

Echos De Pharmacovigilance



Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

L'année 2020 a été marquée sur le plan sanitaire par l'épidémie de COVID-19 et son impact important tant sur le plan professionnel que personnel. L'arrivée des vaccins contre la COVID-19 pour le début de l'année 2021 suscite un espoir mais aussi des inquiétudes au vu de la rapidité de leur développement, leur caractère innovant et quelques questions persistent à l'aube de leur mise sur le marché. L'organisation de la surveillance renforcée de ces vaccins est d'ores et déjà en cours de mise en place et mobilise l'ensemble du réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance en lien avec l'ANSM. De la même façon que pour les médicaments utilisés dans la COVID-19, une synthèse très régulière des effets indésirables remontés aux CRPV sera réalisée et discutée au sein d'un comité de suivi réunissant des représentants des CRPV et de l'ANSM. Les données seront communiquées de façon tout aussi transparente. Dans ce contexte, il est important que chacun, patients et professionnels de santé, participe à l'identification de nouveaux signaux de sécurité concernant ces médicaments (effets indésirables, erreurs médicamenteuses ou risques d'erreur, mésusage...) et ce, pour permettre une sécurité d'utilisation optimale pour les patients.

Mais l'actualité ne se limite pas à la COVID-19. Aussi, nous vous proposons dans ce nouveau numéro, un article, rédigé par nos collègues du Centre d'Evaluation et d'information sur les Pharmacodépendances, Addictovigilance (CEIP-A) de Nancy, concernant le détournement des cartouches de protoxyde d'azote (« gaz hilarant ») à usage festif et qui peut conduire à des consommations addictives, avec possiblement des complications neurologiques/neuromusculaires, mais aussi cardiaques et psychiatriques.

Vous trouverez également, en plus des dernières alertes sanitaires, un article sur le risque hémorragique des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et un article sur les protocoles de désensibilisation des biothérapies utilisées en rhumatologie. Enfin, le cas clinique portera sur une acidose lactique associée à la metformine, effet indésirable connu, polyfactoriel, mais restant sous-estimé alors qu'il peut être fatal en cas d'insuffisance rénale si la metformine n'est pas arrêtée à temps.

Nous vous souhaitons à tous et toutes une très belle année 2021 !

CRPV de Dijon

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Les protocoles de désensibilisation des biothérapies utilisées en rhumatologie	4
IRS et risque hémorragique	6
Point CEIP : Protoxyde d'azote : gaz « hilarant » ? si on en parle	7-9
Vous nous avez rapporté : Acidose lactique et metformine, savoir identifier les facteurs de risque	10



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **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



Dapagliflozine (Forxiga® 10 mg), dapagliflozine/metformine (Xigduo®) : Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale).

Des risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) ont été mis en évidence, en post-commercialisation, avec la dapagliflozine.

Pour les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté. La reprise du traitement n'est pas recommandée sauf dans le cas où un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé. Le traitement doit également être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Au décours de ces deux situations, la reprise du traitement par dapagliflozine peut être envisagée lorsque les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Si une gangrène de Fournier est suspectée, il convient d'arrêter le traitement par dapagliflozine et d'instaurer une prise en charge adaptée (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical).

Diméthyl fumarate (Tecfidera®) et risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive : actualisation des recommandations.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) survenus dans le cadre d'une lymphopénie légère ont récemment été rapportés chez des patients traités par diméthyl fumarate (Tecfidera®). Jusqu'à présent, les cas de LEMP associés au diméthyl fumarate n'avaient été confirmés que dans le cadre d'une lymphopénie modérée à sévère. En conséquence, une lymphopénie légère doit désormais être considérée comme un facteur de risque de LEMP chez les patients traités par diméthyle fumarate, au même titre qu'une lymphopénie modérée ou sévère.

Médicaments utilisés en cas de rhume : des documents pour expliquer leurs risques et les précautions d'utilisation à respecter.

Pour la deuxième année consécutive, les patients qui souhaitent recourir à un médicament vasoconstricteur pour soulager les symptômes de leur rhume se verront remettre par leur pharmacien une fiche d'information sur les risques associés à ces traitements et les précautions à respecter lors de leur utilisation. De la même façon, les pharmaciens disposeront d'un document d'aide à la dispensation.

