamenteux, peuvent moduler le potentiel de métabolisation des médicaments substrats du cytochrome P450, au risque d'un surdosage ou d'un sous-dosage. Cet effet est d'autant plus à prendre en considération que le substrat est un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire quand il y a un faible écart entre les concentrations actives et les concentrations toxiques du médicament dans l'organisme.

En présence d'une substance ayant la propriété d'inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement dépendants de cette voie pour leur métabolisation voient leur concentration plasmatique augmenter, avec la plupart du temps un risque de surdosage, ou plus rarement d'inefficacité (pour les pro-médicaments). Cette inhibition passe généralement par un mécanisme compétitif sur les sites d'action des cytochromes, d'où une interaction d'apparition et de disparition rapide, en lien avec la prise concomitante du médicament et de l'inhibiteur. Une administration ponctuelle peut suffire à déclencher des conséquences cliniques, pour une durée proportionnelle à la demi-vie d'élimination de l'inhibiteur enzymatique.

En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments dépendants du cytochrome sont métabolisés plus rapidement, au risque d'un sous-dosage le plus souvent. L'induction enzymatique repose sur la stimulation de la transcription du gène responsable de la production des cytochromes, d'où un effet non immédiat, progressif, et plus tardif à s'installer et à disparaître (quelques jours à 3 semaines, voire plus pour les médicaments à demi-vie longue), en rapport avec la durée de vie des cytochromes produits en excès. Cet effet apparaît le plus souvent lorsque l'inducteur est administré de façon chronique. Il est nécessaire de rechercher la prise d'un inducteur enzymatique jusqu'à 3 semaines avant la prise d'un médicament sujet à une interaction par induction enzymatique. La prise en compte du risque de surdosage à distance de l'arrêt d'un inducteur enzymatique est indispensable.

Inhibiteurs	Substrats	Inducteurs
antifongiques azolés	quinine, lidocaïne, amiodarone	carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
ritonavir	statines, antagonistes calciques	rifampicine, griséofulvine
macrolides (sauf spiramycine)	apixaban, rivaroxaban	efavirenz, névirapine
amiodarone, diltiazem, vérapamil	dérivés de l'ergot, colchicine	modafinil
fluoxétine, valproate, topiramate	morphine, midazolam, zolpidem, carbamazépine	dexaméthasone
cimétidine	oestro-progestatifs	millepertuis, tabac, alcool
pamplemousse	anticalcineurines	
	vinca-alcaloïdes, inhibiteurs de protéines kinases	

Tableau - Exemples pour le CYP3A4

L'anticipation des interactions en lien avec le cytochrome P450 (choix du médicament, information du patient, adaptation posologique, surveillance) nécessite de maîtriser les propriétés des médicaments, et de prendre en compte la cinétique propre à l'inhibition (immédiate) et à l'induction (décalée).

Références bibliographiques:

ANSM : <https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/>

Amélie Mathis. Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine. Médecine humaine et pathologie. 2012. hal-01898529

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (P-gp), Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance des Hôpitaux Universitaires de Genève





Erreur avec Emlapatch® (lidocaïne / prilocaïne)

Un nourrisson de 2 mois pesant 4kg600 reçoit de l'Emlapatch® (lidocaïne / prilocaïne), un patch étant appliqué sur chaque cuisse 2h avant une vaccination par Prevenar 13®, Hexyon® et Rotatec®. La vaccination est pratiquée vers midi. Dans l'après-midi, l'enfant refuse le sein, il est somnolent et une pâleur cutanée est observée, motivant une consultation aux urgences.

A l'arrivée aux urgences, le nourrisson est asthénique, subfébrile à 37,9°C. Sont relevés un aspect marbré de la peau, une tachycardie, une cyanose des lèvres et des extrémités froides. La méthémoglobine (MetHb) est mesurée à 14% à l'entrée (H0), puis à 9% (H4) et à 7% (H7). Il n'est pas retrouvé de déficit en G6PD.

L'amélioration clinique survient dans la soirée après traitement symptomatique. La méthémoglobinémie est alors à 3,2%.

L'anesthésie locale effectuée lors de gestes dermatologiques est souvent réalisée avec de la lidocaïne. Emlapatch® contient un mélange à doses égales de 2,5% lidocaïne et 2,5% prilocaïne. La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux appartenant au groupe des amino-amides, avec un début d'effet rapide et une action prolongée. Une toxicité apparaît après dépassement des doses maximales recommandées dans l'AMM.

