

VOS CAS



LITTÉRATURE

LES AUTORITÉS DE SANTÉ

ANTI TNF ALPHA ET TROUBLES THROMBO-EMBOLIQUES

Charlène Boulay



Nous avons été contactés pour un patient de 45 ans, traité pour une spondylarthrite ankylosante par HUMIRA depuis 2 ans. Il a présenté une phlébite compliquée d'une embolie pulmonaire alors qu'il n'avait aucun facteur de risque cardiovasculaire (pas de tabagisme, pas d'hypertension artérielle, pas d'hypercholestérolémie, pas de diabète).

Les maladies inflammatoires systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn peuvent être associées à des comorbidités vasculaires mais le blocage du TNF alpha devrait réduire ces comorbidités. Or, des cas d'évènements thromboemboliques artériels et veineux ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF alpha. Le CRPV de Nancy a publié 85 cas¹, 42 thromboses artérielles et 43 veineuses, survenues en cours de traitement par anti-TNF alpha.

L'incidence n'était pas significativement différente entre les 3 anti-TNF alpha (etanercept - Enbrel, adalimumab – Humira, infliximab – Remicade).

Le délai moyen de survenue (10,6 mois) était significativement plus court pour l'etanercept (6,1 mois) plus particulièrement pour les thromboses veineuses (2,4 mois).

On retrouvait davantage de facteurs de risques (FR) chez les patients ayant présenté une thrombose artérielle (16/42 avaient au moins 2 FR alors que 39/43 n'avaient aucun ou un seul FR).

Les auteurs suggèrent que les anti-TNF alpha pourraient être pourvoyeurs d'évènements thromboemboliques veineux.

Pertuiset et col rapportent 3 cas similaires² et concluent que la survenue d'une thrombose veineuse profonde sous anti-TNF doit toujours faire rechercher un syndrome des antiphospholipides, et que des TVP sont également rapportées en l'absence de ce syndrome.

Les auteurs soulignent également qu'il est délicat de décider d'arrêter l'anticoagulation après une TVP lorsque le traitement par anti-TNF alpha est repris.

À noter que le RCP de l'Enbrel ne mentionne pas les évènements thromboemboliques alors que plusieurs publications^{3,4} avancent que l'ensemble des anti-TNF alpha pourrait être à l'origine de syndrome des anti phospholipides prédisposant ainsi à la survenue de troubles thrombo-emboliques.

¹Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy : a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. Petitpain et Al. Biomed Mater Eng 2009 ; 19 : 355-64

²Thrombose veineuse profonde sous traitement par anti-TNF-alpha : 3 cas observés chez des patients atteints d'une spondylarthropathie. Pertuiset et Al.

³Etanercept and venous thromboembolism: a case Series. Makol et al. Journal of Medical Case Reports 2010, 4:12

⁴Possible Association of Etanercept, Venous Thrombosis, and Induction of Antiphospholipid Syndrome. Virupannavar and Al. Case Reports in Rheumatology Volume 2014 (2014)



MYOCARDITES MÉDICAMENTEUSES

Anne-Sophie Plichet

Ce mois-ci, il nous a été rapporté un cas de myocardite chez un patient de 32 ans, sous Clozapine 100 mg trois fois par jour, depuis novembre 2014. En juin 2017 il est admis pour une douleur thoracique fébrile de repos, une élévation de troponine. Les examens complémentaires ont permis le diagnostic de myocardite. La Clozapine est arrêtée devant l'imputabilité potentielle de cette molécule dans la myocardite. En effet, la Clozapine est un antipsychotique associé à un risque accru de myocardite.