Ces deux documents ont été actualisés à la lumière des dernières données de sécurité disponibles sur les comprimés à base de pseudoéphédrine, accessibles sans ordonnance et très largement utilisés en période hivernale.

Pirféridone (Esbriet®) : Mise à jour importante de sécurité et nouvelles recommandations concernant les risques d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse.

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été récemment signalés avec la pirféridone (Esbriet®), dont certains d'issue fatale. Par conséquent, les taux sanguins de transaminases et la bilirubinémie doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis mensuellement pendant les 6 premiers mois, et ensuite tous les 3 mois. De plus, un examen clinique et un bilan de la fonction hépatique doivent être rapidement réalisés chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, tel que fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées ou ictère. En cas d'augmentation significative des aminotransférases hépatiques avec hyperbilirubinémie ou en cas de signes et symptômes cliniques d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, le traitement par pirféridone (Esbriet®) doit être arrêté définitivement.

Fingolimod (Gilenya®) Mise à jour des recommandations afin de réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse.

De nouvelles recommandations de surveillance sont applicables afin de réduire le risque d'atteinte hépatique, des cas ayant été rapportés dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du fingolimod.

La stratégie de surveillance comprend une évaluation de la fonction hépatique (transaminases hépatiques et bilirubine sérique) : avant instauration, puis régulièrement en cours de traitement (à 1, 3, 6, 9 et 12 mois) et jusqu'à 2 mois l'arrêt du fingolimod.

Les résultats de ces tests permettent d'orienter la décision du prescripteur, quant au maintien ou à l'arrêt du traitement :

- Absence de symptôme clinique, transaminases hépatiques comprises entre 3 et 5 fois la limite supérieure normale (LSN) et bilirubine sérique normale : maintien du traitement et surveillance plus fréquente incluant la bilirubine sérique et les phosphatases alcalines;
- Absence de symptôme clinique, transaminases hépatiques supérieures à 5 fois la LSN, transaminases supérieures à 3 fois la LSN et associées à une augmentation de la bilirubine sérique : arrêt du fingolimod;
- Présence de symptômes cliniques évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique (nausées inexplicables, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie, ictère, coloration foncée des urines) : contrôle en urgence des enzymes hépatiques et de la bilirubine et arrêt du fingolimod si une atteinte hépatique significative est confirmée.

Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques.

Les affections prédisposant à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques sont les maladies congénitales ou préexistantes des valves cardiaques, les troubles du tissu conjonctif (par exemple le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos), le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde et l'endocardite infectieuse. Les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée peuvent également augmenter ce risque.

Chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Valproate de sodium et dérivés : un protocole pour sécuriser la dispensation à l'officine.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a mis en ligne un nouvel outil pour sécuriser l'utilisation des médicaments à base de valproate et de ses dérivés chez les femmes en âge de procréer. Il s'agit d'une fiche pratique à destination des pharmaciens d'officine, résumant les étapes clés de la dispensation de ces spécialités tératogènes :

- Les documents obligatoires devant être présentés par la patiente (ordonnance du spécialiste de moins de 1 an, formulaire annuel d'accord de soins, ordonnance de renouvellement),
- Les documents à remettre à la patiente lors de la dispensation (carte patiente, brochure d'information),
- Les informations et conseils à rappeler concernant le risque tératogène et neurodéveloppemental associé à ces médicaments, et l'importance de réaliser un test de grossesse de façon régulière.

Cette fiche d'aide à la dispensation du valproate et de ses dérivés, vient en complément du guide d'information destiné aux professionnels de santé, et s'inscrit dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses.

CRPV de Reims

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

Les protocoles de désensibilisation des biothérapies utilisées en rhumatologie

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge, la qualité de vie et le pronostic des patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales. Cependant, l'incidence des réactions d'hypersensibilité progresse, en raison de l'exposition croissante à ces médicaments. Dans certaines situations cliniques, le médicament imputé ne peut être remplacé, l'induction de tolérance transitoire aussi appelée la désensibilisation (bien que ceci ne soit pas le terme approprié, d'un point de vue physiopathologique, car il ne s'agit pas toujours d'une hypersensibilité allergique) est alors une alternative thérapeutique.