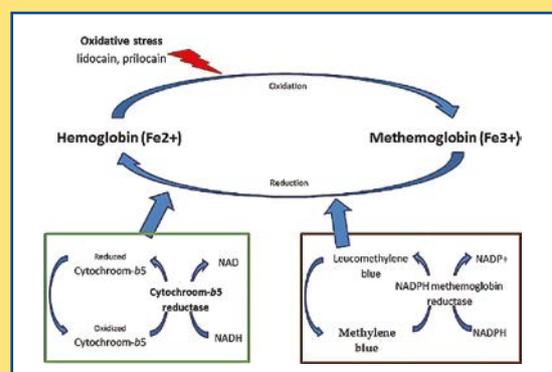
Cette toxicité se présente généralement sous la forme de signes neurologiques (le plus souvent des convulsions) liés à l'effet de la lidocaïne et par une méthémoglobinémie due à la métabolisation hépatique de la prilocaïne en ortho-toluidine qui oxyde

l'hémoglobine normale en MetHb. Les mécanismes correcteurs impliquant la NADPH MetHb reductase sont inopérants car dépassés en cas de surdosage en prilocaïne.

L'utilisation de ces anesthésiques locaux doit rester prudente chez les très jeunes enfants qui présentent une épaisseur cutanée réduite et des systèmes enzymatiques assurant la régulation de la MetHb non matures.

Il apparaît nécessaire de mettre en garde sur les risques d'un mésusage et de rappeler l'importance de respecter les doses maximales d'Emlapatch® surtout chez le nouveau-né et le nourrisson (Tableau 1).

Age des patients	Posologie maximale
0 – 2 mois	1 patch pendant 1 heure
3 – 11 mois	2 patches pendant 1 heure (sans dépasser 1 heure)
1 – 5 ans	10 patches pendant 1 à 5 heures
6 – 11 ans	20 patches pendant 1 à 5 heures



Evelien Kuiper-Prins et al A 12-Day-Old Boy with Methemoglobinemia After Circumcision with Local Anesthesia (Lidocaine/Prilocaine) Drug Saf Case Rep. 2016 Dec; 3: 12. https://www.analyticaltoxicology.com/wp-content/uploads/2019/03/img_5c82b8ac75106.png

Références bibliographiques :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67458460&typedoc=R>

Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. Isr Med Assoc J. 2014 Apr; 16(4):250-4.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Mébutate d'ingénol (Picato®) – Précaution d'utilisation chez les patients avec des antécédents de cancer cutané

Suite à de nouvelles données suggérant un sur-risque de cancers cutanés chez les patients traités par mébutate d'ingénol une réévaluation européenne du rapport bénéfices/risques de ce médicament est actuellement en cours.

Dans l'attente des conclusions de cette réévaluation, il est recommandé :

- ☞ d'utiliser ce médicament avec précaution chez les patients avec des antécédents de cancer de la peau ;
- ☞ d'informer les patients pour accroître leur vigilance en cas d'apparition de lésions cutanées.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Picato-R-mebutate-d-ingenol-A-utiliser-avec-precaution-chez-les-patients-ayant-des-antecedents-de-cancer-de-la-peau-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Ceftriaxone – Rappel sur les voies d'administration

En l'absence de données d'efficacité suffisantes, la voie sous-cutanée (SC) n'est plus indiquée depuis fin 2014 dans les autorisations de mises sur le marché des produits à base de ceftriaxone.

Dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie SC au regard du rapport bénéfice/risque pour son patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille.

L'utilisation des antibiotiques par voie SC, peut induire des réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, œdèmes voire des nécroses.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ceftriaxone-Rocephine-R-et-generiques-Rappel-sur-les-voies-d-administration-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Emerade® (adrénaline tartrate) recommandations à la suite d'un risque de dysfonctionnement des stylos

Il existe un très faible risque dysfonctionnement de ces stylos autoinjecteurs d'adrénaline à type de blocage de l'aiguille dans le stylo au moment de l'utilisation. Il est nécessaire d'informer les patients de ce risque et des recommandations suivantes :

- ☞ si le stylo ne s'est pas activé, utiliser le deuxième stylo ;
- ☞ si le deuxième stylo ne s'active pas, le repositionner en position d'injection sur la cuisse puis forcer l'activation en utilisant les deux mains ;
- ☞ porter en permanence sur soi les 2 stylos d'adrénaline.

