

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 QUESTIONS AU CRPV

» La présence de dioxyde de titane dans les médicaments présente-t-elle un risque ?

03 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» AINS et COVID-19

» La foetotoxicité avec les sartans plus fréquente qu'avec les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.

05 LE POINT SUR

» Hyperkaliémie et médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

» Les antidiarrhéiques à privilégier en cas de diarrhée d'origine bactérienne

08 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Tériparatide : deux spécialités pharmaceutiques, un même risque d'erreur

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



ÉDITO

Pr. Joëlle Micallef



C'est bien de risque médicamenteux dont il sera question dans ce bulletin de pharmacovigilance. Ce risque dont il est éthique de parler, en toute transparence et dont on ne parle pas assez en France. Il est vrai qu'il serait sans doute plus confortable de s'en affranchir et pourtant. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament, à l'interface du régional et du national depuis longtemps car les 2 niveaux sont indissociables et un prérequis à l'action, se sont intéressés de tout temps au fond des choses et pas seulement à leur écume. Un défi en soi car il nécessite de maîtriser des notions assez techniques, de creuser sans compter (au lieu de survoler...) et d'appréhender le médicament dans toute sa complexité en s'attelant notamment à son versant « obscur », celui du risque médicamenteux car le moins bien connu lors de la mise à disposition du médicament. Il s'agit alors de relever ce défi, défi car les essais cliniques sont avant tout construits méthodologiquement sur une différence d'efficacité et non sur une différence de risque. C'est un défi car les populations les plus à risques sont souvent les exclus de ces mêmes essais cliniques. Se faire entendre voir comprendre, c'est aussi un défi car la parole médiatique ou sociétale porte davantage sur « l'innovation », ou ce qui plutôt est présenté comme*

tel, car porteur d'espoirs et marginalise les briseurs de rêve. Dire les faits, la vérité fait rarement monter l'audimat mais bien sûr la finalité est ailleurs. Sécuriser la prise des médicaments, identifier des terrains à risques, porter le diagnostic de maladies médicamenteuses et éviter les errances diagnostiques toujours anxiogènes, conseiller sur des alternatives moins risquées chez des populations fragiles d'un point de vue pharmacologique (sujets âgés, comorbidités et polymédications, femmes enceintes, allaitantes...) sont le sens de notre action... En somme transposer haut et fort l'information médicale et pharmacologique toujours évolutive sur le médicament pour une utilisation optimale à l'échelon individuel et collectif... A quand une priorité nationale... peut être un jour.

*Abou Taam M, Jacquot B, Ferard C, et al. The French pharmacovigilance surveys: A French distinctiveness, a real input. Therapie. 2020

Le 14 septembre 2020

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, Anne Default, Brigitte Gueniot, Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

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

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

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





La présence de dioxyde de titane dans les médicaments présente-t-elle un risque ?



Certains médicaments contiennent du dioxyde de titane (TiO₂ ou E171). Le gouvernement a décidé d'interdire la commercialisation de produits alimentaires contenant du dioxyde de titane depuis le 1^{er} Janvier 2020. Qu'en est-il des médicaments ?

Notre commentaire :

Le dioxyde de titane est un additif largement utilisé dans l'alimentation mais également dans d'autres produits de consommation tels que les cosmétiques, les médicaments, certains produits utilisés dans la construction et les bâtiments. Sa présentation (forme, cristallinité...) est variable selon son utilisation.

En tant qu'additif alimentaire, le dioxyde de titane (appelé alors E171) est utilisé pour ses propriétés colorantes et opacifiantes. La taille de ses particules peut varier de quelques dizaines à plusieurs centaines de nanomètres (et contient donc un certain pourcentage de nanoparticules).

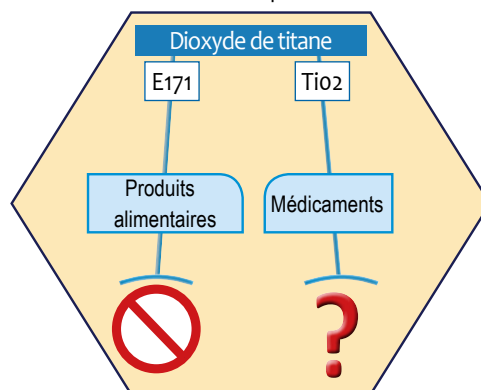
Dans les médicaments, le TiO₂ est utilisé en tant qu'excipient, à visée également colorante et/ou opacifiante, dans les gélules, comprimés et sachets.

