

P Pharmacovigilance

Provence-Corse-Nice-Alpes-Côte d'Azur

CRPVs
Marseille-Provence-Corse
et Nice-Alpes-Côte d'Azur



Bulletin d'information
trimestriel n°26
Juin-juillet-août 2018

>> 02

VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Erreurs médicamenteuses :
encore la chlorhexidine !
BCG thérapie intra-vésicale :
attention au risque de "BCG-ites" évitables
Thrombopénies Induites par l'Héparine
(TIH) : à propos de 2 cas

>> 06

LE POINT SUR

Complications oculaires des traitements
hormonaux dans le cancer du sein
Plantes et traitements de la LMC :
attention aux cocktails

>> 08

NOUS AVONS LU POUR VOUS

Effets indésirables neuropsychiatriques des
bêta-lactamines
Informations de pharmacovigilance et
communiqués des autorités de tutelle

>> 09

**ET SI C'ÉTAIT LE
MÉDICAMENT ?**

ars
Agence Régionale de Santé
Provence-Alpes
Côte d'Azur

ars
Agence Régionale de Santé
Corse

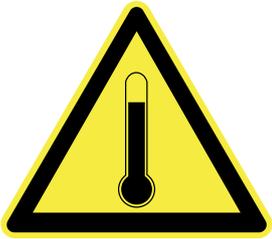
 Centre
Hospitalier
Universitaire
de Nice

AP-HM
Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT :
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr



ÉDITO



Avec les beaux jours revient le risque de canicule ; outre les patients fragiles, il faut songer à la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur. La stabilité des médicaments à la chaleur est évaluée avant leur AMM et les durées et conditions de conservation sont fixées en fonction. Elles sont mentionnées sur le conditionnement des médicaments.

En cas de période de canicule, nous vous rappelons les points suivants

- 💊 Médicaments à conserver entre +2 et +8°C (réfrigérateurs) : la canicule devrait être sans conséquence sur leur stabilité s'ils sont utilisés assez rapidement une fois sortis du réfrigérateur
- 💊 Médicaments à conserver à une température inférieure à 30°C : Le dépassement ponctuel de ces températures (jusqu'à quelques semaines) n'a pas de conséquence (absence de dégradation), de même que les médicaments sans mention particulière
- 💊 Médicaments biologiques (insuline, somatropine...) qui se conservent hors du réfrigérateur après ouverture à des températures <30°C : Se rapprocher du laboratoire dont les coordonnées figurent sur la notice et l'emballage extérieur (conditionnement secondaire) en cas d'exposition à des températures caniculaires
- 💊 Formes galéniques particulières sensibles à la chaleur (suppositoires, ovules...) : l'aspect du produit à l'ouverture conditionnera l'utilisation ; tout produit d'apparence modifiée ne doit plus être utilisé (indépendamment de la qualité du principe actif).

[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/(offset)/0)

Pr MD Drici

Pharmacovigilance Provence-Corse-Nice-Alpes-Côte d'Azur

Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice :

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Nadège Parassol-Girard, Fanny Rocher, Anne Spreux, Delphine Viard.

© Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CC0

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

CRPV de Marseille-Provence Corse :

Marie Boyer, Delphine Castellan, Anne Default, Brigitte Gueniot, Farid Kheloufi, Joëlle Micallef, Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

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

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr





Erreurs médicamenteuses : encore la chlorhexidine !

Des erreurs de voie d'administration de la chlorhexidine nous sont toujours rapportées parmi les notifications d'erreurs médicamenteuses. En voici une marquante en illustration :

Une patiente de 32 ans est prise en charge pour son accouchement. Dans le cadre de la préparation de sa péridurale, une cupule de NaCl du kit de rachianesthésie est préparée ainsi qu'une cupule contenant de la chlorhexidine pour antiseptie locale. Pour éviter toute confusion entre les cupules de NaCl et de chlorhexidine, la cupule de NaCl a été colorée en rouge. Cependant, il a été nécessaire d'utiliser une seconde cupule de NaCl, qui n'a pas été colorée amenant à une confusion avec la cupule de chlorhexidine et cette dernière a été utilisée pour diluer le produit d'anesthésie administré en péridurale. Dans les suites immédiates de l'injection, la patiente a présenté une parésie. Traitée par corticoïdes, une amélioration est observée. Cependant, la patiente présente toujours des sensations de « picotements et décharges électriques dans les membres inférieurs » 4 mois plus tard.

Notre commentaire :

Ce type de confusion est loin d'être isolé. En effet, 193 déclarations enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance font état d'une erreur de voie d'administration concernant la chlorhexidine ; 42 d'entre elles se sont révélées graves...