Pour la Clozapine, le risque est maximal durant les deux premiers mois du traitement et lors des escalades de dose, périodes durant lesquelles la surveillance clinique doit être rapprochée (tachycardie persistante au repos, palpitations, douleurs thoraciques, symptômes d'insuffisance cardiaque). Cependant la myocardite **peut également survenir à n'importe quel moment du traitement**, même aux doses usuelles, ce qui était le cas pour ce patient. **Il est bien sur contre indiqué de procéder à une réintroduction.**

Les myocardites aiguës peuvent être secondaires à une cause infectieuse (la plus fréquente), toxique, allergique ou à une maladie de système. L'atteinte myocardique toxique est le plus souvent dose dépendante, on peut citer parmi ces toxiques : l'alcool, la cocaïne, les catécholamines, les anticancéreux, certains antirétroviraux et des venins de serpent ou scorpions. Les myocardites immuno allergiques surviennent dans un contexte de fièvre (+/- hyper éosinophilie, +/- signes cutanés et articulaires) sans relation avec la dose de médicament ingérée. Les substances les plus souvent en causes sont les antibiotiques (bêta-lactamine, tétracycline), les thiazidiques, les sulfamides, les anticonvulsivants, les antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques.

(1) Combes A., Luyt CE., Trouillet JL. Myocardites aiguës. Réanimation (2005) 248–254



RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE SOUS AINS

Charlène Boulay

Une récente étude publiée dans BMJ¹ conclut que **l'ensemble des AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens) est associé à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde (IDM)**, y compris pour le Naproxène, qui était considéré comme le moins à risque sur le plan cardiovasculaire. Ce risque apparaît **dès la première semaine d'utilisation** de l'AINS, pour **n'importe quelle posologie**, il est **maximal durant le premier mois de traitement à fortes posologies** (célécoxib > 200 mg, diclofénac > 100 mg, ibuprofène > 1200 mg, naproxène > 750 mg).

Il augmente avec la posologie administrée et est maximal durant le premier mois de traitement.

Ce risque semble stable si le traitement dépasse 30 jours de traitement.

Les auteurs invitent les prescripteurs à peser la balance bénéfice/risque lors d'un traitement par AINS, particulièrement à fortes posologies.

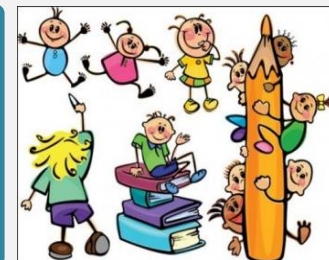
¹Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use : bayesian meta-analysis of individual patient data. Bally and Al. BMJ 2017 ; 357 : j1909



ANTI DÉPRESSEURS EN PRÉNATAL ET TDAH

Emilie Terro

Le Trouble Déficit de l'Attention et Hyperactivité (TDAH) est un trouble neuro développemental commun chez les enfants d'âge scolaire ainsi que les adolescents (prévalence de 5-7 %, taux élevé en Amérique du Nord mais sous-diagnostiqué ailleurs) qui impacte sur les relations sociales, l'éducation et la santé des patients. Des études suggèrent qu'il existe une association potentielle entre l'utilisation prénatale maternelle d'antidépresseur (plus particulièrement les ISRS) et le risque de TDAH chez les enfants.



L'objectif de l'étude était d'évaluer l'association entre la prise maternelle d'antidépresseur durant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant ainsi que la possibilité d'un facteur de confusion comme la maladie psychiatrique maternelle.

Population étudiée: 190 618 enfants nés à Hong Kong du 1er Janvier 2001 au 31 Décembre 2009 ont été inclus et suivis durant au moins 6 ans

Résultats : 1252 enfants exposés aux antidépresseurs en anténatal. 5659 enfants (3.0%) ont un TDAH +/- traitement du TDAH. Le hazard ratio brut de consommation maternelle d'antidépresseur durant la grossesse vs pas de consommation est de 2.26 (Po.01) mais après ajustement sur des facteurs de risque confondants potentiels (y compris les troubles psychiatriques maternels et l'utilisation d'autres psychotropes) est de 1.39 (intervalle de confiance à 95 % 1.07 à 1.82, P=0.01). Des résultats semblables ont été observés en comparant les enfants nés de mères sous antidépresseur avant la grossesse avec les enfants nés de celles qui n'en avaient jamais pris (1.76, 1.36 à 2.30, Po.01). Le risque de TDAH chez les enfants nés de mères avec trouble psychiatrique (avec ou sans traitement antidépresseur) vs ceux nés de mères sans trouble psychiatrique est significativement plus élevé. Toutes les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats similaires. L'analyse croisée entre frères et sœurs n'a pas retrouvé de différence significative pour le risque de TDAH chez ceux exposés vs non exposés aux antidépresseurs pendant la grossesse (0.54, 0.17 à 1.74, P=0.30).