Les réactions d'hypersensibilité immunoallergiques correspondent au type β de la classification des effets indésirables des agents biologiques de Pichler¹. Les agents biologiques peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité de type I (hypersensibilité immédiate à médiation IgE), de type II (cytotoxique), de type III (maladie sérique) et des réactions retardées de type IV (toxidermies graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Nécrolyse épidermique toxique (TEN)) (classification de Gell et Coombs).

L'« induction de tolérance transitoire » est la technique rapide d'induction d'un état de non-réponse à un médicament à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité, généralement de quelques heures². L'« induction de tolérance transitoire » rapide est indiquée en cas de réactions d'hypersensibilité avérées ou fortement suspectées, après évaluation individuelle du rapport bénéfices-risques

En cas de réactions IgE-médiées confirmées, la désensibilisation est possible et réussie dans la plupart des cas³. Même si les tests sont négatifs et si la réaction est immédiate une « induction de tolérance transitoire » peut être effectuée. Concernant les réactions retardées, il existe des controverses en termes de sécurité et de possibilité de désensibilisation⁴. Dans la littérature, plusieurs arbres décisionnels pour poser l'indication de la désensibilisation ont été proposés, citons à titre d'exemple celui proposé par Hong et Dioun⁵ (figure 1).

Les réactions retardées (telles que SSJ /TEN, DRESS Syndrome, pustulose exanthématique aiguë généralisée), vasculite cutanée et systémique, maladie sérique, atteinte d'organe (hépatite, néphrite, pneumonie), ne représentent pas une indication.

La désensibilisation est contre-indiquée en cas d'antécédents de réactions sévères et/ou mettant en jeu le pronostic vital³ et en cas de prise de et de bêta-bloquants, d'IEC, de grossesse, et de maladie sous-jacente instable telle que l'asthme, les maladies coronariennes².

En rhumatologie, la désensibilisation aux biothérapies telles que les anti-TNF- α (dont l'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept), le rituximab, le tocilizumab, l'anti-IL-17 (ixekizumab) et l'anti-IL-1 (anakinra) a bien été décrite. Pour les deux autres anti-TNF- α (golimumab et certolizumab) et l'abatacept, aucun protocole ne paraît publié à ce jour. La plupart des procédures décrites concernent des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), mais l'« induction de tolérance transitoire » chez les patients atteints de lupus ou de spondylo-arthropathies, de maladie de Still de l'adulte et de maladies liées aux IgG⁴ a également été réalisée avec succès⁶. Dans la plupart des publications, la désensibilisation a été réalisée chez des patients présentant des réactions immédiates, mais des cas rapportés sur la réussite de l'« induction de tolérance transitoire » dans les réactions retardées ont également été publiés.

La voie d'administration dépendra du médicament suspect (IV ou sous-cutanée).

Concernant le protocole d'« induction de tolérance transitoire » rapide par voie IV, le protocole le plus courant est celui en « 12-Step » ou « 16-Step ». Brennan a d'ailleurs réalisé 105 « inductions de tolérance transitoire » en 12 étapes chez 23 patients dont 6 à l'infliximab et 14 au rituximab⁷. Castells a appliqué ce protocole avec le rituximab⁸. Une à quatre dilutions sont administrées par étapes successives durant environ 15 minutes et doses croissantes. Les doses sont de 2 à 2,5 fois supérieures à celles des étapes précédentes. La majorité des patients ne développent aucune réaction (74 %) ou une réaction légère (19 %), et seulement 7 % des patients présentent des réactions modérées à sévères⁸.

Concernant le protocole d'« induction de tolérance transitoire » par voie SC, proposé par Bavbek⁹, l'adalimumab était administré toutes les 30 minutes ; la dose initiale était de 0,5 mg, suivie de 0,75 mg, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg (dose cumulative de 40 mg d'adalimumab). Tous les patients ont été désensibilisés avec succès et maintenus sous adalimumab hebdomadaire pendant 3 mois avec une prémédication.

Les intervalles de temps entre les doses successives de biothérapie peuvent être très longs ; ainsi pour le rituximab dans la PR, la procédure d'« induction de tolérance transitoire » doit être répétée chaque fois que le médicament est administré.

En conclusion, au sein de services spécialisés, l'« induction de tolérance transitoire » permet aux patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales et ayant présenté une réaction d'hypersensibilité au cours d'une biothérapie, la possibilité de prolonger et d'étendre une thérapie efficace aussi longtemps que possible. Toutefois, la récurrence de la réaction reste possible.

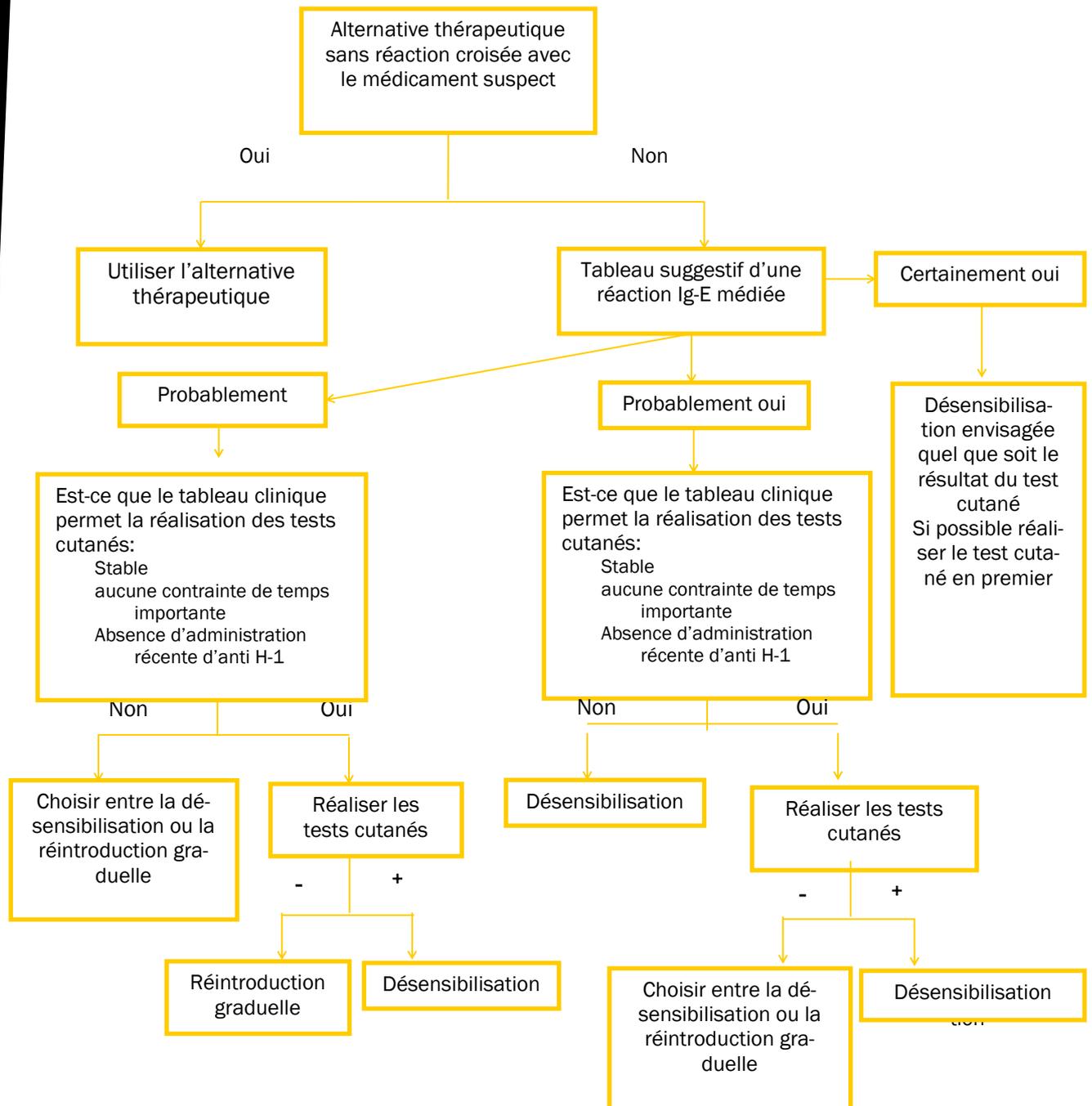


Figure 1 : Arbre décisionnel pour l'évaluation de l'indication de la désensibilisation chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse.⁴

1. Pichler WJ. *Allergy*.2006;61:912-20
2. Giavina-Bianchi et al. *Curr Treat Options Allergy*.2015; 2:268–285.
3. Cernadas JR et al. *Allergy*. 2010; 65: 1357-1366
4. Kowalski ML et al. *World Allergy Organ J*. 2016; 9: 33
5. Hong I D et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):13-9; quiz 20.
6. Makowska J et al. *Reumatologia*. 2020;58(1):25-33.
7. Brennan J P et al. 2009;124(6):1259-66.
8. Castells MC et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 574-580,
9. Bavbek S et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 629-632

IRS et risque hémorragique

Nous vous proposons de répondre à l'un des derniers PharmacoQuiz du réseau des CRPV :

Parmi ces effets indésirables, lequel n'est pas attendu avec les Inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine ?

- a. Hématomes
- b. Retard à l'éjaculation
- c. Embolie pulmonaire
- d. Hyponatrémie

Si vous hésitez, vous pouvez lire notre sujet sur les IRS :

La sérotonine, dérivé métabolique du tryptophane, est un neuromédiateur qui intervient au niveau cérébral dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la thermorégulation, l'alternance entre les phases d'éveil et de sommeil, la faim, entre autres.

Des troubles neuropsychiatriques tels que la dépression, la démence et l'anxiété sont liés au fonctionnement anormal des neurones sérotoninergiques¹.

Le traitement de ces troubles peut être envisagé par la prescription d'antidépresseurs parmi lesquels on peut citer :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
 - Citalopram
 - Fluoxétine
 - Fluvoxamine
 - Paroxétine
 - Sertraline
 - Escitalopram
- Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
 - Milnacipran
 - Venlafaxine
 - Duloxétine

Cette classe pharmacologique peut être à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique. Cet effet indésirable est souvent oublié ou méconnu.

Petit rappel : les plaquettes, petits fragments anucléés issus des mégacaryocytes, s'activent rapidement au contact d'une paroi vasculaire lésée et libèrent par exocytose le contenu de leurs granules denses qui contient de la sérotonine. Ce phénomène de libération de la sérotonine permet d'amplifier le signal d'activation et d'agrégation des plaquettes pour former le clou plaquettaire².

La sérotonine plaquettaire n'est pas issue des mégacaryocytes. Elle est sécrétée à 90 % par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, puis elle est captée par les plaquettes grâce à un transporteur membranaire (Sert) et enfin stockée dans les granules denses plaquettaires.

A dose thérapeutique, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine inhibent le transporteur membranaire (Sert) de la plaquette, provoquant une diminution de la sérotonine intra-plaquettaire et entraînant une diminution de la fonctionnalité des plaquettes, sans thrombopénie associée.³

Une revue d'articles décrivant le risque hémorragique dans le traitement par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine a montré que ceux-ci augmentent le risque de saignement de 1,16 à 2,36 fois⁴.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine semblent d'avantage augmenter le risque hémorragique que les inhibiteurs non sélectifs, du fait de leur plus grande affinité pour ces récepteurs⁵.

Une méta-analyse d'études observationnelles sur le risque hémorragique sous traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine a montré un risque accru de saignement d'au moins 36 % (de 12% à 64%)⁶.

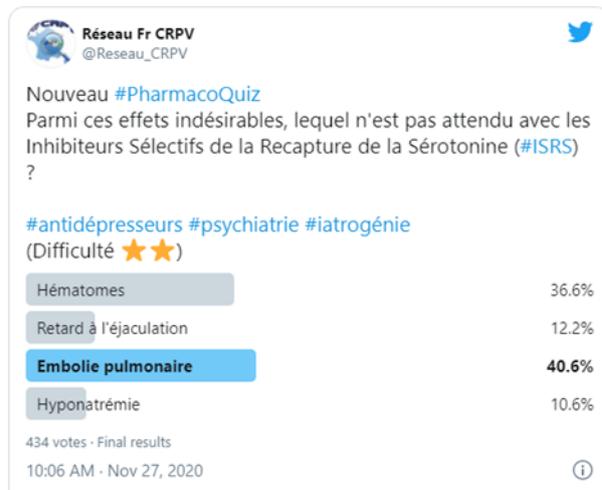
Un article de 2007 s'est intéressé aux nombres de saignements anormaux en fonction du type d'antidépresseurs. Il s'avère que les molécules avec un haut degré d'inhibition de la recapture de la sérotonine, comme la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline, sont le plus souvent associées à des saignements anormaux⁷.

Au vu de toutes ces données, les patients ayant des antécédents de troubles de la l'hémostase doivent faire l'objet d'une surveillance accrue au cours d'un traitement par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

De plus, il est important de tenir compte des interactions médicamenteuses et du risque hémorragique avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les anticoagulants ou les antiagrégants plaquettaires mais aussi avec d'autres médicaments pourvoyeurs d'hémorragies comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Et la réponse au PharmacoQuiz était « embolie pulmonaire » :

A 36.6%, il avait été répondu des hématomes. Et bien non, maintenant vous savez qu'ils sont possibles et par quel mécanisme.



Si vous souhaitez en savoir plus sur notre PharmacoQuiz hebdomadaire, vous pouvez flasher ce code

Ou nous suivre sur tweeter : @Reseau_CRPV

CRPV de Besançon

¹Allain P. Sérotonine. Septembre 2004.

²Gachet Christian. Bull. Acad. Natle Méd., 2013, 197 (2), 361-373.

³Mehdi Ben Said, Laurence Amar, David Smadja, Nadia Rivet, Sébastien Bertil, Anne-Marie Fischer, Dominique Helley, Pascale Gaussem. Thrombopathie induite par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : à propos d'un cas, Annales de Biologie Clinique. 2014;72(5):607-611

⁴Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants. Ann Pharmacother. 2019 Feb;53(2):186-194.

⁵Chittaranjan Andrade, Surya Sandarsh, Kumar B Chethan, Koregala S Nagesh. J Clin Psychiatry. 2010 Dec;71(12):1565-75.

⁶Chittaranjan Andrade, Eesha Sharma. Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding. Psychiatr Clin North Am. 2016 Sep;39(3): 413-26.

⁷Demian Halperin, Guido Reber. Antidepressants and hemostasis - Halperin and Reber Dialogues Clin Neurosci. 2007;9(1):47-59

Point CEIP

Protoxyde d'azote : gaz « hilarant » ? si on en parlait ?... pas de quoi rire !

Un usage récréatif inquiétant du gaz culinaire

Le protoxyde d'azote (N₂O) était utilisé comme « gaz hilarant » dans les foires dès la seconde moitié du 19^{ème} siècle. Son utilisation médicale se développe dans l'anesthésie et l'antalgie à partir du milieu du 20^{ème} siècle.

En parallèle, il est utilisé dans l'industrie comme gaz propulseur, notamment pour les aérosols et les cartouches de siphon pour crème chantilly. Ces cartouches, ou « capsules » font l'objet d'un détournement d'usage : le gaz est inhalé, via des ballons de baudruche à la recherche d'un effet euphorisant, « hilarant ».

La nouveauté réside dans des consommations addictives avec des prises régulières et en grande quantité. Les sites de vente en ligne redoublent d'ingéniosité pour proposer des conditionnements de gros volumes (type bonbonne « Smartwhip® » de contenu équivalent à 80 cartouches, cf photo), des livraisons à domicile de jour comme de nuit, y compris pendant le confinement, sans jamais mettre en avant l'usage festif ni... alerter sur les risques pour la santé.



Les données actualisées en juillet 2020^[1] de toxicovigilance (CAPTV) et d'addictovigilance (CEIP-A) permettent de caractériser le profil des consommateurs, les modes de consommation et les effets délétères observés :

Les cas déclarés concernent davantage des adultes jeunes, mais aussi des adolescents, Les consommations sont très variables en termes de fréquences et de quantités, parfois quotidiennes avec un nombre très important de cartouches consommées (plusieurs centaines pour un même sujet, parfois très régulièrement),

Des effets cliniques, principalement neurologiques, mais aussi cardiaques et psychiatriques, sont rapportés,
 Une augmentation des cas d'atteintes neurologiques et neuromusculaires, et des cas graves (atteintes de la moelle épinière) est observée.

Cas clinique

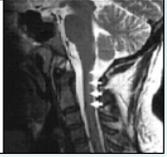
SCM 2004-021-939 M. ME... Ay

Jeune homme, 19 ans, Bac Pro
 ATCD = 0, TTT usuel = 0
 Addiction autre = 0

A l'admission
 Hypopallesthésie non longueur dépendante Mb inf
 Paresthésies : mains, avant bras, pieds, symétriques
 ROT conservés
 Ébauche de signe de BBK Dt (RCP flexion à G)
 Ataxie majeure des 4 membres, proprioceptive
 Mains : posture dystonique des 3ème et 4ème rayons
 Marche très difficile : nombreuses embardées + talonage.

IRM cérébral
Etage cérébral : Hypersignal SB occ. Bilat. prédominant à G
Etage médullaire : élargissement du cordon médullaire + hypersignal T2 intramédullaire de C2 → C6-C7

Aggravation en 48h
 Troubles de la marche
 Instabilité ++
 Troubles sensitifs (douleurs abdo + constipation)

IRM cérébral 

B12 : 11,63 µg/L → 2,57
HC : 69,8 µmol/L → 11,6
GR : Hb 12,4 g/dL, 109,7 fl.

Folates + B12 IM : 1000 µg : 1x/j : 8j, puis 1x/sem : 1 mois puis 1x/mois : 3 mois

Consommation « Plusieurs jours » (17/04) → 8 jours → Domicile puis SAU (24/04) → CHRU Strasbourg, neuro « inflammatoire » (26/04) → Rééduc (11/05)

Jusque 20 cartouches / j

Diagnostic différentiels écartés :
 Sérologies (Lyme, Syphilis)
 LCR normal
 Pas de syndrome inflammatoire

Imputabilité : E₂S₁L₂D₂B₂ = I₄

Toxicité du protoxyde d'azote « gaz hilarant » : pas vraiment de quoi rire...

Les cas déclarés concernent donc davantage des jeunes. Les situations vont de l'expérience épisodique, sans autre risque que les conséquences ponctuelles de l'hypoxie à des consommations quotidiennes d'un nombre très important de cartouches. Dans ce cas, les conséquences neurologiques et neuromusculaires lésionnelles à moyen terme méritent l'attention des professionnels de santé, tant en termes de diagnostic et de prise en charge qu'en termes de prévention primaire et secondaires.

Myélopathie par dégénération de la gaine de myéline. Au décours d'expositions répétées, importantes, à de fortes concentrations, s'installe ainsi un tableau sensitivomoteur débutant par une faiblesse musculaire, des paresthésies des extrémités, en capacité d'évoluer vers des troubles de la marche.

Le pronostic est d'autant meilleur que l'exposition est courte et de faible intensité. A l'inverse, le tableau induit par des expositions réalisées sur de longues durées, à des niveaux de doses importants (plusieurs dizaines de cartouches par jour, durant plusieurs semaines) est moins facilement réversible. A plus long terme, les séquelles ne sont pas exclues.

Cette myélopathie subaiguë par sclérose combinée de la moelle, s'accompagne parfois de détérioration intellectuelle. Une telle atteinte lésionnelle résulte d'un défaut fonctionnel de la vitamine B12, différent d'une pathologie de carence. Du fait de son pouvoir oxydant, le protoxyde d'azote inactive la cobalamine de l'organisme par oxydation irréversible de l'atome de cobalt qu'elle contient (passage d'une valence à +1 [Co+I] à une valence à +3 [Co+3]). Les cellules souches à l'origine des cellules de Schwann s'en retrouvent bloquées dans leur processus évolutif, avec pour conséquence directe l'involution de la synthèse et du maintien de la gaine de myéline. Ce mécanisme lésionnel est probablement complété par un stress oxydant.

Le diagnostic est d'abord clinique devant un contexte évocateur de consommation à rechercher explicitement.

L'imagerie contribue en montrant des signes de démyélinisation (hypersignaux à l'IRM cérébro-médullaire). Le dosage de la vitamine B12 est un piège puisqu'il n'est pas spécifique de l'état de réduction de son cobalt et donc de la fonctionnalité de la cobalamine. D'autres marqueurs biologiques comme l'accumulation d'homocystéine (précurseur de la méthionine, étape vitamine B12 dépendante clef de la production de gaine de myéline) ou d'acide méthyl-malonique sont nécessaires.

L'apport massif et prolongé de vitamine B12, d'abord par voie parentérale pendant plusieurs semaines, puis per os favorise la régression du tableau, combiné à une prise en charge en réadaptation .