Des données issues d'études conduites chez le rat par l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) suggèrent un potentiel toxique du dioxyde de titane, notamment des effets promoteurs potentiels de la cancérogénèse. Dans l'attente de plus de données et par principe de précaution, il a été décidé que la mise sur le marché de denrées alimentaires contenant du dioxyde de titane serait suspendue à partir du 01/01/2020 pour une durée de 1 an. Toutefois cet arrêté ne couvre effectivement que les denrées alimentaires ; les médicaments, cosmétiques et autres produits de consommation ne sont pas touchés.

Concernant la présence de dioxyde de titane dans les médicaments, il s'agit là de quantités bien inférieures à celles retrouvées dans l'alimentation. Ainsi, le secteur pharmaceutique et le secteur cosmétique ne sont à ce jour pas concernés par ce retrait du fait d'incertitudes sur la toxicité en lien avec les faibles quantités de dioxyde de titane utilisées dans ces produits.

Le gouvernement a été interrogé sur le sujet, notamment sur la question de l'utilisation des nanomatériaux dans les médicaments & dispositifs médicaux, et devrait se prononcer prochainement.

Au total, le bénéfice avéré apporté par la prise d'un médicament contenant du TiO₂ comme excipient est largement supérieur à ce risque non confirmé. Nous recommandons aux patients de ne pas arrêter leur traitement sans avis médical préalable.



Références bibliographiques :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038410047&categorieLien=id>

<https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>

<https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180404359.htmlTexte>




Le point sur les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 : « *Primum non nocere*^{*} »

Dans le cadre du plan national de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection à SARS-CoV-2 mis en place le 23 mars 2020, une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de COVID-19 a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et le CRPV de Marseille en mai 2020.

Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmenterait l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, qui sert de récepteur au virus et par des données mécanistiques, les AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de l'infection virale. Tous les cas notifiés (analyse portant sur 37 cas sur une période de 2 mois) avaient une infection à SARS-CoV-2 compliquée de pneumonie, dont certaines avec insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge en réanimation. Parmi ces derniers, les patients ayant pris un AINS pour les symptômes précoces de l'infection avaient des caractéristiques cliniques différentes des cas de réanimation décrits par Santé Publique France (plus jeunes, moins de comorbidités, évolution plus fréquente

vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë). En revanche, les patients prenant des AINS en traitement chronique avaient des caractéristiques similaires, le sur-risque éventuel lié à l'AINS étant à la marge par rapport à celui inhérent au terrain.

Ainsi, en cas de symptôme précoce évoquant une infection à SARS-CoV-2, un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatologique peut être poursuivi en raison du bénéfice attendu. En revanche, en l'absence d'étude clinique en faveur d'un bénéfice des AINS sur les symptômes précoces de l'infection à SARS-CoV-2 et du risque possible d'aggravation, la recommandation est de ne pas utiliser d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 (toux fébrile, myalgies, syndrome pseudo-grippal,...).



Les conclusions de cette expertise ont été suivies et reprises par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le COVID-19.

* « En premier, ne pas nuire »

Références bibliographiques :

CRPV de Tours et CRPV de Marseille. Expertise de Pharmacovigilance AINS et COVID-19 (accessible en PDF via [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0))

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le COVID-19, 17 juin 2020.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=866>





La foetotoxicité avec les sartans plus fréquente qu'avec les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC).

La foetopathie liée à la prise d'IEC est bien connue depuis 1993. La mise sur le marché du premier sartan en 1994 a conduit à l'observation de la même foetopathie liée à l'atteinte rénale foetale par inhibition du système rénine angiotensine.