Conclusion des auteurs pour cette étude : l'association entre la prise d'antidépresseurs durant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant peut être expliquée en partie par le facteur confondant «indication aux antidépresseurs» ou si cette relation existe la taille de l'effet est plus petite que celle rapportée précédemment.

[Voir les recommandations de l'ANSM concernant l'usage des antidépresseurs durant la grossesse...](#)

Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study, Kenneth K C Man, Esther W Chan, Patrick Ip, David Coghill, Emily Simonoff, Phyllis K L Chan, Wallis C Y Lau, Martijn J Schuemie, Miriam C J M Sturkenboom, Ian C K Wong, BMJ 2017;357:j2350



XARELTO (RIVAROXABAN) ET NÉPHRITE TUBULO-INTERSTITIELLE

Anne-Sophie Plichet

La revue *La Presse Médicale* a publié en mai 2017 un article sur un cas de néphrite tubulo-interstitielle au Xarelto (1).

Il s'agit d'un patient de 87 ans hospitalisé en urgence pour un tableau d'insuffisance cardiaque gauche secondaire à une fibrillation auriculaire. Un traitement anticoagulant par Xarelto a été instauré. Deux jours plus tard, on observe une perturbation de la fonction rénale avec une créatinémie à 242 $\mu\text{mol/l}$ (celle-ci était normale à l'entrée). Il n'est pas retrouvé de signes extra rénaux, ni d'épisode d'hématurie macroscopique ou d'anurie. L'échographie rénale réalisée était normale. La ponction biopsie rénale a montré une néphrite tubulo-interstitielle aiguë compatible avec une origine médicamenteuse. Il n'existe pas d'argument pour une néphrite tubulo-interstitielle aiguë infectieuse, néoplasique ou liée à une maladie auto-immune. La Xarelto a été arrêté à J5. Un traitement par corticoïde a été instauré. Après 1 mois de traitement à posologie progressivement décroissante, la créatinémie s'est normalisée.



L'hypothèse la plus probable reste l'origine médicamenteuse. Le traitement habituel du patient comprenait : Rasilez, Tenormine, Kardegic, Mopral, Lercan et Pravastatine. L'Omeprazole est connu pour être pourvoyeur de néphrite tubulo-interstitielle mais été introduit depuis au moins 3 mois et n'a pas été arrêté au cours de l'hospitalisation. Les seuls traitements introduits en hospitalisation ont été le Xarelto pendant 5 jours et du Lasilix pendant 6 jours. Des cas de néphrites interstitielles aiguës ont été rapportés lors des essais cliniques du furosémide, cependant le patient avait bénéficié de ce traitement diurétique antérieurement. De plus, il a été réintroduit au cours du suivi sans récurrence d'une atteinte rénale.

Les nouveaux anticoagulants d'action directe (AOD) présentent des avantages en termes de modalité de surveillance, néanmoins leur utilisation reste délicate dans l'insuffisance rénale. **L'article souligne le fait qu'il n'existe actuellement dans la littérature aucun cas rapportant une néphrotoxicité au Rivaroxaban.** Il rapporte une méta analyse de 2015 retrouvant un risque identique d'insuffisance rénale entre NACO et anti-vitamine K. Cependant, du fait de son mécanisme d'action, le rivaroxaban peut théoriquement entraîner une insuffisance rénale aiguë par hémorragie glomérulaire et obstruction tubulaire par les érythrocytes mais de façon dose dépendante. Cette néphropathie a été mise en évidence in vivo chez le rat pour le Dabigatran. **Concernant la néphrite tubulo-interstitielle, aucun cas n'est actuellement décrit dans la littérature mais l'hypothèse immuno-allergique reste envisageable comme pour tout médicament.**

Les néphrites interstitielles aiguës médicamenteuses sont une cause fréquente de néphrites interstitielles. Cet article incite à ne pas méconnaître une possible néphrite tubulo-interstitielle après initiation d'un traitement par Xarelto.