Dans les 5 derniers mois, trois autres erreurs médicamenteuses et une notification impliquant la chlorhexidine nous ont été signalées. Pour deux de ces erreurs, l'origine est une confusion avec la solution de sérum physiologique dont le packaging est fort semblable (cf. Figure 1). Les patients ont utilisé la chlorhexidine comme solution nasale ou en collyre, provoquant des sensations de brûlures locales, picotements, gênes transitoires. Ces erreurs, généralement sans gravité, peuvent avoir cependant des conséquences bien plus sévères comme dans le cas que nous vous présentons.

Ainsi, alors qu'une alerte a été lancée à ce sujet en 2014 par la Haute Autorité de Santé - https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1762480/fr/confusion-antiseptique-et-anesthésique-injectable -, la problématique demeure 4 ans plus tard.

Les deux dosettes sont en tous points comparables. Les mêmes couleurs sont utilisées. Le conditionnement et la présentation de la chlorhexidine ne comportent aucune information précisant que l'usage est réservé à une utilisation externe. L'ANSM a été informée de ce risque d'erreur lié à une présentation similaire.

Il est urgent de mettre en place des solutions pour distinguer ces deux produits dans toutes les pharmacies (privées et publiques). Une amélioration du packaging et de la présentation de la chlorhexidine ainsi qu'une vigilance accrue semblent nécessaires afin d'éviter toute nouvelle erreur d'administration.



(1) dosette de sérum physiologique

(2) dosette de de chlorhexidine



BCG thérapie intra-vésicale : attention au risque de "BCG-ites"

Un patient de 75 ans, traité par instillations de BCG depuis plusieurs années pour un cancer urothélial a été opéré d'un anévrisme de l'aorte. Deux semaines après sa dernière instillation, il est hospitalisé dans un contexte d'abcès fistulisé à la peau au niveau du scarpa gauche en regard d'un pontage aorto-bi-fémoral posé. Au cours des deux années séparant l'opération de sa dernière hospitalisation, l'état général s'est dégradé avec une perte totale de près de 20 kg. Les prélèvements, réalisés lors de ce dernier épisode au niveau du scarpa gauche, mettaient en évidence des bacilles acido-alcool-résistants. Le traitement de son cancer urothélial par instillations intra vésicales de BCG est définitivement interrompu exposant alors ce patient à une progression de sa tumeur.

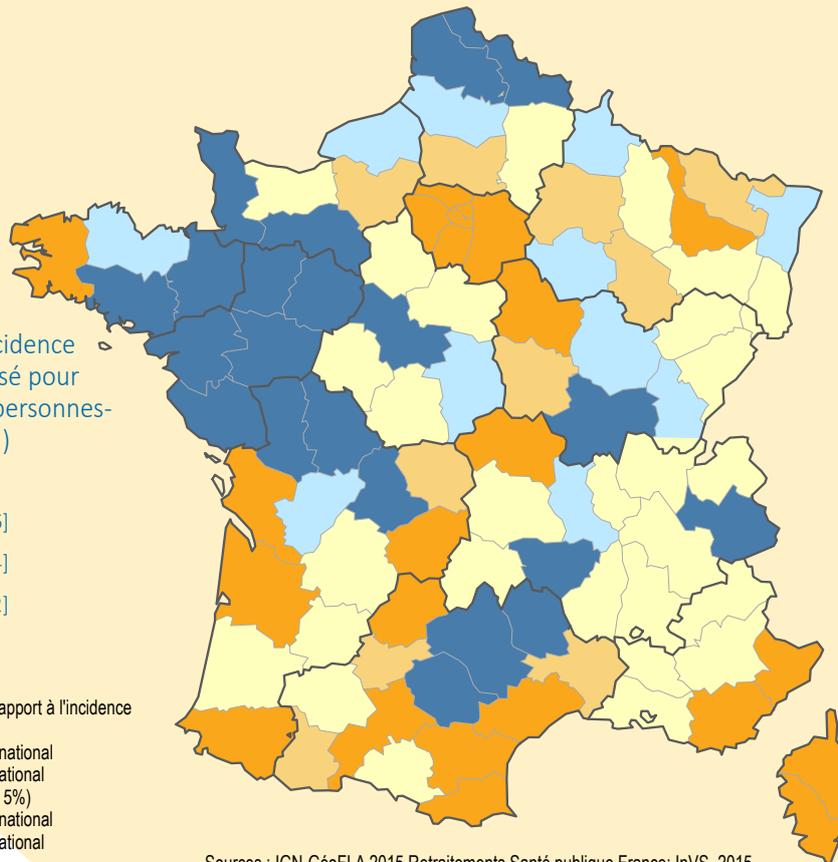
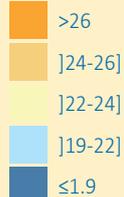
Notre commentaire :

