

Echos De Pharmacovigilance



Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Depuis le 1^{er} décembre 2016, dans chaque nouvelle grande région, un **RREVA**, Réseau REgional de Vigilance et d'Appui issu de l'article 160 de la loi de modernisation du système de santé a été mis en place. Ce réseau se compose, entre autre, des différentes Structures Régionales de Vigilances et d'Appui (SRVA) que sont les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et Addictovigilance (CEIP-A), les Centres Antipoison et de Toxicovigilance ainsi que les responsables régionaux d'Hémovigilance. Selon les régions, d'autres structures peuvent également être associées au réseau. Dans nos deux nouvelles régions, les coopérations et les communications se multiplient afin d'enrichir un travail collaboratif déjà existant.

Concernant la pharmacovigilance, chaque RREVA s'appuie sur les structures en place depuis plus de 40 ans et qui ont fait la preuve de leur efficacité et de leur dynamisme (Réseau des RREVA).

Dans ce numéro vous trouverez 3 synthèses d'articles publiés par le réseau des CRPV, mais aussi un point sur le bon usage et la sécurité d'emploi du MEOPA, une revue des alertes récentes ainsi qu'un cas clinique relatif à l'allergie / pseudo-allergie à la L-asparaginase.

Bonne lecture !

CRPV de Reims



DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Du signalement à la publication...	3-4
Bon usage et sécurité d'emploi du Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) : KALI-NOX®, ENTONOX®, ANTASOL®, OXYNOX®	4-5
« Vous nous avez rapporté »: Allergie et pseudo-allergie à la L-asparaginase	6

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes des Autorités de Santé

Information sur le dispositif intra-utérin **Mirena®**. Mirena® est un dispositif intra-utérin (DIU) contenant du lévonorgestrel indiqué comme contraceptif ou pour traiter des ménorragies fonctionnelles. Suite à l'augmentation des déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à ce DIU, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un point d'information à ce sujet. L'ANSM rappelle l'importance de respecter les recommandations d'utilisation, ainsi que l'obligation d'information des patientes par les professionnels de santé. Les effets indésirables de Mirena®, constatés dans différents pays européens sont actuellement évalués au sein de l'Agence Européenne du Médicament. A ce jour, au regard des données disponibles, l'augmentation et la nature des déclarations ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de Mirena®.

Lévétiracétam 100 mg/ml, solution buvable (Keppra® et génériques). Des cas de surdosage accidentel, jusqu'à 10 fois la dose recommandée, ont été rapportés avec lévétiracétam, en solution buvable et majoritairement chez des enfants. Il est rappelé que les médecins doivent toujours prescrire la dose en mg avec équivalence en ml, en fonction de l'âge du patient. Les pharmaciens doivent s'assurer de délivrer la présentation appropriée à l'âge du patient.

Cobimetinib (Cotellic®) Suite à la survenue de cas d'hémorragie sévère et de rhabdomyolyse avec Cotellic®, de nouvelles mises en garde spéciales et précautions d'emploi ainsi que de nouvelles recommandations d'adaptations posologiques ont été implémentées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Docétaxel. Suite à la survenue de cas d'entérocolites d'issue fatale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable traitées par docétaxel, des investigations sont en cours (cf Alerte docétaxel du bulletin 17). L'enquête nationale de pharmacovigilance initiée se poursuit et est par ailleurs étendue aux spécialités à base de paclitaxel. La France a demandé qu'une évaluation européenne du profil de tolérance de l'ensemble des spécialités à base de docétaxel soit conduite en parallèle. La recommandation d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein infiltrants non métastatiques, prise à titre de précaution en février 2017, est toujours d'actualité.