(1) Dantec A., Viot JS., Filancia A., Angonin R. Néphrite tubulo-interstitielle au Rivaroxaban (Xarelto). *La Presse médicale*, tome 46, n°85, Mai 2017.



HYPOCALCÉMIE SÉVÈRE APRÈS INJECTION DE DENOSUMAB CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE MALADIE DE PAGET

Marie Hortense Commin



L'équipe de rhumatologie du CHU de Bordeaux relate le cas d'un homme de 79 ans atteint d'une maladie de Paget qui a présenté une hypocalcémie grave sous denosumab (PROLIA®).

Cliniquement, il présentait une atteinte diffuse du sacrum et du rachis. Son bilan biologique retrouvait une élévation des PAL à 379UI/L et des PAL spécifiques osseux à 238UI/L, une calcémie à 2.17mmol/L et une vitamine D à 25ng/mL. Etant donné une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire à 12mL/min contre indiquant les bisphosphonates, il bénéficie hors AMM d'une injection de 60 mg de denosumab associée à une supplémentation en calcium (1g/jour) et vitamine D (800UI/jour), comme recommandé par le RCP,

Quatre semaines après l'injection, il est hospitalisé pour une hypocalcémie ionisée profonde à 0.54 mmol/L. Après enquête, le patient n'avait pas pris le calcium et la vitamine D prescrite.

Le denosumab (PROLIA®, XGEVA®) est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Le denosumab se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Les hypocalcémies sont surtout observées chez les patients dialysés, ou recevant des doses oncologiques (120mg). Dans la mesure où le denosumab n'est pas excrété par les reins, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

L'hypocalcémie serait causée par un phénomène similaire à celui du « hungry bone syndrome » observé après parathyroïdectomie.

C'est pour cela qu'il est recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du produit :

- De surveiller la calcémie chez les populations à risque (fort taux de renouvellement osseux (comme chez ce patient), insuffisance rénale)
- De les supplémenter en calcium et vitamine D et ...de s'assurer de la bonne observance !



CODÉINE ET AUTRES DÉRIVÉS DE L'OPIUM UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE Claire Giuliani

Depuis deux ans, de **nombreux cas d'abus et de détournement de médicaments contenant de la Codéine ou d'autres dérivés de l'opium** chez les étudiants ont été rapportés aux CEIP, avec notamment avec une augmentation de consommation du « **Purple Drank** », boisson à base d'antitussif codéiné et d'antihistaminique mélangés à un soda ou de l'alcool, peu onéreuse, potentiellement addictives (effet euphorisant, hallucinogène), parfois mortelles (dépression respiratoire, somnolence, confusion, crises convulsives ...).

Le 12 juillet 2017, un arrêté ministériel immédiat a été publié inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscarpine sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance.

Leur vente sur les sites Internet des pharmacies en ligne n'est également plus possible.

- Pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop : liste II
- Pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme pharmaceutique autre que sirop : liste I
- Pour les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscarpine, quelle que soit leur forme pharmaceutique : liste I

Les médicaments suivants, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitent à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017):

Dans la toux

ATUXANE, sirop	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE 15 mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE CODETHYLIN 0,1 % SANS SUCRE, solution buvable	HUMEX ENFANTS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	NEO-CODION, comprimé enrobé
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPRAMINE ADULTES, sirop	NEO-CODION ADULTES, sirop
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR CENT, solution buvable édulcorée à la saccharine	NEO-CODION ENFANTS, sirop
DEXTROCIDINE 0,3 %, sirop	NODEX ADULTES, sirop en récipient unidose
DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5 mg/ml, sirop	PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobe
DEXTUSSIL 0,2 %, sirop	PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop
DINACODE ADULTES, sirop	POLERY ADULTES, sirop
DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ADULTES 15 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide	POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium
DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ENFANTS 5 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide	PULMODEXANE 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
ERGIX 20 mg TOUX SECHE, gélule	PULMODEXANE 30 mg, comprimé pelliculé
ERGIX ADULTES TOUX SECHE, sirop	PULMOSERUM, solution buvable
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop	SIROP PETER'S 0,049 POUR CENT, sirop
EUPHON, sirop	THIOPECTOL ADULTES, sirop
EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au sorbitol	TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé sécable
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	TUSSIDANE 1,5 mg/ml, sirop
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide	TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
	TUSSISEDAL, sirop
	TUSSIPAX, comprimé pelliculé
	TUSSIPAX, sirop
	VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg ADULTES MIEL, pastille
	VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE MIEL, sirop
	VEGETOSERUM ADULTES, sirop

