

## SOMMAIRE

Editorial	1
Pictogramme grossesse	
Vos observations	2
KETOPROFENE en gel, photosensibilisation et hospitalisation	
A suivre	
Hépatotoxicité et KETAMINE	2
Erreurs et HALDOL	2
Résumé de la 7 <sup>ème</sup> Journée de Pharmacovigilance	3
Littérature	4
Statines et sujets âgés	

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : J. Béné, R. Bordet, J.  
Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, J.  
Pamart



# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 57, Août – Octobre 2017

## EDITORIAL : Pictogramme grossesse

Depuis le 17 octobre 2017, les boîtes de médicaments doivent comporter, lorsque la molécule présente des risques pour les femmes pendant la grossesse, un pictogramme qui doit permettre une meilleure visibilité de l'information relative à des risques tératogènes et fœtotoxiques et rappeler que devant toute prescription médicamenteuse chez une femme en âge de procréer ou enceinte, la question de la compatibilité du traitement doit être posée.

Il s'agit très certainement d'une amélioration de l'information, rendue plus visible. Pourtant, quelques points méritent une attention particulière :

- La décision d'apposer ou non un pictogramme incombe au laboratoire titulaire de l'AMM du médicament (décret du 14 avril 2017). Cette décision est prise sur la base d'éléments qui orientent dans le sens d'un risque tératogène ou fœtotoxique du médicament, que ce risque soit potentiel ou avéré, à partir de données cliniques et/ou de données obtenues chez l'animal, mais également à partir du principe de précaution en l'absence de données. Dans ces conditions, l'informativité (« danger » ou « interdit ») des pictogrammes ne sera parfois pas en relation avec la réalité du risque et certains médicaments pourront être prescrits, après évaluation du bénéfice/risque pour la patiente, malgré l'apposition du pictogramme.

- Le pictogramme apposé peut donner une information incomplète. Si on prend l'exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, leur utilisation est contre-indiquée seulement à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, soit au milieu du 2<sup>ème</sup> trimestre et pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre en raison d'une fœtotoxicité grave (cf. brèves 56). On imagine que le pictogramme apposé mentionnera l'interdiction de l'utilisation pendant toute la grossesse, ce qui peut inquiéter à tort certaines patientes exposées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

- Enfin, la présence de ces pictogrammes va être conséquente (à peu près 60 à 70 % des spécialités médicamenteuses sont concernées), ce qui va amener à de nombreuses interrogations de la part des professionnels de santé et des patientes (dois-je arrêter le traitement, puis-je le continuer, sous quelles conditions.. ?). Dans les documents mis à disposition par le ministère, aucun ne fait état des structures spécialisées qui peuvent aider à répondre à ces questions, en particulier, vos Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

N'hésitez surtout pas à nous contacter, afin qu'ensemble, nous puissions accompagner au mieux nos patientes.



## A suivre...

### Rappel sur l'hépatotoxicité de la kétamine

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a transmis en juillet 2017 une lettre aux professionnels de santé afin de rappeler le risque d'hépatotoxicité de la kétamine (1) : en effet, dix cas d'atteintes hépatiques graves ont été rapportés depuis 2014 (dont quatre ayant conduit à une transplantation hépatique). Ces atteintes, de nature cholestatique de type cholangite, sont susceptibles d'être liées à une administration de kétamine répétée et/ou prolongée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) et à des posologies élevées (prise en charge des douleurs rebelles (>100mg/j en continu sur plusieurs jours) et réalisation de soins douloureux chez des grands brûlés (200 à 400 mg/h en 3 à 6 h)).

Il est donc recommandé lors de la prescription de kétamine de respecter les posologies préconisées et de surveiller le bilan hépatique de façon rapprochée.

(1) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gels-de-ketoprofene-Ketum-R-et-ses-generiques-Rappel-du-risque-et-des-mesures-visant-a-reduire-le-risque-de-photosensibilite-Lettre-aux-professionnels-de-sante2>

## A suivre...

### Risque d'erreur lié à la nouvelle seringue doseuse (pipette) d'Haldol®

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2017, le dispositif d'administration de l'Haldol® (halopéridol) solution buvable à 2mg/mL en compte-gouttes (réservée à l'hôpital) a été remplacé par une **seringue doseuse (pipette) graduée en milligrammes**. Malgré plusieurs communications auprès des professionnels de santé les plus concernés (1), des erreurs ont été rapportées dans la région (prescriptions en gouttes au lieu de milligrammes à l'origine d'un surdosage (dose multipliée par 10)).