Le risque d'infection par le BCG lors d'instillations intra vésicales, appelé "BCG-ites", est un effet indésirable bien décrit, nécessitant des précautions d'emploi. Depuis janvier 2017, l'incidence des "BCG-ites" suite aux instillations de BCG dans le cadre du traitement du cancer de la vessie non invasif, augmente dans les Alpes-Maritimes. Sur le plan national, 49 cas graves impliquant une BCG thérapie (toutes spécialités confondues), sont déclarés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (du 01/01/2017 au 16/05/2018), dont 12 (25%) rapportés au CRPV de Nice. L'effet peut être de sévérité variable, allant d'une infection locale à une maladie disséminée : Ces 12 cas se répartissent en 1 cas de dissémination régionale (orchite) et 11 cas systémiques (8 de "BCG-ites"

généralisées avec atteinte pulmonaire, 1 cas avec des lésions hépatiques et 2 cas avec des manifestations ostéoarticulaires). La survenue d'une "BCG-ite" impose l'arrêt définitif de la BCGthérapie et une prise en charge thérapeutique par antituberculeux. Ainsi, parmi ces cas récemment notifiés, certains ont conduit à la dépose d'une prothèse de hanche, l'arrêt de la thérapie et/ou la progression de la tumeur. Ces chiffres reflètent une répartition non homogène et aléatoire de cet effet grave. Une enquête étiologique locale ne nous a pas permis de retrouver de lien direct avec la spécialité utilisée puisque la spécialité et les lots utilisés varient dans les observations : 6 Immucyst®, 6 BCGMedac®, avec des numéros de lot différents (quand disponibles).

Incidence du cancer de la vessie chez la femme par département 2008-2010 France métropolitaine

Taux d'incidence standardisé pour 100 000 personnes-années (*)



(*) Les classes ont été définies par rapport à l'incidence nationale standardisée 2008-2010

- plus de 15% supérieure au niveau national
- de 5 à 15% au-dessus du niveau national
- comparable au niveau national (+/- 5%)
- de 5 à 15% au-dessous du niveau national
- plus de 15% inférieure au niveau national

Sources : IGN-GéoFLA 2015 Retraitements Santé publique France; InVS, 2015
Estimations de l'incidence départementale des cancer en France métropolitaine, 2008-2010
Partenariat Francim-HCL- Santé publique France-INCa.

Nous avons cependant constaté un défaut d'information des patients sur les modalités de transport et d'élimination de ces souches vivantes atténuées et des instillations sans contrôle préalable, la survenue d'une fièvre à chacune des instillations, un temps de contact intra vésical du produit > 2 heures pour certains, alors que les recommandations préconisent un temps maximum de 2 heures et une instillation traumatisante dans un cas. Au total, il semble exister une disparité entre les protocoles d'instillation en fonction des structures de prise en charge, un défaut de suivi des recommandations ainsi qu'une information insuffisante des patients. Les années précédentes, le taux moyen de déclarations d'effets indésirables associés aux BCG thérapies toute spécialité confondue est de 1.2 ± 0.5 .

Il serait nécessaire d'uniformiser certaines pratiques, en accord avec les recommandations de la Société Française d'Urologie et notamment de systématiser et homogénéiser :

- 🔑 les contrôles pré instillations (ECBU, bandelettes urinaires),
- 🔑 le temps maximal d'instillation à 2 heures,
- 🔑 les informations données aux patients (transport, élimination, principe de la technique),
- 🔑 les événements indésirables nécessitant un avis médical
- 🔑 le calendrier de surveillance de la tumeur.

Références bibliographiques :

Roupret, M., et al., European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. Eur Urol, 2013. 63(6): p. 1059-71.

Saint, F., [Bacillus of Calmette-Guérin immunotherapy: which protocol?]. Prog Urol, 2008. 18 Suppl 5: p. S99-104.

Urofrance, Fiche info patient_instillation endo-vesicale de BCG.