Dans la douleur (et fièvre)

ALGISEDAL, comprimé	LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé
ALGICALM, 400 mg/25 mg, comprimé	MIGRALGINE, gélule
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé	NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé
CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable
COMPRALGYL 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PRONTALGINE, comprimé
GAOSEDAL CODEINE, comprimé	SEDASPIR, comprimé
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé	





RETRAIT AMM PROCTOLOG Charlène Boulay

L'ANSM a décidé le retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché de Proctolog, crème rectale et suppositoire, spécialité associant trimébutine + ruscogénine.

En effet, la balance bénéfice/risque a été jugée négative compte-tenu :

- de l'absence de données d'efficacité de cette association dans ses indications : traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire
- et de leurs effets indésirables, notamment immuno-allergiques, à type de dermite de contact/eczéma, urticaire, angioedème voire choc anaphylactique.

Le retrait de l'AMM de ces spécialités est intervenu le 6 juillet 2017 avec un rappel des lots présents sur le marché à cette même date.

Il est demandé aux médecins de ne plus prescrire de suppositoire et de crème rectale PROCTOLOG®.



VALPROATE ET GROSSESSE, ON EN REPARLE ! Marine Aroux-Pavard

Désormais figurent sur les boîtes de médicaments de **Dépakote** et de **Dépamide**, seules spécialités en France possédant l'indication en cas d'épisodes maniaques du trouble bipolaire) les mentions suivantes :

- **« Nom de spécialité (DEPAKOTE ou DEPAMIDE) + GROSSESSE = INTERDIT »**
- **« Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes »**
- **ainsi que ce pictogramme**



L'ANSM en partenariat avec le CNAMTS a réaffirmé le caractère hautement tératogène du valproate. Il a aussi mis en évidence qu'un nombre plus important de femmes en âge de procréer, était traité par valproate pour des troubles bipolaires plutôt que dans le cadre d'une épilepsie. Une lettre a été adressée aux professionnels de santé pour les informer que dorénavant la prescription de Dépakote et Dépamide utilisée pour traiter les épisodes maniaques du trouble bipolaire n'est autorisée chez les femmes en âge de procréer qu'à la condition d'une contraception efficace, de la réalisation d'un test de grossesse à l'instauration du traitement puis régulièrement au cours du traitement. De plus, les documents d'information destinés aux patientes et aux médecins prescripteurs, ainsi que le formulaire d'accord de soin nécessaire pour toute délivrance de valproate ont été actualisés en conséquence. Désormais deux versions existent : une pour les médicaments à base de valproate indiqués en psychiatrie (Dépakote et Dépamide) et une autre version pour les médicaments indiqués dans la prise en charge de l'épilepsie (Dépakine, Dépakine Chrono 500, Micropakine et génériques).



VORICONAZOLE ET RISQUE DE CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANE Marie-Hortense Commin

Le Voriconazole est un anti fongique triazolé à large spectre, indiqué en curatif dans le traitement des aspergilloses invasives, candidémies, infections invasives graves à *Candida* résistant au fluconazole, infections fongiques graves à *Scedosporium* ou *Fusarium* et en préventif chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hémapoïétiques et présentant un risque élevé d'infection.

Des cas de carcinomes épidermoïdes ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de réaction phototoxique et traités par voriconazole au long cours, avec une fréquence plus élevée dans la population pédiatrique.

L'ANSM rappelle donc que:

- en cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé.
- le bilan dermatologique doit être systématique et régulier si le traitement par voriconazole est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité afin de permettre la prise en charge précoce de lésions précancéreuses ou de CEC.
- le traitement doit être le plus court possible ; une exposition au long cours (> 180 jours) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.
- chez les enfants présentant des lésions de photo vieillissement telles que lentigos ou éphélides, il est recommandé d'effectuer une surveillance dermatologique et d'éviter de s'exposer au soleil et même après l'arrêt du traitement.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter toute exposition solaire pendant le traitement et prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements et l'utilisation d'un écran solaire avec un indice de protection élevé.