Chlorure de potassium (KCl) par voie intraveineuse et erreurs médicamenteuses. Il persiste des cas d'erreurs médicamenteuses liées notamment à l'administration par voie intraveineuse directe, sans dilution, des ampoules concentrées de KCl. L'ANSM rappelle que le KCl en solution hypertonique doit être administré par perfusion intraveineuse lente, uniquement après dilution. Dans ce contexte, l'Agence met à disposition des établissements de santé une affichette de bon usage. A télécharger sur le site de l'ANSM.

Risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations d'amphotéricine B injectable. L'amphotéricine B injectable est disponible sous trois formulations différentes en France : une forme phospholipidique (Abelcet®), une forme liposomale (AmBisome®) et une forme non lipidique (Fungizone®).

Leur posologie, mode d'administration et modalité de reconstitution ne sont pas similaires. Des cas d'erreurs ont été signalés, concernant principalement l'administration de Fungizone® à la place d'AmBisome®, à la posologie et au débit d'administration de ce dernier, ayant pour conséquence un surdosage en amphotéricine B. Dans ce contexte, l'ANSM rappelle les points essentiels sur le bon usage de l'amphotéricine B notamment celui de la non interchangeabilité de ces médicaments, ainsi que de l'importance de la prescription en nom de marque dans ce cas précis.

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

CRPV de Besançon

Du signalement à la publication...



Vos signalements de pharmacovigilance sont enregistrés quotidiennement dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) après évaluation par les praticiens de votre CRPV. Ils servent à générer des signaux et à lancer des alertes qui seront évalués sur le plan national et/ou européen. Ces données servent aussi à mener des études permettant de mieux connaître les effets indésirables médicamenteux, comme dans les 3 articles suivants qui ont été résumés pour vous.

L'été approche ! Attention à la déshydratation et aux molécules néphrotoxiques !

Une étude a été menée dans la BNPV sur l'année 2015 pour identifier les molécules les plus fréquemment signalées comme étant associées à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA)[1]. 1254 cas ayant des critères objectifs d'IRA ont été analysés (par une méthode d'analyse de disproportionnalité*) et ont permis d'identifier 68 molécules. Il s'agissait majoritairement d'anti-infectieux (gentamicine, amikacine, vancomycine, cloxacilline, sulfaméthoxazole/triméthoprime, daptomycine, sulfadiazine, teicoplanine, rifampicine, piperacilline/tazobactam, imipenem/cilastatine, amoxicilline, ofloxacine, ciprofloxacine et ceftriaxone). Les autres classes identifiées étaient : les diurétiques, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (sartans, certains IEC), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les produits de contraste iodés, les immunoglobulines, des anticancéreux (cisplatine, bendamustine, pemetrexed, melphalan, vemurafenib, cytarabine, gemcitabine, nivolumab, methotrexate, etoposide), des antidiabétiques oraux (gliclazide, metformine, sitagliptine), des antiviraux (aciclovir, valaciclovir), des inhibiteurs calciques (amlodipine, nifédipine), des immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, tacrolimus) ainsi que des molécules diverses comme le sevoflurane, l'atropine, le lithium, l'acide zolédronique et la colchicine (oui aussi !).

Cette étude donne ainsi un panorama actuel des médicaments les plus fréquemment associés à un signal de néphrotoxicité et permet d'attirer l'attention sur ce risque d'autant plus si le patient est âgé et/ou polymédiqué et/ou candidat à une déshydratation.

Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, Choukroun G, Masmoudi K, Liabeuf S, and the French National Network of Pharmacovigilance Centres. "The Drugs That Mostly Frequently Induce Acute Kidney Injury: A Case – Noncase Study of a Pharmacovigilance Database." *Br J Clin Pharmacol* 2017 83 (6): 1341–49.

***Mémo :** une analyse de disproportionnalité a pour objectif de mettre en évidence la « sur-notification » d'un effet indésirable donné associé à un médicament d'intérêt par rapport aux autres effets notifiés. Un des moyens d'y parvenir est d'utiliser la méthode « cas / non-cas » qui repose sur le calcul du Reporting Odd Ratio (ROR), paramètre statistique mesurant la force de la disproportionnalité (ROR = 1, pas de signal ; ROR > 1 : signal supérieur avec le médicament étudié qu'avec les autres). Plus la valeur du ROR est élevée plus la disproportionnalité est grande. Le ROR doit toujours être présenté et interprété avec son intervalle de confiance à 95% (si la borne inférieure de l'IC95% est > 1, alors le signal est statistiquement significatif et on peut interpréter le ROR (à condition que le nombre de cas soit supérieur à 2) ».

Pemphigoïde bulleuse : avec les gliptines aussi !

Plusieurs cas de pemphigoïde bulleuse (PB) imputable à des inhibiteurs de la diPeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) ou gliptines ont été publiés dans la littérature. Afin de déterminer s'il existe un réel signal, une analyse de disproportionnalité* avec le furosémide comme témoin positif et le paracétamol comme témoin négatif, a été réalisée à partir des données de la BNPV. Durant la période de l'étude (avril 2008 à août 2014), 217 331 déclarations ont été enregistrées dans la base dont 150 concernaient une PB. Parmi celles-ci, 42 impliquaient des gliptines (vildagliptine : 31, sitagliptine : 10, saxagliptine : 1). Le ROR poolé des gliptines était de 67,5 (IC95% : 47,1-96,9), celui de la vildagliptine est de 225,3 (IC95% : 148,9-340,9), celui de la sitagliptine de 17,0 (IC95% : 8,9-32,5) et celui de la saxagliptine, de 16,5 (IC95% : 1,3-119,1). Cette étude démontre ainsi qu'il existe un signal fort de PB avec les gliptines, encore plus important avec la vildagliptine. Désormais, la PB figure clairement dans le RCP de JANUVIA® (sitagliptine), mais toujours pas dans ceux des 2 autres gliptines étudiées (GALVUS® (vildagliptine), ONGLYZA® (saxagliptine))...Pensez-y quand-même !

Béné, J., G. Moulis, I. Bennani, M. Auffret, P. Coupe, S. Babai, D. Hillaire-Buys, J. Micallef, S. Gautier, and French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. 2016. "Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: A Case-Noncase Study in the French Pharmacovigilance Database." *Br J Dermatol* 175 (2): 296-301.

Les nouveau-nés, une population à haut risque d'erreurs médicamenteuses !

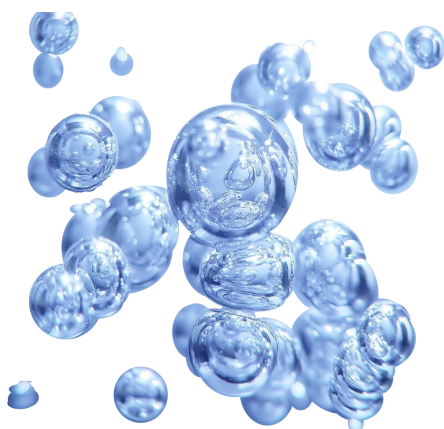
Une étude descriptive des cas de réactions indésirables médicamenteuses survenues chez les nouveau-nés entre 1986 et 2012 a été effectuée à partir des données de la BNPV.

1688 notifications spontanées, dont plus de la moitié relatives à des cas graves, ont été analysées. Plusieurs centaines de molécules suspectes ou en interaction ont été identifiées, les 3 plus fréquentes étant la zidovudine, la vitamine K et l'ibuprofène. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient : neutropénie, anémie, acidose lactique et bradycardie. Fait plus préoccupant : environ 20% de l'ensemble des réactions faisaient suite à une erreur d'administration. Cette étude souligne la nécessité d'une vigilance particulière chez les nouveau-nés, à la fois pour la surveillance des effets indésirables médicamenteux mais aussi en raison du risque important lié à la moindre erreur.

Kaguelidou F, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP, and Jacqz-Aigrain E. "Neonatal Adverse Drug Reactions: An Analysis of Reports to the French Pharmacovigilance Database." *Br J Clin Pharmacol* 2016 82 (4): 1058-68.

CRPV de Nancy

Bon usage et sécurité d'emploi du Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) : KALINOX®, ENTONOX®, ANTASOL®, OXYNOX®



Le MEOPA est un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote. Il est commercialisé en France depuis 2001 et était initialement réservé à l'usage hospitalier. Suite à une modification de son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009, le MEOPA est sorti de la réserve hospitalière avec une utilisation possible en cabinet de ville. Un Plan de Gestion des Risques a accompagné cette modification d'AMM, ainsi qu'un suivi renforcé de pharmacovigilance et d'ad-dictovigilance. Un bilan a été présenté au comité technique de pharmacovigilance du 21/02/2017 par le CRPV de Nantes.

Le mode d'action du MEOPA n'est pas clairement établi mais il pourrait agir sur différentes cibles : le récepteur opioïde μ , les récepteurs du système noradrénergique, au niveau des voies inhibitrices descen-

dantes, le récepteur NMDA/glutamate et le récepteur GABA A.

Il s'agit d'un médicament soumis à une **prescription médicale obligatoire**. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses mais suit une partie de la réglementation des stupéfiants (stockage sécurisé et déclaration des vols obligatoire). En effet, une administration répétée et/ou prolongée peut entraîner la survenue **d'abus ou de dépendance**.

Ce médicament est actuellement indiqué dans :

L'analgésie de courte durée, des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois

La sédation en soins dentaires chez les nourrissons, enfants et adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés

L'analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier uniquement.

Administration / Stockage

Son administration doit être faite ou supervisée par un personnel de santé spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées. Elle nécessite une **surveillance continue** du patient et la présence d'une tierce personne est recommandée.

Avant toute utilisation, **l'étiquette doit être lue avec attention** pour s'assurer de la nature du gaz. En effet, des cas d'**erreurs médicamenteuses** ont été rapportés, avec principalement des confusions entre des bouteilles de MEOPA et des bouteilles d'autres gaz à usage médical, notamment d'oxygène.

Toute administration doit être **mentionnée dans le dossier médical du patient**.

La durée d'inhalation est liée à la durée de l'acte concerné et **ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu par jour**. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours.

En ce qui concerne sa conservation, en cas de stockage inapproprié à une **température inférieure à 0°C**, le protoxyde d'azote et l'oxygène peuvent **se dissocier**, exposant le patient au risque de surdosage en protoxyde d'azote et d'hypoxie.

Les locaux dans lesquels MEOPA est fréquemment utilisé doivent impérativement disposer d'un **système de récupération des gaz ou d'un système de ventilation** satisfaisant pour maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum et en dessous des limites d'exposition professionnelles recommandées.

Risques

Du fait de son mode d'administration, il expose à la survenue d'effets indésirables non seulement pour le patient traité, mais également pour les professionnels manipulant ou exposés à ce médicament.

Des effets indésirables immédiats à type de troubles digestifs, neurologiques (paresthésie, agitation, angoisse, convulsions) sont rapportés. Des risques d'infertilité et embryofœtotoxiques ont été également évoqués. En cas d'administration répétée et/ou prolongée, des myéloneuropathies et des anémies mégalo-blastiques avec leucopénies ont été rapportées. Ces effets indésirables sont dus au fait que le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 par oxydation de son atome de cobalt. La vitamine B12 est le cofacteur de méthionine synthétase, enzyme qui permet la formation de méthionine et de tétrahydrofolate, indispensable à la synthèse de l'ADN et de la myéline.

Chez les patients prenant des médicaments déprimeurs du système nerveux central, principalement des morphiniques et des benzodiazépines, le risque de somnolence, de désaturation, de vomissements et de chute tensionnelle est accru et nécessite une surveillance renforcée.