Pour rappel

La diminution de la perfusion rénale foetale entraîne une anurie plus ou moins réversible, selon le terme et la durée d'exposition, pouvant aller jusqu'à une hypoplasie rénale avec oligoamnios sévère, avec des conséquences de type arthrogrypose, hypoplasie pulmonaire, hypoplasie de la voûte crânienne, sténoses digestives. Parfois les conséquences sont post natales à type d'insuffisance rénale aigue réversible et/ou atteinte rénale à long terme, elles peuvent aussi conduire à un décès post natal.

Une étude observationnelle a été conduite par des centres de l'European Network of Teratogen Information Service sur les expositions foetales, prospectives ou rétrospectives, à un Inhibiteur du Système Rénine Angiotensine (ISRA) entre 2017 et 2018. Elle rapporte 190 grossesses exposées après le premier trimestre, dont 101 aux sartans et 89 aux IEC. Dans un seul cas il y avait une indication maternelle impérieuse (cardiomyopathie). Il y a eu 59 cas de foetopathies aux ISRA, tous ont été exposés au moins jusqu'à 20 semaines. Le premier signe clinique du syndrome de foetopathie aux ISRA était l'oligoamnios réversible après arrêt du traitement en 2 à 7 semaines. Il n'y a eu que 2 grossesses avec anurie néonatale transitoire sans oligoamnios objectivé (1 sous sartan et 1 sous IEC). L'exposition la plus courte observée lors d'une foetopathie a été de 15 jours, entre 28 et 30 semaines d'aménorrhée (SA), avec un sartan. Les mères des

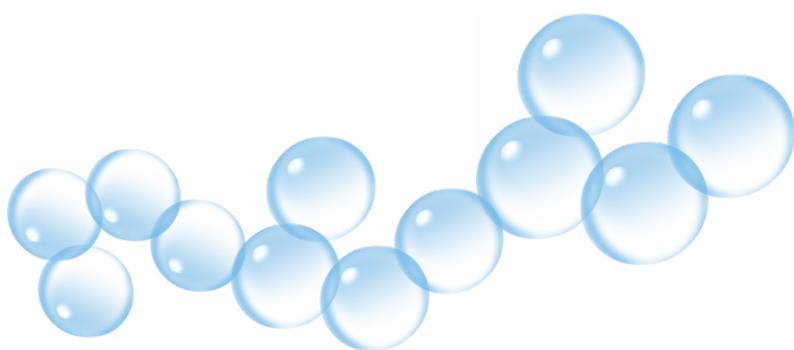
cas de foetopathies étaient plus âgées (36 *versus* 33 ans), avaient un Indice de Masse Corporelle plus élevé (32.1 *versus* 30.5 Kg/m²) et prenaient plus souvent un diurétique associé, mais ces différences n'étaient pas significatives et il n'y avait pas d'effet dose ou de durée. En cas de foetopathie, la survenue d'une mort foetale, d'une interruption médicale de grossesse et d'une prématurité était plus fréquente (terme 35.5 *versus* 38.8). Parmi les enfants nés avec la foetopathie, 38 ont présenté une atteinte rénale post natale, 10 d'entre eux ont été dialysés. Chez ces derniers le traitement n'avait pas été arrêté ou très peu de temps avant l'accouchement et 8/10 avaient été exposés à un sartan. Il y a eu 11 cas d'hypoplasie pulmonaire, tous avec exposition à un sartan. Cinq enfants ont présenté une vasculopathie: thrombose de la veine cave ou de la veine rénale et un cas de thrombose de la veine profonde thalamique.

Le risque relatif de foetopathie ISRA était fortement lié à l'exposition aux sartans (adjusted Relative Risk (aRR) 6.04 ; 2.29-15.92). L'étude des cas prospectifs a montré que la foetopathie ISRA était plus fréquente avec les sartans qu'avec les IEC (29% *versus* 3%).