Levine MT et col. Clin Transplant. Nov 2016

Des documents de réduction du risque validés par l'ANSM sont disponibles auprès des firmes commercialisant ces produits : carte patient et brochure pour les personnels de santé.

Carte patient VFEND/Voriconazole :

Autres informations (à compléter)	Quels sont les médicaments contenant du voriconazole ?	VORICONAZOLE	Cette carte contient des informations de sécurité importantes que vous devez connaître avant de prendre voriconazole et dont vous devez avoir conscience au cours de la prévention d'infections fongiques ou pendant le traitement de votre infection fongique par voriconazole. Si vous ne comprenez pas ces informations, demandez à votre médecin qu'il vous les explique. Montrez cette carte à tout médecin ou professionnel de santé intervenant dans vos soins. Pour une information complète consultez la notice d'information dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr	Vous devez éviter de vous exposer au soleil pendant votre traitement par voriconazole.	Vous devez contacter votre médecin en cas de :
Votre Nom : _____ Date de la première prescription de Voriconazole : ____/____/_____ Nom du médecin traitant : _____ Nom de l'établissement traitant : _____ Téléphone de l'établissement : _____	VFEND 50 mg, comprimé, VFEND 200 mg, comprimé, VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion ou un MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (voriconazole) suivie du nom du laboratoire et du dosage.			Carte patient	Il est important de protéger les zones de votre corps exposées au soleil en les couvrant et d'utiliser de la crème solaire ayant un indice de protection (IP) élevé, car votre peau peut devenir sensible aux rayons UV du soleil.

Gardez toujours cette carte sur vous



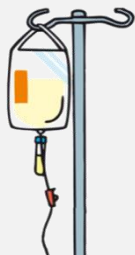
NEVER EVENTS : ERREURS LORS DE L'ADMINISTRATION DE POTASSIUM INJECT. Fleur Pupin

Malgré les mesures de réduction des risques, des cas d'erreurs d'administration d'ampoules concentrées de KCl par voie intraveineuse directe sans dilution sont toujours rapportées. Ces dernières peuvent être fatales.

➔ Privilégier la supplémentation orale (si Kaliémie > 3 mmol/L)

1) Mentions devant figurer sur la prescription

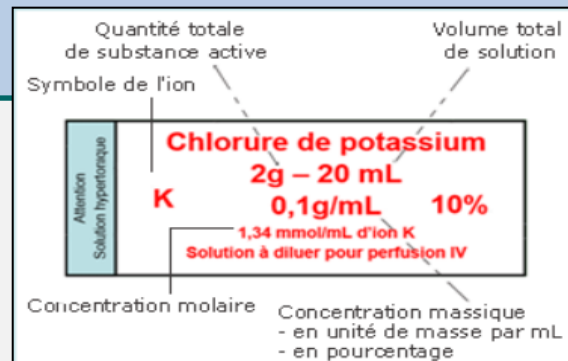
- Posologie en **quantité** : en **gramme** de KCl à perfuser pour les adultes et en **mmol/kg/j** pour les enfants
- Volume total de diluant : NaCl 0,9% ou glucose 5%
- Débit de perfusion : ne jamais dépasser 1 g/heure de KCl ou 13,4 mmol/h de potassium chez l'adulte
- Voie d'administration : si IV, mention à apposer : « perfusion par **voie IV lente** »



2) Dilution de la solution et étiquetage

- Préférer des poches pré-diluées
- Etiqueter **dose et volume total**
- **Concentration max finale : 4 g/L de KCl ou 53,6 mmol/L de K⁺**

Les mentions des étiquetages des spécialités à base de chlorure de potassium sont de couleur **rouge** pour limiter les confusions entre le chlorure de sodium et le chlorure de potassium



3) Administration

Après dilution, à **perfuser lentement : 1 g/h**

Surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques

À adapter aux enfants, aux patients en réanimation, en restriction hydrique, en insuffisance rénale.