Afin d'éviter toute erreur, les prescriptions hospitalières doivent être réalisées en **milligrammes (mg)**. Par ailleurs, il est important de retenir que **10 gouttes** de solution buvable contiennent **1 milligramme** d'halopéridol.

Si vous observez ces erreurs, rappez-les nous !

(1) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/HALDOL-2-mg-mL-solution-buvable-haloperidol-Mise-a-disposition-d-une-nouvelle-seringue-doseuse-graduee-en-mg-flacon-de-100-mL-attention-aux-risques-d-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

**Vos observations** : kétoprofène en gel, photosensibilisation et... hospitalisation !!

*L'histoire de notre patiente, âgée de 52 ans et sans antécédents notables, commence le 3 juillet 2017 lorsqu'elle s'applique sur les deux genoux du Ketum® 2,5 % en gel (kétoprofène), qu'elle s'était procuré sans ordonnance en pharmacie d'officine, pour des douleurs articulaires. S'en suit une exposition solaire. Une semaine plus tard, la patiente présente une éruption cutanée eczématiforme très inflammatoire des genoux. Elle consulte alors aux urgences et est traitée dans un premier temps par acide fusidique (application cutanée), relayé trois jours plus tard par roxithromycine (150mgx2/j), puis deux jours plus tard, devant l'absence d'amélioration, par amoxicilline/acide clavulanique 1gx3/j. Elle est finalement hospitalisée en dermatologie trois jours après devant la persistance des lésions. Le diagnostic de photosensibilisation au Ketum® est alors posé et la patiente est traitée par Clarelux® (propionate de clobétasol) en crème 2x/j, permettant une évolution rapidement favorable de l'éruption.*

Cette année encore, comme chaque été depuis 2010, alors qu'une décision du conseil d'état annulait la décision de suspension du Ketum® prise par l'ANSM à la suite des nombreuses enquêtes de pharmacovigilance, une lettre d'information a été envoyée aux pharmaciens, médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, médecins spécialistes en rééducation fonctionnelle et médecine du sport, kinésithérapeutes et ostéopathes. Ce courrier insistait sur l'information à dispenser auprès des patients, le risque de réaction croisée entre le kétoprofène et certaines substances ayant des structures chimiques proches (fénofibrate, acide tiaprofénique, composants de certains parfums) et sur les cas d'allergie croisée avec l'octocrylène, présent dans les produits de protection solaires. Cette année, une lettre était également proposée à disposition du pharmacien et à destination du patient, afin de renforcer la prévention.

Malgré les mesures mises en place par les autorités de santé depuis plusieurs années, ce cas illustre encore bien la réalité du risque phototoxique liés à l'application de kétoprofène en gel. Ces spécialités n'étant en aucun cas incontournables, évitons de les prescrire ou de les dispenser, nous rendrons service à nos patients !

## A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

## Compte rendu de la 7<sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance et d'addictovigilance

Cette journée, qui a eu lieu le 12 octobre 2017 portait, sur pharmacovigilance et infectiologie et a débuté avec les habituelles actualités de la thématique :

- Risque infectieux avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (Dr Gautier). Une alerte avait été initialement identifiée chez les enfants en 2002. Plusieurs travaux ont été réalisés depuis sur le sujet mettant en évidence une augmentation de certaines complications infectieuses (peau et tissus mous, et complications pleuropulmonaires notamment) en cas d'exposition à des AINS. En 2013, l'ANSM a ainsi rappelé le bon usage des AINS et actuellement, se discute l'ajout d'une information sur ce risque spécifique dans les RCP des spécialités AINS et d'une contre-indication en cas de varicelle chez l'enfant.

- Point sur les nouveaux antibiotiques (Pr Faure). Les principaux (tédizolide « petit frère » du linézolide, daptomycine, ceftaroline, ceftobiprole, ... ) sont prescrits avec une problématique majeure d'utilisation hors AMM à des doses plus importantes et dans des indications qui diffèrent des études AMM (infections à SARM surtout). Par ailleurs, dans le cadre d'infections à bacilles gram négatif (BGN dont BLSE notamment), de nouvelles pénicillines (témocilline ou ceftazolone) et de nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases (avibactam) sont disponibles, avec des profils d'action surprenants par rapport aux spectres habituels des pénicillines sur les BGN. Le Pr Faure a particulièrement insisté sur les protocoles très précis de prescription, favorisant l'épargne thérapeutique pour lutter contre la survenue malheureusement inévitable de résistances.

En infectiologie, la problématique de l'adaptation de la posologie à certaines situations physiopathologiques se pose (Dr Moreau). Plusieurs situations et outils d'aide à la prescription ont été évoqués :

- *l'insuffisance rénale* ; il s'agit d'une situation très fréquente et le site GPR (accessible gratuitement aux professionnels de santé) est un outil précieux pour la pratique et mis à jour régulièrement.
- *la grossesse* ; bien que des modifications pharmacocinétiques aient été observées, il n'a pas été, à ce jour, mis en évidence de significativité clinique. Il convient cependant de prendre en compte le risque de tératogénicité ou de fœtotoxicité et le CRPV peut vous renseigner à ce sujet afin de prescrire l'anti-infectieux le plus adapté pendant la grossesse.
- *la pédiatrie* ; pour laquelle 2 problèmes se posent, d'une part l'immaturation enzymatique qui entraîne la contre-indication de certains excipients (et principes actifs) et d'autre part, les problèmes liés aux formes non-adaptées à la pédiatrie qui nécessitent de savoir dans quelle mesure on peut modifier la galénique. Outil : Publication de la Société française de pédiatrie, Guide de prescription d'antibiotiques en pédiatrie (mise à jour juin 2016).
- *l'obésité* : situation dans laquelle des études ont été réalisées et ont mis en évidence des modifications pharmacocinétiques substantielles mais pour laquelle il n'existe actuellement pas de consensus. Outil : Site UKMI [www.ukmi.nhs.uk](http://www.ukmi.nhs.uk)

Les réactions d'hypersensibilité (Dr Prévotat) sont des effets indésirables fréquemment observés avec les antibiotiques, en particulier avec les bêta-lactamines, mais également avec les sulfamides et de façon plus rare avec les fluoroquinolones et les macrolides. On distingue 2 types d'hypersensibilité : les hypersensibilités allergiques (types 1 à 4) et les hypersensibilités non-allergiques (observées dans un contexte multifactoriel et liées à une dégranulation mastocytaire non-spécifique). En pratique, les signes cliniques ne permettent pas de différencier le type d'hypersensibilité. L'interrogatoire, pouvant être facilité par des questionnaires standardisés, est ainsi primordial dans la démarche diagnostique. Ensuite, l'exploration des hypersensibilités de type 1 (immédiates) se fera par des IDR ou prick-tests et l'hypersensibilité de type 4 par des patch-tests. Dans le cas où les résultats seraient négatifs, il convient d'une part de reprendre l'interrogatoire afin de ne pas négliger une autre cause d'allergie et éventuellement de discuter d'un test de provocation orale (sauf dans certaines situations : en particulier en cas de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, d'atteintes d'organes, de grossesse ou d'un traitement bêta-bloquant en cours).

La problématique de la vaccination anti-grippale parmi le personnel soignant (Dr Salembier) a permis de réaffirmer l'intérêt de cette vaccination pour se prémunir et réduire l'absentéisme, avec la difficulté de convaincre en raison d'une crise de confiance depuis 2009 (grippe H1N1). Une bonne information, des modalités de proposition de vaccination différentes et le rappel des bénéfices escomptés et de la réalité des risques (faibles et le plus souvent bénins et transitoires) sont les outils d'une meilleure vaccination au sein des établissements de santé.

Des cas cliniques ont clôturé la journée.

Cette journée a aussi été marquée par les actualités en addictovigilance de nos collègues du CEIP qui en feront le résumé dans leur bulletin AVIS (Addicto Vigilance Infos). Toutes les présentations de cette journée de pharmacovigilance (ainsi que celles des journées précédentes) peuvent être consultées sur notre site internet : [www.pharmacovigilance-npdc.fr](http://www.pharmacovigilance-npdc.fr) .