Thrombopénies Induites par l'Héparine (TIH) : à propos de 2 cas

Un patient âgé de 85 ans, aux antécédents de fibrillation auriculaire, d'AVC cérébelleux, de carcinome urothélial et de rétrécissement aortique est traité dans les suites de la pose de prothèse de hanche par enoxaparine. A l'instauration du traitement, Le 01/01/2018, les plaquettes sont à 254 Giga/l. Le 10/01/2018, elles chutent à 63 Giga/L. Le Score 4T est mesuré à 6. Les anticorps anti-PF4 sont à 15.09 U/ml. Une activité pro-agrégante du plasma du patient en présence d'énoxaparine est retrouvée. Le patient ne présente pas de thrombose. Le relai est pris par danaparoiide sodique, et dès le 13/01, les plaquettes sont à 87 puis à 133 le 17/01 et à 157 le 21/01. Le relai est pris par AVK le 21/01.

Une patiente âgée de 36 ans est admise pour choc cardiogénique sur probable cardiomyopathie du post-partum et bénéficie d'une oxygénation membranaire extracorporelle (ECMO) avec héparinothérapie curative par héparine sodique devant la présence d'un thrombus du ventricule gauche le 29/04/2018. A l'instauration du traitement, le 29/04/2018, les plaquettes sont à 114 Giga/l. Le 04/05/2018, elles chutent à 74 Giga/L avec présence d'un thrombus aortique occlusif au niveau de l'aorte coélique avec migration au niveau de l'artère mésentérique supérieure, des artères rénales et jusqu'au niveau aorto-iliaque. Le Score 4T est mesuré à 6. Les anticorps anti-PF4 sont positifs avec un titre à 14.6 UI/ml. La recherche d'une agrégation plaquettaire est positive. Le relai est pris par argatroban.

Au travers de ces cas nous souhaitons rappeler que :

Les thrombopénies immunes de type 2 (TIH) peuvent survenir sous HBPM, même si elles sont 10 fois moins fréquentes que sous héparine non fractionnées (incidence moyenne de 1 % vs 3 à 5%).

TIH associée à une thrombose
(50% des thrombopénies)

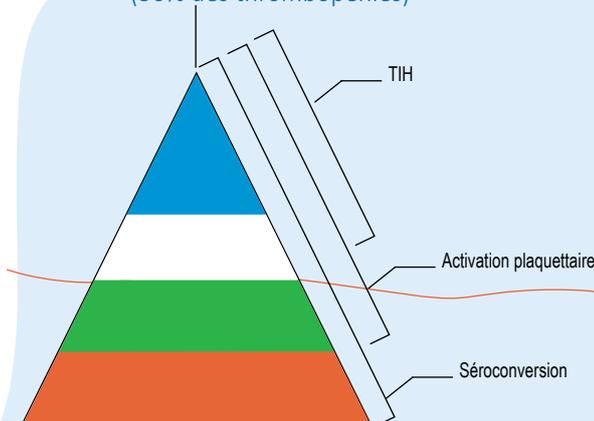


Figure 1 : Modèle de l'iceberg illustrant la physiopathologie des TIH (Iceberg en totalité = Ensemble des patients traités par héparine ayant développé des Ac anti-PF4 ; La partie émergée correspond aux patients présentant des manifestations cliniques)

Le diagnostic est à parts égales clinique et biologique. Ainsi, la seule constatation de la présence d'anticorps anti-PF4 (chimiokine libérée des granules α au cours de l'activation plaquettaire) par ELISA ne doit pas faire conclure à une TIH (forte sensibilité et faible spécificité de ce test) a fortiori si les éléments cliniques et chronologiques (évalués lorsque cela est possible par le score 4T (Voir Tableau 1) ne sont pas probants et que les taux mesurés sont faibles. Le test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine plus spécifique n'est réalisé qu'en cas de forte suspicion sur des éléments cliniques et biologiques (la probabilité d'avoir un test d'agrégation plaquettaire positif n'atteint 50% que pour des valeurs de densité optique ≥ 1.4 UI).

La TIH ne correspond pas à une réaction immune classique. Les anticorps impliqués sont principalement d'isotype IgG et le délai de survenue est en moyenne de 5 à 10 jours lors de la première réaction (mais également lors de la réintroduction éventuelle d'une héparine à distance de l'épisode de TIH). Par ailleurs, les anticorps ne sont généralement plus détectables après une période de 40 à 100 jours.

Le relai par AVK ne doit pas être effectué avant que les plaquettes ne soient remontées au minimum à 100 giga/l (150 giga/l pour certains auteurs).

La recherche d'une CIVD et d'une thrombose doit être systématique (survenue parfois tardive). La fréquence est en moyenne de 30 à 70% pour les thromboses veineuses et de 15 à 30% pour les thromboses artérielles.

Tableau 1 : Score 4T



	2 points	1 point	0 point
Thrombocytopenia	> 50% decrease or nadir 20-100x10 ⁹ /l	30-50 % decrease or nadir 10-19x10 ⁹ /l	< 30% decrease or nadir <10x10 ⁹ /l
Start heparin-thrombocytopenia	5-10 days or < 1 day if exposure to heparin 3 days before	> 10 days or < 1 day if exposure 30-100 days before	< 1 day (without recent exposure)
Thrombosis	Confirmed	Doubtful	No
Thrombocytopenia with another cause	No	Doubtful	Confirmed

Références bibliographiques

Motie et al. comparing the incidence of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients receiving heparin (UHF) and enoxaparin (LMWH). Biomedical Research 2017; 28 (5): 2002-2007

Warkentin et al. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. J Thromb Haemost. 2008 Aug;6(8):1304-12

Vayne et al. Données actualisées sur les thrombopénies induites par l'héparine. Revue Francophone des Laboratoires. Volume 2017, Issue 494, July–August 2017, Pages 41-53

Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. Curr Opin Hematol. 2016 Sep; 23(5):462-70.

LE POINT SUR



Complications oculaires des traitements hormonaux dans le cancer du sein

Les traitements hormonaux des cancers du sein ont démontré leur efficacité sur la survie des patientes atteintes de cancer du sein. Si les effets secondaires de ces médicaments comme les troubles thromboemboliques (3% majorés par la chimiothérapie) ou ostéo articulaires (+/- 45%) sont bien connus, les complications oculaires à l'inverse, certes moins fréquentes, ne doivent cependant pas être ignorées des médecins pour les antioestrogènes (Tamoxifène, fluvestrant) mais surtout la classe des anti-aromatases (exemestane, létrozole, anastrozole). Les effets bien connus du tamoxifène sont les atteintes cornéennes (dépôts) responsables d'une baisse de la vision (réversible à l'arrêt), rétiniennes avec œdème maculaire et dépôts blanchâtres avec également baisse de la vision plus ou moins réversible, et du nerf optique (névrite optique). Ces manifestations sont dose-dépendantes (> 50g en dose cumulée). Pour le fluvestrant (Faslodex®) associé en pratique courante au palbociclib (Ibrance®), les effets oculaires sont à type de vision floue et sécheresse oculaire.

Les manifestations oculaires induites par les anti-aromatases sont le plus souvent des troubles visuels à type de sécheresse oculaire par atteinte de l'épithélium cornéen notamment pour l'exemestane (Aromasine®). L'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®) peuvent être responsables de sécheresse oculaire, de cataracte, d'inflammation oculaire avec flou visuel. Des thromboses de la veine centrale de la rétine et des décollements du corps vitré ont également été décrits ainsi que des œdèmes macrokystiques de la macula et des névrites optiques. Les complications oculaires des traitements hormonaux des cancers du sein sont rares mais peuvent être sévères et dans tous les cas altèrent la qualité de vie des patientes. Elles doivent être connues et au moindre doute, malgré l'absence de recommandations les concernant, un examen ophtalmologique doit être requis.

Références bibliographiques

Gianni L, et al. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer: results from International Breast Cancer Study Group trials. Cancer. 2006; 106(3): 505-13. Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2013

Miltiadis Papathanassiou and al. Exemestane-induced corneal epithelial changes. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2010 ; 29(3) :209-211.

A-A.Hui-bon-Hoa et al Maculopathie atrophique au Tamoxifène. Journal Français d'ophtalmologie(2011)34, 35.e1-35.e5.

Alvin Eisner- ShiuH-Wen Luoh(2011) Breast Cancer Medications and Vision :Effects of Treatements foe Ealtly-stageDisease.Current Eye Research,36 :10,867-885



Plantes et traitements de la LMC : attention aux cocktails



La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est devenue aujourd'hui une hémopathie chronique depuis la mise sur le marché des Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK). Les patients, plus actifs dans leur prise en charge par l'accès à de multiples informations grâce à internet, ont souvent recours à l'automédication, particulièrement la médecine douce et la phytothérapie. La question de l'innocuité de ces plantes peut être soulevée ainsi que leurs interactions potentielles avec les ITK. Les données scientifiques et médicales en termes d'efficacité, de sécurité d'utilisation comme des risques d'interaction médicamenteuse sont encore peu connues. Dans ce contexte, vous nous sollicitez de plus en plus fréquemment pour connaître ces risques.

Voici une courte revue de la littérature sur le risque de leur consommation chez les patients traités par un ITK pour une LMC. Les préparations à base de plantes ayant un effet anxiolytique, antiémétique ou vitalisant sont préférentiellement consommées chez ces patients. Des interactions avec le ginseng, le millepertuis et/ou le jus de pamplemousse sont bien documentées pour l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib. Il n'est pas retrouvé d'interaction avec les autres molécules ITK mais, étant donnée leur parenté chimique, les interactions avec l'imatinib pourraient être extrapolées aux autres molécules de cette famille.

Panax ginseng : Un patient traité par imatinib (400 mg par jour) depuis 7 ans, a présenté une hépatite cytolitique (ALAT 1069 U/L, ASAT 481 U/L) après 3 mois de consommation journalière d'une boisson contenant du ginseng⁽¹⁾.

Citrus maxima ou pamplemousse : Un risque significatif de torsades de pointe et de myélotoxicité a été identifié lors d'une association avec le nilotinib ou le dasatinib. Cette interaction est due à des composés de la famille des furanocoumarines présentes dans le pamplemousse. D'autres agrumes (oranges amères, bergamote...) sont également riches en furanocoumarines (dont la plus puissante est la bergamotine) et pourraient avoir des effets similaires appelant à la prudence lors de leur consommation avec des ITK.

Hypericum perforatum ou millepertuis ou encore St John's Wort : Chez des sujets sains consommant 300 mg de millepertuis 3 fois par jour, l'aire sous la courbe de l'imatinib diminue significativement de 30 % pouvant être responsable d'une perte d'efficacité cliniquement significative du traitement.

Quelques données suggèrent des interactions médicamenteuses et le risque de survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation de plantes et compléments alimentaires. Mais les données disponibles sont très succinctes et un défaut d'information ne permet pas d'écartier le risque d'effet potentiellement nocif par interaction. Dans ce contexte, une consommation sécurisée des chimiothérapies anticancéreuses nécessite d'envisager toutes les interactions possibles, incluant tout produit de phytothérapie et complément alimentaire. Cette précaution se doit d'être généralisée à d'autres traitements utilisés au long cours pour des pathologies chroniques, tels que les autres molécules ITK mais également dans des domaines infectieux avec les antirétroviraux ou encore dans la transplantation avec la ciclosporine pour n'en citer que quelques-uns. Les plantes n'ont donc pas fini de nous surprendre...

Pour information complémentaire : les recommandations données aux patients pour leur suivi : <https://www.lmc-france.fr/au-service-du-patient/point-info-lmc-france/>

Références bibliographiques :

Bilgi, N., et al., Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(5): p. 926-8.

Bailey, D.G., G. Dresser, and J.M. Arnold. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*, 2013. 185(4): p. 309-16.

He, K., et al., Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol*, 1998. 11(4): p. 252-9.

Frye, R.F., et al., Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 76(4): p. 323-9.

Smith, P., et al., The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy*, 2004. 24(11): p. 1508-14.





Effets indésirables neuropsychiatriques des bêta-lactamines

Les antibiotiques et plus particulièrement les bêta-lactamines font partie des médicaments les plus utilisés dans le monde. Bien qu'elles soient la plupart du temps bien tolérées, elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables neurologiques graves. Ces effets indésirables neuropsychiatriques restent méconnus des professionnels de santé et des patients et se manifestent la plupart du temps par :

des troubles psychiatriques isolés (hallucinations, état d'agitation, délire et psychose)

des encéphalopathies réversibles (confusion, stupeur, troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma)

des myoclonies, convulsions et états de mal épileptique non convulsif

Le mécanisme physiopathologique de cette toxicité résiderait principalement dans une modification de la neurotransmission inhibitrice au niveau de certains récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique (GABA) ce qui expliquerait la survenue d'encéphalopathies, de myoclonies ou d'épilepsie. Une hypothèse impliquant le glutamate a également été évoquée. En ce qui concerne les effets de type psychose, ils ne sont à ce jour pas clairement élucidés.

Parmi les médicaments les plus pourvoyeurs, on retrouve certaines pénicillines comme la pipéracilline, des céphalosporines telles que le céfépime ou le ceftazidime ainsi que des carbapénèmes tels que l'imipénème.

L'âge, une pathologie cérébrale préexistante (ex : épilepsie, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, etc.) et une fonction rénale altérée sont des facteurs favorisant la survenue de troubles neurologiques sous bêta-lactamines.

En effet, cette toxicité neurologique est principalement observée chez des patients insuffisants rénaux recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé. Cependant, des cas ont également été rapportés chez des patients à fonction rénale normale, recevant notamment certaines bêta-lactamines comme le céfépime, à des posologies supérieures aux doses recommandées.

L'évolution de ces différentes manifestations neurologiques est favorable dans la plupart du temps à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse, mais des cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Dans ce contexte, il est important de

Réaliser une adaptation de la posologie à la fonction rénale pour les médicaments éliminés par voie rénale.

Surveiller la fonction rénale du patient lors de la prescription concomitante de médicaments néphrotoxiques : aminosides, diurétiques...

Suspecter un surdosage en bêta-lactamines en cas de troubles neurologiques ou d'aggravation de troubles neurologiques.

Réaliser un dosage des concentrations plasmatiques de l'antibiotique si possible

En cas de suspicion d'effet neuropsychiatrique sous bêta-lactamines, il est **nécessaire d'entrer en contact avec le Centre Régional de Pharmacovigilance** de sa région afin de déterminer le degré d'imputabilité de la molécule impliquée et d'établir un diagnostic de pathologie iatrogène, notamment chez certains patients hospitalisés en service de soin critique et recevant concomitamment des médicaments agissant sur le système nerveux central. De même, il est recommandé de se rapprocher d'un laboratoire de pharmacologie clinique afin de caractériser le degré d'exposition et d'optimiser la prise en charge du patient (ajustement de posologie, délai de reprise du traitement, etc...).

Références bibliographiques
Shamik Bhattacharyya & al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 2016 Mar 8; 86(10):963-71
Marie F Grill and Rama K Maganti. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep; 72(3): 381-393
Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. *Drug Saf*. 2017 Dec;40(12):1171-1198.

Informations de pharmacovigilance et communiqués des autorités de tutelle



Céfépime (Axepim® et génériques) et rappel du risque d'effet neurologique grave

Pour faire suite à notre article juste au dessus, il est rappelé que de fortes posologies en céfépime peuvent entraîner des manifestations neurologiques sévères d'évolution généralement favorable après arrêt du traitement et/ou hémodialyse, mais parfois d'évolution fatale.

Ce médicament étant éliminé par voie rénale, ce risque est majoré chez l'insuffisant rénal en cas de posologie élevée et non adaptée, particulièrement chez le sujet âgé. Nous rappelons le tableau d'adaptation des posologies avec la fonction rénale.

Protocole d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal

Posologie usuelle	Clairance à la créatinine (ml/min)			
	50 - 30	29 - 11	≤ 10	Hémodialyse
1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	250 mg, 1 fois par jour	dose de charge : 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 2 fois par jour	2 g, 1 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	dose de charge : 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 3 fois par jour	1 g, 3 fois par jour	1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	dose de charge : 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
50 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 2 fois par jour	25 mg/kg 1 fois par jour	

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cefepime-Axepim-R-et-ses-generiques-rappel-des-risques-d-effets-indesirables-neurologiques-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-d-insuffisance-renale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Acide tranexamique (Exacyl®) injectable et risque d'insuffisance rénale aiguë à fortes doses dans les hémorragies du post-partum

L'acide tranexamique, antifibrinolytique qui inhibe l'activation du plasminogène en plasmine, est indiqué en prévention et dans le traitement des hémorragies par fibrinolyse générale ou locale, à la posologie de 0.5 à 1g en IV lente 2 à 3 fois par jour.

Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence que l'utilisation de doses totales >2g dans le traitement de l'hémorragie du post-partum pouvait être un facteur de risque de survenue d'atteintes rénales de type nécroses corticales. La prudence est donc recommandée lors de l'utilisation de doses totales >2g. De plus, son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale grave et une adaptation de posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/EXACYL-R-0-5-g-5-ml-I.V.-solution-injectable-acide-tranexamique-Mises-en-gardes-sur-le-risque-potentiel-d-atteinte-renale-aigue-en-cas-d-utilisation-de-doses-superieures-a-2-g-doses-totales-dans-les-Hemorragies-du-Post-Partum-HPP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Contre-indication de l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* (Ultra-Levure®) chez les patients en état critique ou immunodéprimés

Ce traitement, obtenu par fermentation de la levure *Saccharomyces boulardii*, est une flore intestinale de remplacement dans le traitement d'appoint de la diarrhée, avec une réhydratation.

Un risque de fongémie à *Saccharomyces boulardii* chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central est déjà connu. Des cas sont également rapportés chez des patients hospitalisés en état critique ou immunodéprimés, généralement d'évolution favorable mais certains ont été fatals.