AIDE À LA PRÉPARATION ET À L'ADMINISTRATION

Quantité de KCl	Quantité de potassium (K ⁺)	Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9 % ou G5 %	Durée minimale de perfusion
1 g	13,4 mmol	250 mL	1 h
2 g	26,8 mmol	500 mL	2 h
3 g	40,2 mmol	1 000 mL	3 h
4 g	53,6 mmol	1 000 mL	4 h

L'ANSM met à disposition une nouvelle [affiche](#) qui rappelle les règles de bon usage du KCL injectable



INHIBITEUR mTOR ET NEUROPATHIE OPTIQUE, ŒDÈME PAPILLAIRE



La France a émis un signal en mai dernier concernant everolimus et risque de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires.

Une recherche dans la base de données Européenne de Pharmacovigilance et une analyse de la littérature ont permis d'étendre le signal aux 2 autres inhibiteurs de mTOR : Sirolimus et Temsirolimus. Le signal a été confirmé par les 2 pays rapporteurs, l'Allemagne et la Suède.

Afin de pouvoir mettre en place les mesures nécessaires éventuelles, le PRAC va poursuivre son évaluation.



VALACICLOVIR : ADAPTATION POSOLOGIQUE À LA FONCTION RÉNALE

Charlène Boulay

La posologie du Valaciclovir, antiviral indiqué dans les infections à Virus Varicelle-Zona (VZV), à Virus Herpes simplex (HSV) et à Cytomégalovirus (CMV), doit être adaptée à la fonction rénale. En l'absence d'adaptation, un surdosage peut entraîner des insuffisances rénales aiguës, des effets neurologiques (confusion, hallucinations, agitation, altération de la conscience), nausées, vomissements. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la posologie doit être diminuée (tableau ANSM ci-après) et un apport hydrique suffisant maintenu.

valaciclovir étant une prodrogue de l'aciclovir, la nécessité d'adapter les doses à la fonction rénale s'applique également à l'Aciclovir.

La clairance de la créatinine doit être fréquemment contrôlée et l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques particulièrement prudente

À noter, pour certaines indications, la posologie peut également varier en fonction du statut immunitaire du patient.

Indication thérapeutique	Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de valaciclovir ¹	Posologie par jour
Infection à Virus Varicelle-Zona (VZV)			
Traitement du zona chez l'adulte immunocompétent ou immunodéprimé	≥ 50	1000 mg trois fois par jour	3000 mg
	30 à 49	1000 mg deux fois par jour	2000 mg
	10 à 29	1000 mg une fois par jour	1000 mg
	< 10	500 mg une fois par jour	500 mg
Infections à Virus Herpes Simplex (HSV)			
<i>Traitement des infections à HSV</i>			
Adulte et adolescent immunocompétents	≥ 30	500 mg deux fois par jour	1000 mg
	< 30	500 mg une fois par jour	500 mg
Adulte immunodéprimé	≥ 30	1000 mg deux fois par jour	2000 mg
	< 30	1000 mg une fois par jour	1000 mg
Traitement de l'herpès labial (bouton de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (schéma posologique sur 1 jour)	≥ 50	2000 mg deux fois sur une seule journée	4000 mg
	30 à 49	1000 mg deux fois sur une seule journée	2000 mg
	10 à 29	500 mg deux fois sur une seule journée	1000 mg
	< 10	500 mg en une seule prise	500 mg
Prévention des infections à HSV			
Adulte et adolescent immunocompétent	≥ 30	500 mg une fois par jour	500 mg
	< 30	250 mg une fois par jour	250 mg
Adulte immunodéprimé	≥ 30	500 mg deux fois par jour	1000 mg
	< 30	500 mg x 1 par jour	500 mg
Infections à Cytomégalovirus (CMV)			
Prophylaxie des infections à CMV chez l'adulte et l'adolescent transplantés	≥ 75	2000 mg quatre fois par jour	8000 mg
	50 à < 75	1500 mg quatre fois par jour	6000 mg
	25 à < 50	1500 mg trois fois par jour	4500 mg
	10 à < 25	1500 mg deux fois par jour	3000 mg
	< 10 ou sous dialyse	1500 mg une fois par jour	1500 mg

Sujets âgés !