## **Littérature : Bénéfice/risque d'un traitement par statines chez les sujets âgés ?**

Les traitements par statines sont très largement utilisés dans le monde. Leurs indications sont la prévention primaire en cas d'hypercholestérolémie modérée ou sévère chez des patients exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime et la prévention secondaire chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque.

En France, le rapport annuel d'activité 2016 de l'HAS (Haute Autorité de Santé) (1) signalait un certain mésusage de ces molécules. En effet, les statines sont utilisées de manière importante en prévention primaire chez des personnes qui ne sont pas à haut risque de maladies cardiovasculaires, sans prise en compte des effets indésirables possibles, qui doivent être mis en balance dans la décision de traiter. Cette question du rapport bénéfices/risques d'un traitement par statines en prévention primaire chez les sujets âgés devient récurrente, avec notamment aux Etats-Unis, une multiplication par 4 de la prescription chez des sujets de plus de 79 ans entre 2000 et 2012. Une synthèse des données disponibles à ce jour vient à point nommé pour nous aider à y voir plus clair (2).

Dans cette synthèse, les auteurs précisent que, d'après l'ensemble des données concernant la population âgée de plus de 75 ans, le bénéfice d'un traitement en prévention primaire par statines sur les maladies cardiovasculaires est modeste et que ce type de traitement ne présente pas de bénéfices lorsqu'on analyse toutes les causes de mortalité confondues. Han et al ont ainsi publié en 2017 (3), les résultats d'une sous analyse ayant porté sur les sujets âgés de plus de 65 ans inclus dans l'étude clinique LLT (Lipid Lowering Trial) de prévention primaire chez des patients présentant une hypertension artérielle sans maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Les taux de mortalité toutes causes confondues ne se sont pas révélés différents dans le groupe des sujets de 65 à 74 ans entre le groupe traité par pravastatine (15,5 %) et l'autre groupe (14,2 %). En revanche, pour les sujets de plus de 75 ans, les résultats montrent une tendance à l'augmentation du taux de mortalité toutes causes confondues (24,5 %) dans le groupe traité par pravastatine par rapport à l'autre groupe (18,5 %). Une autre étude, la seule étude réalisée spécifiquement chez les gens âgés de 70 à 82 ans « Prospective study of pravastatin in the elderly at risk » (PROSPER) n'avait pas montré, dans un sous-groupe limité à la prévention primaire, de diminution du nombre d'accidents cardiovasculaires dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Une étude australienne "Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly" (STAREE) qui a pour objectif d'étudier l'efficacité des statines en prévention primaire chez les gens âgés de plus de 70 ans est en cours et les résultats sont attendus pour 2020.

Les auteurs rappellent par ailleurs les désordres musculaires (myalgies, faiblesse musculaire, myopathies, arthropathies, augmentation des CPK qui peuvent aller jusqu'à la rhabdomyolyse) que peut engendrer un traitement par statines. Ces effets sont responsables d'une diminution des capacités physiques et d'une fragilité de la personne concernée, avec des répercussions qui sont d'autant plus importantes que l'âge de la personne est élevé. Ainsi, le risque d'hospitalisation pour rhabdomyolyse est multiplié par 5 dans la population des sujets âgés de plus de 65 ans par rapport aux jeunes adultes (3). Enfin, une altération des fonctions cognitives lors de traitement par statines est évoquée mais reste controversé.

Ces résultats (certainement à confirmer mais qui vont dans le même sens) doivent inciter à s'interroger régulièrement sur la balance bénéfice risque de la prescription des statines en prévention primaire chez des sujets de plus de 75 ans, mais également sur la déprescription de ces spécialités.

(1) [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines)

(2) Curfman G. Risks of Statin Therapy in Older Adults. JAMA Intern Med. 2017;177:966.

(3) Han BH et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017;177:955-965.

**Nous vous informons que le CRPV s'est doté d'un site internet : <http://www.pharmacovigilance-npdc.fr>**

**Vous y trouverez, entre autres, un accès direct pour la déclaration en ligne de vos effets indésirables ou pour nous poser vos questions concernant les médicaments.**

**Ce site est destiné à favoriser et simplifier votre travail de pharmacovigilant :  
n'hésitez pas à vous en servir !**