Toute suspicion d'effet toxique, d'abus, d'usage détourné du protoxyde d'azote doit être déclarée sur le portail national via le lien suivant : <https://signalement.social-sante.gouv.fr> sous la rubrique Toxicovigilance et/ou Addictovigilance. Pour toute question ou déclaration de cas :



Centre antipoison Est CHRU de Nancy, Hôpital Central Tél : 03 83 22 50 50 : réponse toxicologique, 24h/24, 7j/7 (avis et conseil sur la prise en charge) cap@chru-nancy.fr



CEIP-Addictovigilance des Régions Est CHRU de Nancy, Hôpital Brabois Adultes Tél : 03 83 15 79 77 - ceip@chru-nancy.fr

CEIP de Nancy

[l.ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/De-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant-pour-eclairer-les-autorites-sanitaires-Communique](http://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/De-nouveaux-chiffres-sur-l-usage-detourne-de-protoxyde-d-azote-gaz-hilarant-pour-eclairer-les-autorites-sanitaires-Communique)



Vous nous avez rapporté...



Acidose lactique et metformine, savoir identifier les facteurs de risque

La metformine est le médicament de première ligne pour le traitement du diabète de type 2. Le risque d'acidose lactique est bien connu mais reste sous-estimé alors qu'il pourrait être évité dans la plupart des cas, les facteurs de risque étant connus.

Nous rapportons le cas d'un homme de 71 ans aux antécédents de cardiopathie ischémique avec pose de stent, d'hypertension artérielle traitée par irbésartan-hydrochlorothiazide et de diabète de type 2 traité par metformine et répaglinide depuis des années, avec ajout depuis plusieurs mois de l'association sitagliptine-metformine.

Trois semaines après l'introduction d'imatinib pour une leucémie myéloïde chronique récemment diagnostiquée, le patient était hospitalisé pour douleurs abdominales, diarrhées et vomissements depuis plusieurs jours. A l'admission, il était hypotendu, hypotherme et polypnéique. Le bilan biologique montrait une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie et une acidose métabolique lactique sévère (pH 6,54, lactates à 14 mmol/l (N : 0,50-1,6). Le scanner (non injecté) éliminait une origine obstructive à l'insuffisance rénale.

La metformine était remplacée par une insulinothérapie; l'irbésartan-hydrochlorothiazide par de la nifédipine et l'imatinib était suspendu. La prise en charge en réanimation avec support vasopresseur était compliquée par une fibrillation atriale et la persistance de l'insuffisance rénale. Le patient évoluait finalement favorablement en deux semaines. Le facteur déclenchant était très probablement les troubles digestifs pendant plusieurs jours, à l'origine de la déshydratation.

Par un mécanisme d'inhibition de la respiration mitochondriale encore mal connu, la metformine favorise le développement d'une acidose lactique et les principaux facteurs de risque sont la diminution de son excrétion par le rein et un défaut d'oxygénation tissulaire.

Le risque d'acidose lactique est proportionnel au stade de l'insuffisance rénale aiguë. Toute déshydratation est une

situation à risque, de même que la prise de traitements qui altèrent la fonction rénale (IEC, diurétiques, sartans, AINS) ou l'excrétion tubulaire de la metformine (transporteurs OCT2/MATE1) comme l'ondansétron, le sulfaméthoxazole-triméthoprimine ou les antirétroviraux. Une infection aiguë diminue l'oxygénation tissulaire et favorise la production de lactate. L'intoxication alcoolique aiguë expose à un risque majoré d'acidose lactique notamment en cas de jeûne ou d'insuffisance hépatique.

La metformine doit être suspendue dès qu'un patient présente des signes biologiques ou cliniques d'insuffisance rénale, de déshydratation, ou de maladie aiguë. Elle doit être également suspendue pendant 48 h après une intervention chirurgicale ou une injection de produit de contraste iodé.

Le dosage sanguin de la metformine peut aider au diagnostic, notamment en cas de doute sur l'origine de l'acidose lactique. Mais l'arrêt de la metformine est de règle dès que des signes d'acidose lactique sont présents.

L'acidose lactique liée à la metformine ne doit pas être banalisée car elle est potentiellement fatale. L'éducation des patients sur les facteurs de risque est primordiale. La prise d'AINS y compris en automédication doit être également évitée.

CRPV de Nancy

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>

Pampurik C et al. Acidose lactique associée à la metformine: mythe ou réalité? Rev Med Suisse 2019; 15: 422-6.

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

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

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

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

2021

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

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