IMBRUVICA ET REACTIVATION VIRALE VHB

Charlène Boulay

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ayant été rapportés chez des patients traités par ibrutinib (IMBRUVICA®), l'ANSM préconise un dépistage du VHB chez tous les patients avant l'initiation du traitement.

Si la sérologie VHB est positive, une consultation chez un spécialiste est recommandée avant l'instauration de l'Imbruvica pour surveillance et prise en charge médicale dans la prévention de la réactivation du VHB.

Pour rappel, l'Imbruvica, en monothérapie, est indiqué chez l'adulte dans le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaires, dans la macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur (ou première intention quand une immunothérapie n'est pas appropriée) et dans la LLC non précédemment traitée (ou association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué chez l'adulte dans la LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur).



GINKOR FORT GÉLULE : NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'ANSM

Claire Giuliani

Depuis Juillet 2017, l'ANSM informe qu'il ne faut plus utiliser le Ginkor Fort pendant la grossesse et l'allaitement.

En effet, les données sont insuffisantes chez la femme enceinte, notamment en raison des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du Ginkgo biloba. Son utilisation est également déconseillée pendant l'allaitement, en l'absence de données sur le passage dans le lait maternel.

Pour rappel, le Ginkor Fort (extrait de Ginkgo biloba, Troxérutine, Chlorhydrate d'heptaminol) est indiqué, chez l'adulte, dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus...) et le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Nouvelles recommandations

- Prudence chez les patients ayant un terrain hémorragique ou ayant un traitement concomitant anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, en raison des propriétés antiagrégantes du Ginkgo biloba
- Arrêt 3 à 4 jours avant un acte chirurgical

Nouveaux effets indésirables

- Hypertension (fréquence indéterminée)
- Réactions anaphylactiques (très rare)



DU 20 AU 24 NOVEMBRE 2017, NOUVELLE ÉDITION DE LA SEMAINE DE LA SÉCURITÉ DES PATIENTS

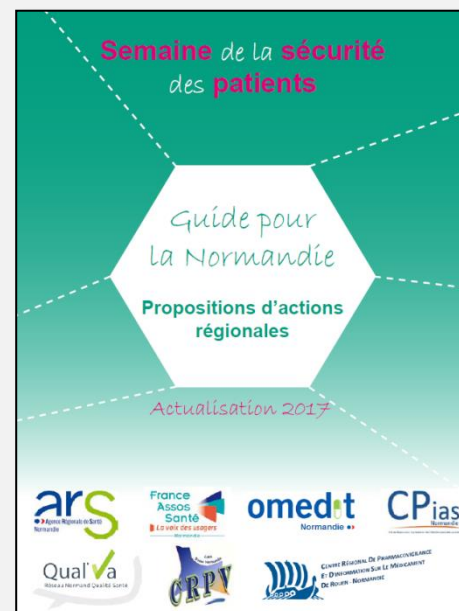
L'ARS de Normandie avec ses partenaires l'OMédIT Normandie, le CPIAS Normandie – ex ARLIN-, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV de Rouen et de Caen), l'URAASS – ex CISS-HN- et le réseau normand qualité et santé (QUAL'VA) pilotent cet événement régional.

Le thème national de cette année sera « **Usagers, soignants : partenaires pour la sécurité des patients** »

Et

dans le cadre de la septième édition, **un concours est organisé**, ouvert à tous les acteurs de santé, dont l'objectif est de faire connaître et distinguer des projets élaborés en partenariat entre usagers et soignants pour améliorer la sécurité des patients.

Vous pouvez retrouver toutes les informations utiles sur la page internet dédiée de l'ARS <https://www.normandie.ars.sante.fr/semaine-de-la-securite-des-patients-1>



Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire disponible sur le [site internet du CRPV de Haute-Normandie](#) ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.



Le CRPV de Rouen-Normandie lance son compte twitter # [CRPV Rouen](#) !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



**N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros**

Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

Sur papier libre, *via* le [formulaire Cerfa](#)* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !



Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/