



Kétamine : risque
d'atteintes
hépatiques graves

P.2

Adaptation de la
posologie des
médicaments à la
fonction rénale chez
le sujet âgé

P.3

Réponse au test de
lecture (juillet 2017)

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Editorial

Pr Marie-Laure Laroche

Pour être entendus lorsqu'ils ressentent ou présentent des effets indésirables des médicaments, les patients s'investissent de plus en plus dans la pharmacovigilance. Cette année 2017 illustre particulièrement cette implication des malades, avec le MIRENA, un dispositif utérin contraceptif imprégné de lévonorgestrel, ou bien avec la nouvelle formulation du LEVOTHYROX (lévothyroxine). Des groupes sur les réseaux sociaux se constituent, l'information circule vite (trop vite ?). Les fausses informations aussi, avec des conséquences bien plus délétères, alimentant la suspicion sur les médicaments, les laboratoires pharmaceutiques, le système de surveillance. Les messages des structures officielles (ANSM, Ministère de la Santé, CNOM, CNOP, sociétés savantes...) ont du mal à être entendus. Le réseau français des centres de pharmacovigilance (RFCRPV), avec son compte Twitter @reseau_CRPV, s'appuie aussi sur les réseaux sociaux, pour relayer des informations validées et répondre aux personnes qui ont besoin d'être informées et rassurées. L'abus de *retweets* n'est pas contre-indiqué !

Nous vous donnons également rendez-vous pendant la semaine de sécurité des patients (20-24 novembre 2017), sur les stands tenus par le CRPV au CHU de Limoges (site HME ou Dupuytren) pour répondre à vos questions. Notre prochain bulletin d'informations sortira également cette semaine-là.

N'hésitez pas à prendre contact avec nous à tout moment !

Bonne lecture,

L'énigme du mois

Un patient de 30 ans atteint de schizophrénie est traité et équilibré avec RISPERSAL (rispéridone) orodispersible et PARKINANE LP 5 mg depuis plusieurs mois. RISPERSAL est relayé par XEPLION (palipéridone) à raison d'une injection intramusculaire par mois. Un soir il se présente aux urgences pour un priapisme veineux douloureux évoluant depuis 36 heures.

Qu'en pensez-vous ?

Dr Claire Filloux et Angèle Boursier, externe pharmacie



Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées

Dr Hélène Géniaux

La **kétamine** est indiquée comme agent anesthésique, seule ou en association avec d'autres anesthésiques. Son usage dans la prise en charge des douleurs rebelles et lors de la réalisation de soins douloureux a fait en 2010, l'objet de recommandations de l'ANSM (1). Dans les douleurs rebelles mixtes en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré, l'ajout de kétamine permet notamment de réduire les doses d'opioïdes. L'augmentation de son usage à des fins récréatives, du nombre de cas d'abus et des signalements de trafic a très récemment conduit à la classer sur la liste des stupéfiants (2).

En juin 2017, l'ANSM signalait des cas d'**atteintes hépatiques graves** survenus chez des patients traités de manière **répétée et/ou prolongée par des doses élevées de kétamine** dans la prise en charge de **douleurs rebelles** et lors de la réalisation de **soins douloureux**. **Dix cas** ont été recensés **depuis 2014** dont **4 ont nécessité une transplantation hépatique**. Il s'agit d'atteintes cholestatiques de type cholangite, c'est-à-dire une destruction progressive des canaux biliaires (3).

Ces atteintes hépatiques survenaient après administration de kétamine de façon répétée et/ou prolongée (entre 1 mois et 5 mois de traitement continu) et à des **posologies élevées**, dans la prise en charge de **douleurs rebelles** (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) et lors de la **réalisation de soins douloureux** (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés (3-4).

Ainsi, il apparaît indispensable de respecter les **indications** et des **posologies** préconisées de kétamine et en cas d'utilisation à forte doses ou de façon prolongées de surveiller le **bilan hépatique**. Enfin, la survenue de cas évoquant ce type d'atteinte nécessite une **déclaration de pharmacovigilance** dans les plus brefs délais <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>

Références :

- (1) *Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 - Point d'Information*. Janvier 2017. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-sur-la-liste-des-stupefiants-des-preparations-injectables-a-base-de-ketamine-a-compter-du-24-avril-2017-Point-d-Information>
- (2) ANSM (ex Afssaps). *Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte - Recommandations de bonne pratique* Juin 2010 http://ansm.sante.fr/content/download/26391/348792/version/2/file/RBP_palliatifs_argumentaire.pdf
- (3) ANSM. *Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Point d'Information*. Juin 2017 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ketamine-risque-d-atteintes-hepatiques-graves-lors-d-utilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees-Point-d-Information>
- (4) ANSM. *Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Lettre aux professionnels de santé*. Juillet 2017 http://ansm.sante.fr/content/download/107281/1359531/version/1/file/DHPC_Ketamine_04-07-2017.pdf

Quelles est la meilleure méthode pour l'adaptation de la posologie des médicaments à la fonction rénale chez le sujet âgé ?