Après l'arrêt de l'administration du mélange, et surtout si elle a été prolongée, les patients ambulatoires qui doivent conduire ou utiliser des machines devront être gardés sous surveillance jusqu'à la disparition des effets indésirables éventuellement survenus, et le retour à l'état de vigilance antérieur à l'administration.

Dans le dernier bilan de pharmacovigilance, de nouveaux risques potentiels à surveiller ont été mis en évidence : des effets cardiorespiratoires et une interaction avec le méthotrexate (hypothèse d'une exacerbation de la toxicité du méthotrexate par le MEOPA par son action sur la vitamine B12).

CRPV de Dijon

- Compte rendu du CTPV 21 février 2017 (http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/18ca24c50de3f306dd4555fc9a13fecf.pdf)
- Lettre au professionnels de santé de l'ANSM-Septembre 2016 « Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) : Antasol®, Entonox®, Kalinox®, Oxynox®- Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi.
- Résumé des Caractéristiques des Produits (Vidal 2017).



Vous nous avez rapporté...

Allergie et pseudo-allergie à la L-asparaginase

Un patient de 50 ans a présenté 30 minutes après le début de la 10ème perfusion de Kidrolase® (L-asparaginase) un tableau d'anaphylaxie associant malaise avec sensation de prurit diffus, troubles de la conscience, hypotension, hypothermie et diminution de la fonction cardiaque. La perfusion a été arrêtée et les symptômes ont été résolus en quelques minutes sans prise en charge spécifique. Il avait déjà bénéficié de 8 cures en phase d'induction et 1 cure en phase de consolidation.

Les réactions anaphylactiques sont bien décrites et très fréquentes. Une prémédication par corticothérapie est recommandée afin de prévenir la survenue de réactions cutanées et notamment lors des réintroductions après un intervalle de temps (par exemple, entre la phase d'induction et la phase de consolidation).

Il est important de distinguer les réactions pseudo-allergiques des réactions allergiques vraies, car dans le cas où les réactions pseudo-allergiques sont interprétées à tort comme des allergies vraies, les formulations d'asparaginase sont switchées ou arrêtées inutilement.

La corrélation entre les réactions d'hypersensibilité et les anticorps anti-asparaginase est fréquemment étudiée ; on peut distinguer [1]:

- Les patients qui présentent une réaction allergique et des Ac anti-asparaginase = allergie vraie
- Les patients qui neutralisent l'asparaginase mais qui n'ont pas de symptômes cliniques et des Ac anti-asparaginase (« inactivation silencieuse »).

- Les patients qui n'ont pas de réaction d'hypersensibilité, ni de neutralisation de l'asparaginase en ayant des Ac anti-asparaginase (6 à 38 % des patients traités)

- Les patients qui ont des symptômes d'allergie et pas d'Ac anti-asparaginase (pseudo-allergie)

En 2016, un consensus d'experts sous l'égide de la Société Européenne d'Hématologie a émis des recommandations pour l'identification et la prise en charge de l'hypersensibilité à l'asparaginase :

- Réactions de grade I et réaction douteuse suite à l'administration IV : suivi du taux d'asparaginase sérique en temps réel dans les 7 jours pour identifier l'inactivation

- Réactions de grade 2-4 suite à l'administration IM ou IV : changement de préparation d'asparaginase, sans nécessité de contrôler les taux d'asparaginase

- Toutes réactions douteuses avec une injection IM : nécessité de contrôler le taux d'asparaginase [2].

[1] Kloos RQ, Pieters R, Escherich G, van der Sluis IM. Allergic-like reactions to asparaginase: Atypical allergies without asparaginase inactivation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov;63(11):1928-34.

[2]. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):279-85.

CRPV de Strasbourg



Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-21-83-99

Fax : 03-81-21-83-98

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60

Fax : 03-83-32-33-44

Mail : crpv@chru-nancy.fr

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