Ainsi, l'utilisation d'Ultra-Levure®, est à présent contre indiquée chez le patient porteur d'un cathéter veineux central et chez le patient en état critique ou immunodéprimé. La manipulation de ce traitement en présence de ce type de patient, même non traité, doit se faire avec précautions pour éviter toute contamination aéroportée ou manuportée : ne pas ouvrir de sachet ou de gélule dans la chambre du patient, porter des gants jetables et se laver les mains.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Saccharomyces-boulardii-ultra-levure-ajout-d-une-contre-indication-chez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes-Lettres-aux-professionnels-de-sante>



Denosumab (Xgeva®) et risque de second cancer primitif

Une analyse de 4 études cliniques de phase III a rapporté un taux de second cancer primitif plus élevé chez le patient traité pour un cancer avancé par dénosumab versus acide zolédronique (1.1% versus 0.6% à un an), sans profil particulier de second cancer mis en évidence.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit est en cours de modification afin d'intégrer cette information.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/XGEVA-denosumab-Risque-de-second-cancer-primitif-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Rappel de l'interdiction d'utilisation des anorexigènes en France

Il a été récemment porté à la connaissance de l'ANSM une prescription d'amfépramone, anorexigène de type amphétaminique, par un médecin français pour un patient qui se le procurait à l'étranger.

Il est cependant rappelé que, compte tenu d'un bénéfice insuffisant dans le traitement de l'obésité et du surpoids, d'un risque d'effets indésirables potentiellement sévères (hypertension artérielle pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et risque de dépendance), le rapport bénéfice / risque des anorexigènes amphétaminiques a été évalué défavorable depuis plusieurs années. Ainsi, leur Autorisation de Mise sur le Marché a été suspendue depuis 1999 en France puis retirée en 2006

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-anorexigenes-amphetaminiques-sont-strictement-interdits-en-France-Point-d-information>

Rappel des recommandations des préparations magistrales et hospitalières : à propos de la mélatonine

Une préparation magistrale ou hospitalière ne peut être prescrite et réalisée qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée et disponible. Elle doit alors être dispensée sur prescription médicale. Ainsi, la spécialité pharmaceutique à base de mélatonine Circadin®, soumise à prescription médicale obligatoire, est indiquée chez l'adulte > 55 ans dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire à raison de 2 mg/j jusqu'à 13 semaines de traitement (en AMM) et chez l'enfant de 6 à 18 ans dans le traitement des troubles du sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique à la posologie de 4 à 6 mg/j (en RTU). La réalisation de préparations à base de mélatonine est donc réservée aux patients n'entrant pas dans cet AMM ou cette RTU.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine-Point-d-Information>

Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)

Dans notre précédent bulletin, nous vous rappelions le risque d'effet secondaire grave lié à l'utilisation de fluoropyrimidines chez le patient présentant un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par l'illustration d'un cas récent fatal (cf bulletin N°25). Une première information de l'ANSM a été diffusée en février 2018 pour recommander la réalisation d'un dépistage en déficit en DPD en prévision d'un traitement par 5-fluorouracile ou capécitabine.

Une nouvelle communication vient compléter ces informations en précisant les modalités de mise à disposition d'un antidote, l'uridine triacétate (Vistogard®) lors d'un surdosage en fluoropyrimidine ou en cas de toxicité précoce (<96h) grave ou inhabituelle, en ATU nominative.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prevention-des-effets-indesirables-graves-lies-a-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-lors-de-traitement-par-fluoropyrimidines-5-fluorouracile-et-capecitabine-Point-d-Information>

Rappel du risque de toxicité neuropsychiatrique de la méfloquine (Lariam®)

La méfloquine (Lariam®), antipaludique de synthèse, a été associée à un risque de survenue de troubles neuropsychiatriques potentiellement sévères pendant le traitement mais également plusieurs mois après l'arrêt du traitement. En conséquence, sa place dans la chimioprophylaxie antipaludéenne se situe en dernière intention. Il est contre indiqué en cas de troubles psychiatriques ou d'antécédents de convulsions. Les patients traités doivent être avertis de ces risques. Ils doivent arrêter ce traitement en cas de survenue de tels troubles et avertir leur médecin traitant

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-du-Lariam-dans-la-chimioprophylaxie-du-paludisme-Point-d-information>



Centre Régional
de Pharmacovigilance
Marseille Provence Corse

.....

Déclarez-nous vos effets indésirables

Pour Marseille et sa région, pharmacovigilance@ap-hm.fr
Pour Nice et sa région, <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

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

HÔPITAL DE CIMIEZ

 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

 04.92.03.47.08

 04.92.03.47.09

 pharmacovigilance@chu-nice.fr

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