Dr AP. Jonville-Bera (CRPV Centre Val de Loire)

avec nos remerciements pour l'aimable autorisation de reproduction

C'est la question à laquelle a répondu cette équipe lyonnaise.

En France, environ deux tiers des patients de plus de 70 ans ont une altération de la fonction rénale avec une clairance estimée entre 30 et 60 ml/min et un tiers d'entre eux ont une pathologie rénale chronique. L'estimation de la fonction rénale est donc une préoccupation quotidienne en gériatrie.

Elle a 2 objectifs : diagnostiquer une pathologie rénale afin de la prendre en charge et donc estimer le mieux possible le taux de filtration glomérulaire ; adapter la posologie des médicaments à élimination rénale afin de limiter le risque d'effet indésirable. Mais la mesure de la filtration glomérulaire par une méthode directe étant difficile à réaliser, on utilise une estimation par la clairance de la créatinine. Jusque dans les années 70, les cliniciens et les biologistes utilisaient la méthode de Cockcroft et Gault (CG), mais depuis, de nouvelles méthodes sont apparues : MDRD et CKD-EPI. Cependant, la méthode de CG est encore la méthode de référence pour l'adaptation posologique des médicaments lors des essais cliniques et c'est donc celle qui sert à définir les recommandations du RCP des médicaments. Les recommandations françaises préconisent l'utilisation de MDRD et CKD-EPI pour la prise en charge des pathologies rénales car plusieurs études ont conclu à leur supériorité pour estimer la filtration glomérulaire en population générale. Mais peu de données sont disponibles chez les patients obèses et chez les patients très âgés. Cette équipe a inclus tous les patients hospitalisés dans 2 unités de gériatrie durant 6 mois. Tous les patients ont bénéficié d'une estimation de la fonction rénale par les méthodes CG, MDRD et CKD-EPI et ont été classés, en fonction des résultats, en 5 catégories: (1) clairance > 90 ml/min, (2) entre 60 et 89, (3) entre 30 et 59, (4) entre 15 et 29 et (5) < 15 ml/min.

Une liste de 36 médicaments fréquemment utilisés en gériatrie et à risque en cas d'altération de la fonction rénale (précaution d'emploi, contreindication ou adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale) a été définie. Pour chaque patient ayant été traité par un de ces médicaments, il a été vérifié si la posologie prescrite était conforme à celle recommandée dans le RCP en fonction de la clairance estimée selon CG, MDRD et CKD-EPI. Deux cent quarante-neuf patients ont été inclus, d'âge moyen 83,6 ans, dont 234 (94 %) avaient reçu au moins un des 36 médicaments « à risque ». L'estimation de la fonction rénale de ces patients différait statistiquement en fonction de la méthode utilisée. Ainsi, l'estimation utilisant CG donnait une clairance significativement plus basse qu'avec MDRD et CKD-EPI, la différence la plus importante (environ 20 points) étant observée avec MDRD. Les résultats sont édifiants : les méthodes MDRD et CKD-EPI classent 2 fois plus souvent les patients avec une fonction rénale normale (> 90 ml/min) ou peu altérée (60 à 89 ml/min) que CG (60 vs 31 %) et l'utilisation de la méthode CG a classé 3 fois plus de patients en catégorie 4 ou 5 que MDRD et CKD-EPI (17 % vs 5 et 6 %). Par ailleurs, la formule MDRD a classé 2 fois plus de patients en stade 1 que CKD-EPI. Ainsi, 20 % des patients recevaient au moins un médicament pour lequel la posologie n'était pas adaptée à celle recommandée dans le RCP. L'utilisation de l'estimation par MDRD ou CKD-EPI était en désaccord avec la méthode CG chez 25 % des patients. Cette discordance allait dans le sens d'une surestimation de la fonction rénale dans 95 % des cas se traduisant par une posologie trop élevée par rapport à celle recommandée. Cette discordance était plus fréquente chez les patients plus âgés, d'un poids plus faible et de surface corporelle plus faible ou ayant une créatininémie plus élevée. L'estimation de la fonction rénale par les méthodes MDRD ou CKD-EPI permet de mieux suivre la fonction rénale des patients, mais leur utilisation pour l'adaptation posologique chez le sujet âgé se traduit pour 1 quart d'entre eux par l'utilisation d'une posologie trop élevée. Pour l'adaptation de la posologie des médicaments, la méthode de CG, utilisée dans les essais cliniques, doit rester la méthode de référence pour éviter tout risque d'effet indésirable évitable.