En raison des tensions d'approvisionnement sur ce médicament, il est recommandé :

- ☞ de conserver les stylos jusqu'à leur date de péremption avant de les renouveler ;
- ☞ de réserver l'utilisation des stylos d'adrénaline aux patients eux-mêmes.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stylos-d-adrenaline-injectable-EMERADE-recommandations-suite-a-un-risque-de-dysfonctionnement-des-stylos-Point-d-information-Information-actualisee>

Crème de sulfadiazine argentique (Flammazine®) : ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures, et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois

Nouvelles restrictions suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette crème :

- ☞ aucune utilisation sur des plaies qui ne sont pas des brûlures ;
- ☞ contre-indication chez l'enfant de moins de 2 mois ;
- ☞ contre-indication pendant l'allaitement si l'enfant a moins d'un mois ou est atteint d'un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase ;
- ☞ utilisation avec prudence chez l'enfant de moins de 2 ans ;
- ☞ utilisation au cours de la grossesse possible uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Flammazine-creme-de-sulfadiazine-argentique-ne-pas-utiliser-sur-les-plaies-autres-que-les-brulures-et-reserver-son-utilisation-a-l-adulte-et-l-enfant-de-plus-de-2-mois-Lettre-aux-professionnels-de-sante>





Nutrition parentérale : les produits doivent être protégés de la lumière pour réduire les risques d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés

Les produits de nutrition parentérale contenant des acides aminés et/ou des lipides et destinés aux enfants de moins de 2 ans doivent être protégés de la lumière (conditionnements et dispositifs d'administration) en raison du risque de formation de peroxydes et d'autres produits de dégradation pouvant conduire à des effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nutrition-parenterale-les-produits-doivent-etre-protoges-de-la-lumiere-pour-reduire-les-risques-d-effets-indesirables-graves-chez-les-nouveau-nes-prematures-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Fingolimod (Gilenya®) - Nouvelle contre-indication chez la femme enceinte et en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace

Les données rapportées après la commercialisation suggèrent que les enfants exposés au fingolimod pendant la grossesse ont un risque de malformations congénitales deux fois plus élevé que la population générale. Ainsi, il est recommandé :

- pour les femmes en âge de procréer :
 - d'informer la patiente des risques pour le fœtus,
 - de réaliser un test de grossesse avant l'initiation du traitement,
 - d'instaurer une contraception efficace pendant le traitement et au moins 2 mois après son arrêt,
 - d'interrompre le traitement au moins 2 mois avant tout projet de grossesse
- pour les femmes débutant une grossesse pendant le traitement :
 - d'informer la patiente du risque d'effets nocifs pour le fœtus,
 - d'établir une surveillance accrue de la grossesse.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/GILENYA-R-fingolimod-Nouvelle-contre-indication-chez-la-femme-enceinte-et-en-age-de-procreer-n-utilisant-pas-une-contraception-efficace-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Angioedème (AE) bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) (ARAI) et aux gliptines

Des AE bradykiniques ont été rapportés chez des patients traités par IEC mais aussi les ARA II et les gliptines.

Les délais d'apparition vont de quelques heures à plusieurs années après le début du traitement. Une récurrence est possible après l'arrêt. Imprévisible, cet AE est, de plus, à haut risque d'asphyxie en cas de localisation laryngée. L'association d'un IEC ou d'un sartan avec une gliptine augmente le risque d'AE bradykinique. La survenue d'un AE sous traitement constitue une contre-indication à la poursuite d'un IEC ou ARAII.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Angioedeme-bradykinique-penser-aux-inhibiteurs-de-l-enzyme-de-conversion-IEC-mais-aussi-aux-antagonistes-des-recepteurs-de-l-angiotensine-II-sartans-et-aux-gliptines-Point-d-information>

Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France : publication des données 2018

La 4^{ème} édition de la synthèse annuelle sur la consommation d'antibiotiques (ATB) et l'antibiorésistance en France a été publiée à l'occasion de la Journée européenne d'information sur les antibiotiques (18 novembre 2019) et de la semaine mondiale d'alerte sur le bon usage des antibiotiques. En France en 2018 :

- 728 tonnes d'ATB ont été vendues pour la santé humaine et 471 tonnes pour la santé animale ;
- en santé animale : 95 % des ATB ont été administrés à des animaux destinés à la consommation humaine ;
- en santé humaine : 93% des ATB ont été dispensés en ville (dont 13% prescrits en milieu hospitalier) et 7% en établissement de santé.

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)



.....

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
- ✉ <http://pharmacovigilance-nice.fr>
- 🌐 <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

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