L'exposition à un ISRA est contre indiquée au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse, cependant en cas d'indication maternelle impérative, les auteurs suggèrent de préférer la prescription d'IEC

Références bibliographiques :

Fetotoxic risk of AT1blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. Weber-Schoendorfer C et al J Hypertens 2019;37(1):1-9

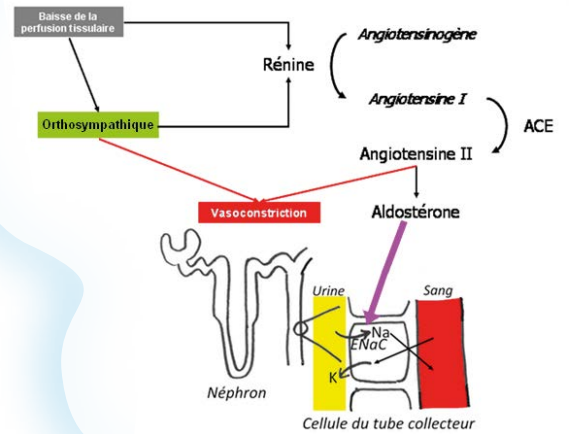


Hyperkaliémie et médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

En physiologie, les deux fonctions principales du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) sont de maintenir une volémie adéquate (par la réabsorption rénale de sodium et la vasoconstriction) et d'éliminer l'excès de potassium dans les urines. Dans le détail, la rénine sécrétée au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal permet de transformer l'angiotensinogène en angiotensine I. L'angiotensine I est transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II stimule *in fine* la sécrétion d'aldostérone au niveau de la glande surrénale. L'aldostérone exerce son effet sur le tube collecteur : elle permet la réabsorption du sodium via le canal ENaC et l'élimination du potassium dans les urines.

Inhiber n'importe laquelle de ces étapes par un médicament peut provoquer une hyperkaliémie. Ainsi, il est bien connu que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2 ou sartans) ou les anti-aldostérones sont pourvoyeurs logiques d'hyperkaliémies. Cependant, d'autres médicaments peuvent également inhiber le SRAA. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), bêtabloquants et inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) inhibent la sécrétion de rénine. Les héparines et antifongiques azolés peuvent inhiber la synthèse surrénalienne de l'aldostérone. L'amiloride et le triméthoprime (contenu dans le cotrimoxazole) antagonisent directement le canal ENaC.

Etape du SRAA bloquée	Médicaments ou classes médicamenteuses
Sécrétion de rénine	AINS bêtabloquants inhibiteurs de la calcineurine
Enzyme de conversion	IEC
Récepteur de l'Angiotensine II	ARA2
Production d'aldostérone	héparine antifongiques azolés
Canal sodique ENaC	antagonistes de l'aldostérone amiloride cotrimoxazole



Le plus souvent, ces médicaments inhibent le SRAA entraînent une hyperkaliémie dans un contexte polyfactoriel chez des patients prédisposés. Le principal facteur de risque de survenue d'une hyperkaliémie médicamenteuse est l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, puisqu'elle provoque en soi un défaut d'élimination urinaire du potassium. Les patients âgés et/ou diabétiques peuvent également présenter à l'état de base un hyporéninisme hypoaldostéronisme. La multiplication des médicaments hyperkaliémants augmente évidemment le risque d'hyperkaliémie.

L'hyperkaliémie provoque des symptômes cliniques aspécifiques, avec notamment des paresthésies et une faiblesse musculaire, mais peut se compliquer d'une hypoexcitabilité cardiaque avec troubles de conductions pouvant mener jusqu'au décès. C'est pourquoi la surveillance régulière de la kaliémie est primordiale lors de l'utilisation de médicaments inhibant le SRAA, en particulier chez les patients prédisposés.

Références bibliographiques :

Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf.* 2014;37(9):677-692. doi:10.1007/s40264-014-0196-1

Mark A Perazella, Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders, *The American Journal of Medicine*, Volume 109, Issue 4, 2000, Pages 307-314, ISSN 0002-9343, [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00496-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00496-4).

Robert, L., Ficheur, G., Décaudin, B., Gellens, J., Luyckx, M., Perichon, R., Gautier, S., Puisieux, F., Chazard, E. and Beuscart, J.B. (2019), Hospital Acquired Hyperkalemia Events in Older Patients Are Mostly Due to Avoidable, Multifactorial, Adverse Drug Reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 105: 754-760. doi:10.1002/cpt.123

LE POINT SUR



Les antidiarrhéiques à privilégier en cas de diarrhée d'origine bactérienne

Les antidiarrhéiques sont des médicaments fréquemment utilisés et disponibles pour la plupart sans ordonnance, permettant une automédication facile pour le patient. Toutefois, comme tout médicament, ils présentent des risques qui doivent être connus.

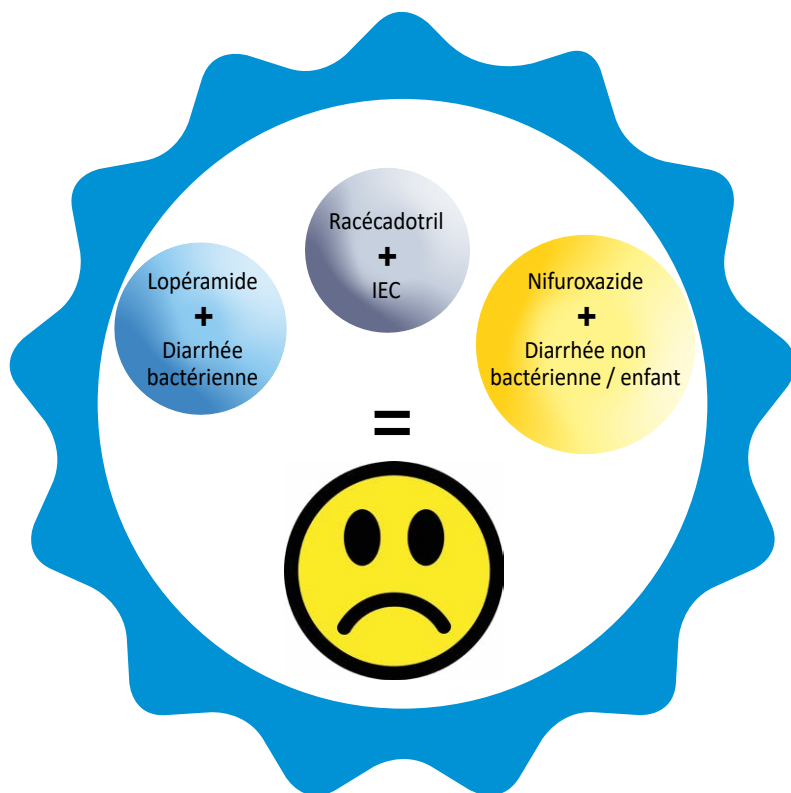
Le loperamide est un médicament fréquemment utilisé dans les diarrhées aiguës en raison de son efficacité et il peut être tentant de l'utiliser dans n'importe quelle situation. Des questions nous sont régulièrement posées concernant la possibilité d'utilisation du loperamide en cas de diarrhées d'origine bactérienne. Pour répondre à cette question, il faut savoir que le loperamide est un analogue structurel des opiacés ne passant pas la barrière hémato-encéphalique. Son activité anti-diarrhéique repose à la fois sur une activité anti sécrétoire modeste et sur un ralentissement du transit colique. Le loperamide n'agit pas sur la flore intestinale bactérienne, ce qui est un avantage dans certaines situations en évitant la survenue d'un déséquilibre susceptible d'aggraver la diarrhée. Toutefois en cas de diarrhée bactérienne le loperamide risque a contrario de favoriser une pullulation bactérienne via la stase fécale que va engendrer le ralentissement du transit. Cet effet peut être majoré en cas d'association à d'autres médicaments ralentisseurs du transit tels que les opioïdes ou les médicaments anticholinergiques. Le loperamide est contre-indiqué en cas de diarrhée fébrile et/ou hémorragique.

Le racécadotril est quant à lui un anti-diarrhéique anti sécrétoire par inhibition de l'enképhalinase. Ce mécanisme le rend préférable en cas de diarrhée bactérienne.

Il est cependant recommandé de ne pas l'utiliser en cas de signes de diarrhée invasive (fièvre, présence de sang dans les selles). L'enképhalinase jouant un rôle dans le métabolisme de la bradykinine, cette inhibition majeure le risque d'angioedème. Si ce risque reste mineur dans le cas d'une utilisation isolée chez un patient en bonne santé, il peut s'avérer problématique en cas de prise chez un patient traité par un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC). L'association entre racécadotril et IEC est donc déconseillée, de même que l'utilisation du racécadotril chez des patients ayant un antécédent d'angioedème sous IEC.

Le nifuroxazide est un antibiotique de la famille des nitrofuranes utilisé comme antiseptique intestinal.

Initialement disponible sans ordonnance et largement utilisé, ce médicament fait l'objet d'un mésusage important, la majorité des diarrhées infectieuses étant d'origine virale. Le nifuroxazide peut également induire dans de rares cas des réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique ou d'œdème de Quincke, ainsi que des réactions cutanées et une photosensibilité. En raison de ces risques, l'utilisation de ce médicament a été restreinte en juillet 2019, avec une délivrance sur prescription médicale obligatoire et une contre-indication chez l'enfant de moins de 18 ans. Suite à cette décision les laboratoires concernés ont cessé la commercialisation du nifuroxazide.



Ces risques doivent être pris en compte lors de la prescription ou du conseil au patient en officine et il ne faut pas hésiter à orienter le choix vers un autre anti-diarrhéique en cas de situation à risque.

Au total, face à une diarrhée d'origine bactérienne, il est donc préférable d'utiliser le racécadotril qui n'intervient pas sur le transit intestinal et /ou la diosmectite pour son pouvoir absorbant sur les toxines bactériennes. Le choix de ces molécules doit bien évidemment se faire après avoir pris en considération l'ensemble du terrain médical du patient afin d'écartier toute contre-indication.

Enfin, il faut garder à l'esprit que les anti-diarrhéiques sont des médicaments symptomatiques.

La réhydratation par augmentation des apports hydriques et sodés reste le principal traitement pour prévenir les complications, d'autant plus chez les patients à risque comme les personnes âgées et les enfants.

Références bibliographiques:

Diarrhées infectieuses de l'adulte et de l'enfant. ECN. Pilly 2018. UE6 – N°172 - <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-172-nb.pdf>

Anti-diarrhéiques : Les points essentiels. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-diarrheiques-les-points-essentiels>





Tériparatide : deux spécialités pharmaceutiques (**Forstéo**[®] et **Movymia**[®]), deux dispositifs d'administration différents, un même risque d'erreur médicamenteuse !

Le tériparatide, traitement quotidien injectable de l'ostéoporose, a été à l'origine de plusieurs surdosages accidentels lors d'administration par erreur, en prise unique, de l'intégralité du stylo couvrant usuellement 28 jours de traitement.

Une femme âgée de 70 ans reçoit l'intégralité du stylo pré-rempli soit 600 µg de tériparatide en prise unique. Cette patiente est hospitalisée pendant 24 heures et présente une tachycardie sinusale associée à une calcémie normale. Une femme âgée de 50 ans reçoit 28 fois 20 µg, soit 560 µg de tériparatide le même jour. Cette patiente ne présentera aucun symptôme de surdosage mais nécessitera une surveillance hospitalière.

Notre commentaire :

élevé peut être prise en charge par un analogue de synthèse de la parathormone : le tériparatide. Deux médicaments d'exception répondent à ces indications et sont disponibles sous les noms de Forstéo[®] et Movymia[®] (biosimilaire). Plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses, principalement d'administration, ont été rapportés avec ces deux médicaments, bien que leurs dispositifs d'administration soient distincts.

Le dispositif d'administration de Forstéo[®] est un stylo pré-rempli qui nécessite, pour sa mise en fonction, la fixation d'une aiguille à une extrémité et l'actionnement d'un piston terminal délivrant une dose fixe de 20 µg. Movymia[®] n'est disponible que sous forme de cartouches pré-remplies renouvelables, qui couvrent 28 jours de traitement, introduites dans un stylo injecteur réutilisable. La préparation de la dose s'effectue en actionnant un bouton doseur, le dosage souhaité est lisible dans la fenêtre d'affichage du stylo avant actionnement du bouton poussoir permettant l'administration. En février 2020, la Haute Autorité de Santé, au cours d'une commission d'évaluation des dispositifs médicaux, rendait ses conclusions concernant l'équivalence entre le stylo injecteur destiné à l'administration du Movymia[®] et les stylos comparateurs actuellement sur le marché.

L'ostéoporose cortisonique ou à risque fracturaire

Cet avis aborde les données de matériovigilance de septembre à décembre 2019. Il n'évoque qu'une erreur de dosage liée à l'amorçage systématique du stylo et une rupture du bouton doseur. Ces anomalies ne peuvent expliquer qu'en partie ces erreurs avérées.

L'arsenal thérapeutique du traitement de l'ostéoporose est le plus souvent constitué de solutions injectables en administration unique couvrant plusieurs semaines. Forstéo[®] et Movymia[®] sont actuellement les seules thérapeutiques injectables pour le traitement de l'ostéoporose à s'administrer quotidiennement. L'originalité du conditionnement et la fréquence d'administration dans cette indication ainsi qu'un défaut de (in)formation et d'attention des utilisateurs ou des professionnels de santé semble être aussi à l'origine de ces erreurs d'administration. Bien que dans la majorité des cas recensés, ces surdosages accidentels soient sans conséquences cliniques sévères, ils n'en demeurent pas moins graves et sont à l'origine d'hospitalisation des patients pour surveillance clinico-biologique.

Afin d'éviter la survenue de ces erreurs d'administration, le résumé des caractéristiques du produit de chaque médicament comprend un manuel explicatif illustré dans la section « instructions d'utilisation ». Il détaille les particularités de chaque dispositif, les prérequis d'utilisation, le mode d'emploi ainsi que des explications objectivant des situations potentielles rencontrées par le patient au cours de l'utilisation avec la conduite à tenir.

Références bibliographiques:

Les médicaments de l'ostéoporose, HAS, 15/05/2019 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose

Ostéoporose, Traitements, VIDAL Recos, Mise à jour des listes de médicaments le 14/05/2020.

Guide pratique pour l'utilisation de votre nouveau stylo Forstéo[®], Lilly France, Juin 2017

Instruction d'utilisation du Movymia pen, Notice : Information de l'utilisateur, Résumé des caractéristiques du Produit, 06/12/2019.

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

La prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voies orale, rectale ou injectable) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Il faut donc : prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte ; arrêter le traitement dès la disparition des symptômes ; éviter les AINS en cas de varicelle ; ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre ; ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur ; ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroïdiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>

Ulipristal (Esmya®) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

A l'issue de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament Esmya® (ulipristal), le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a confirmé le risque hépatotoxique grave de ce médicament indiqué dans le traitement du fibrome utérin et a recommandé le retrait définitif de son AMM européenne.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-5-mg-retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-Point-d-information>

Lénograstim (Granocyte®) – mises en garde sur le risque d'accident thromboembolique artériel et veineux

Le lénograstim est un facteur de croissance hématopoïétique qui stimule les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles. Il est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies chez certains patients (thérapie myélosuppressive, chimiothérapies) ainsi que chez les patients et les donneurs sains pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

Suite aux signalements de cas de thrombo-embolies veineuses et artérielles avec lénograstim, des mises en garde ont été ajoutées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice sur le risque d'accident thromboembolique artériel et veineux. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients et les donneurs ayant des facteurs de risque connus de thrombose.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Lenograstim-GRANOCYTE-ajout-de-mises-en-garde-sur-le-risque-d-accident-thromboembolique-artériel-et-veineux-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juin-2020-Point-d-information>

Ropivacaïne B Braun® 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion 100 ml et 200 ml (Ecoflac) : risque d'erreurs médicamenteuses

Deux nouvelles présentations de Ropivacaïne B. Braun® 2 mg/ml en poche Ecoflac de 100 ml et 200 ml sont disponibles depuis juin 2020. Il existe des risques d'erreurs médicamenteuses : par confusion avec d'autres spécialités B Braun conditionnées en Ecoflac et/ou par erreur de voie d'administration (voie intravasculaire au lieu de voie péridurale ou péri-neurale).

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ropivacaine-B-Braun-2-mg-ml-solution-injectable-pour-perfusion-100-ml-et-200-ml-Ecoflac-Risque-d-erreur-medicamenteuse-grave-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Desmopressine (Minirin Spray®) 10 µg /dose, solution endonasale – Rappel de lots en raison d'un risque de surdosage

L'hormone antidiurétique desmopressine utilisée dans le traitement du diabète insipide, fait l'objet d'un rappel des lots présents dans le circuit de distribution pharmaceutique suite à la détection de plusieurs flacons contenant une concentration anormalement élevée de la substance active due à un défaut d'étanchéité du flacon. L'alternative à privilégier est la spécialité Minirinmelt® en lyophilisat oral ou des flacons pulvérisateurs de MINURIN 0,1 mg/ml importés d'Espagne. Ces flacons importés contiennent deux fois plus de solution (5 ml) que la solution française (2,5 ml), soit 50 doses dans la spécialité importée au lieu de 25 doses dans la spécialité française.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Default-qualite-des-specialites-Minirin-Spray-10-g-et-Minirin-0-1-mg-ml-endonasale-conduite-a-tenir-par-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-actualisation-de-l-information-du-27-juillet-2020-Point-d-Information>





Lévétiracétam (Keppra® et génériques) et allongement de l'intervalle QT

Une revue européenne des cas d'arythmies cardiaques, de torsades de pointe (troubles du rythme ventriculaire pouvant conduire à des morts subites) et d'allongements de l'intervalle QT (anomalie de l'ECG pouvant favoriser la survenue d'arythmies cardiaques), conclut en juillet 2020 que le lévétiracétam peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices seront mis à jour en conséquence.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Levetiracetam-KEPPRA-et-allongement-de-l-intervalle-QT-mise-a-jour-du-RCP-et-de-la-notice-patients-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-20-Point-d-information>

Leuproréline injectable (Eligard®, Enantone LP®, Leptoprol®) : injections à réaliser exclusivement par des professionnels de santé

Récemment, ces analogues de la GnRH ont fait l'objet d'une évaluation européenne suite à des signalements d'erreurs de manipulation qui exposent notamment à un risque d'inefficacité du traitement. Par conséquent, les injections doivent être réalisées exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des étapes de reconstitution/administration. Pour réduire le risque d'erreur de manipulation, il a également été demandé au laboratoire commercialisant Eligard® de modifier le dispositif afin de réduire le nombre élevé d'étapes de préparation (actuellement 15 étapes).

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Leuproreline-injectable-Eligard-Enantone-LP-Leptoprol-injections-a-realiser-exclusivement-par-des-professionnels-de-sante-ayant-une-bonne-connaissance-des-etapes-de-reconstitution-administration-Point-d-Information>

Ifosfamide EG® : suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)


En mars 2020 a débuté une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ifosfamide en solution (Ifosfamide EG®) en raison du risque d'encéphalopathie potentiellement plus important que sous ifosfamide en poudre (Holoxan®) observé dans une étude de pharmacovigilance. En attendant, la spécialité Holoxan® doit être utilisée à la place d'Ifosfamide EG®. Les stocks disponibles en Holoxan® ont été contrôlés et sont suffisants pour permettre la prise en charge des patients nécessitant un traitement par ifosfamide. Le laboratoire commercialisant Ifosfamide EG® ayant exprimé son intention de distribuer à nouveau son médicament, l'AMM de ce médicament a été suspendue en août 2020.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-suspend-l-autorisation-du-medicament-ifosfamide-EG-Point-d-Information>

Valproate et grossesse : information renforcée des patientes

L'information concernant les risques liés au valproate pendant la grossesse a été renforcée au travers de questions/réponses en ligne avec une page qui délivre aux patientes des informations et conseils personnalisés en fonction de leur situation. Cette page donne également accès aux différents documents mis à disposition dans le cadre du programme de prévention des risques en lien avec la grossesse, notamment le guide d'information pour les patientes et la carte patiente. Cette page sera également accessible via un QR code qui figurera sur la boîte des médicaments concernés d'ici la fin de l'année 2020.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-grossesse-l-ANSM-renforce-l-information-des-femmes-Point-d-Information>



Centre Régional
de Pharmacovigilance
Marseille Provence Corse

.....

Déclarez-nous vos effets indésirables

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

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1
☎ 04.92.03.47.08
📠 04.92.03.47.09
✉ <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