Fundamental and Clinical Pharmacology 2017;31;110-9

Réponses au test de lecture (juillet 2017)

Dr Claire Filloux et Dr Hélène Géniaux

Les réponses correctes apparaissent en gras.

Test 1

Mme P. qui a présenté une réaction d'hypersensibilité avec un PCI est au restaurant...

1. Elle peut commander du poisson mais doit éviter les fruits de mer.
2. Par prudence, Mme P devrait préférer une entrecôte.
3. L'iode contenu dans les produits de la mer pourrait être à l'origine d'un choc anaphylactique chez Mme P.
4. **Mme P peut commander ce qui lui fait plaisir !**

Test 2

Associée à 2 autres signes, l'intolérance à l'aspirine ou aux AINS constitue la triade de Fernand Vidal, lesquels ?

1. **Asthme**
2. Allergie aux graminées
3. **Polypose nasale**
4. Prurit

Test 3

Monsieur T., 35 ans consulte aux urgences en raison de lombo-sciatalgies gauches persistantes malgré un traitement antalgique par paracétamol 4 x 1 g/j. Un traitement par kétoprofène est prescrit. Monsieur T. rapporte que, l'an dernier, lors de la prise d'ibuprofène il a présenté une gêne respiratoire et un prurit oculaire dans les heures suivant la prise de ces substances et que, quand il était adolescent, un traitement par aspirine avait entraîné un gonflement périorbitaire associé à une rhinorrhée.

Selon vous,

1. Monsieur P. peut recevoir du kétoprofène sans risque
2. Monsieur P. est allergique aux AINS
3. **Il pourrait s'agir d'une hypersensibilité (pharmacologique) aux AINS**
4. **Le mécanisme pourrait être lié à la formation accrue de leucotriènes par inhibition excessive de biosynthèse des prostaglandines**

REPONSE A

QUESTION :

Madame D. se présente à l'officine avec une ordonnance d'ACTIQ (Fentanyl), dispositif transmuqueux traitement qu'elle prend depuis quelques années. L'ACTIQ est le seul traitement antalgique qu'elle utilise à « la demande » lors de poussées douloureuses. Elle en consomme en moyenne une dizaine par jour. Elle est inquiète après une visite chez son dentiste qui, après examen de son état bucco-dentaire, lui a annoncé la présence de nombreuses caries nécessitant plusieurs extractions dentaires.

Que pensez-vous du traitement anti-douleur de cette patiente ? La responsabilité de l'ACTIQ dans la survenue de caries peut-elle être évoquée ?

Charlène FREZIERES externe en pharmacie, Dr Claire FILLOUX, Pr Louis MERLE



REPONSE :

L'ACTIQ est un comprimé avec applicateur buccal se présentant sous la forme d'une « sucette » et contenant du Fentanyl, un opioïde de palier III. Il est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques survenant chez des malades recevant déjà un traitement de fond morphinique. Il ne doit pas être administré seul (sans traitement de fond) et sa fréquence d'administration après adaptation de la dose ne peut excéder quatre prises par jour, conformément à l'AMM. Le cas présent est ainsi évocateur d'un mésusage certainement associé à un état de dépendance.

La formation de caries est liée à la fermentation de glucides par des bactéries colonisant la muqueuse buccale, conduisant à une acidification du pH. Un pH acide favorise la destruction de l'émail dentaire et la progression des bactéries au cœur de la dent formant ainsi une carie. La salive exerce un rôle dans la protection des caries puisqu'elle permet de tamponner le pH.

Or l'ACTIQ agit sur plusieurs des facteurs entrant en jeu dans le mécanisme de survenu des caries. D'une part il renferme dans sa composition 2g de glucose et 30 mg de saccharose, sucres fermentescibles et donc cariogènes ; d'autre part l'action du Fentanyl sur les récepteurs morphiniques induit une diminution de la sécrétion salivaire.

L'ACTIQ peut ainsi favoriser la survenue de caries dentaires. Si cet effet est peu observé lors d'une utilisation normale, il est favorisé par un usage abusif conduisant à une présence permanente de sucre dans la bouche et à une forte diminution de la sécrétion salivaire.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :
pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr