

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Restons vigilants !

En France, les différentes vigilances sanitaires ont pour objectif commun d'assurer la surveillance des produits de santé afin de renforcer leur sécurité d'utilisation. La plus ancienne vigilance est celle du médicament, la pharmacovigilance, en place depuis une quarantaine d'année. Puis, d'autres vigilances ont suivi : l'addictovigilance pour les cas d'abus et de dépendance liés aux produits médicamenteux ou non (1990), l'infectiovigilance pour les infections liées aux soins (1992), l'hémovigilance pour les produits sanguins labiles (1993), la matériovigilance pour les dispositifs médicaux (1996), la réactovigilance pour les réactifs de laboratoire (1996), la biovigilance pour les organes et tissus cellulaires (1997), la toxicovigilance pour les produits n'entrant pas dans le champ des autres vigilances (1999), la cosmétovigilance pour les produits cosmétiques (2000), la vigilance des produits de tatouage (2008) et, depuis 2009, la nutrivigilance, sous la responsabilité de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, qui surveille les compléments alimentaires.

L'implantation dans les établissements de santé de certaines vigilances, dont la pharmacovigilance, permet d'être sur le terrain, au plus près des usagers du système de soin (patients et professionnels de santé), tout en restant en lien avec les autorités sanitaires (ANSM et autres). Ces vigilances élargissent progressivement leurs compétences, comme par exemple, la prise en charge des erreurs médicamenteuses par la pharmacovigilance. Mais elles sont également soumises à des projets de réorganisation, comme récemment la réforme territoriale avec le nouveau découpage des régions. Les vigilances doivent rester clairement identifiées pour tous les usagers du système de soins afin de répondre au mieux à leurs attentes, chacune ayant un domaine spécifique de compétence. La complémentarité des vigilances est une richesse face à la pluralité des produits auxquels sont exposés les patients. Ce numéro illustre, par quelques exemples concrets, cette complémentarité inter-vigilances.

Bonne Lecture !

CRPV de Dijon

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.

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Les erreurs médicamenteuses : pour ne pas se tromper !	3-4
Nexplanon et migration dans l'artère pulmonaire	4-5
Complément alimentaire acheté sur Internet : restons méfiant !	6





Alertes des Autorités de Santé

Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : Risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a réévalué ces antibiotiques, en raison du risque d'effets indésirables graves, durables (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculosquelettique et le système nerveux.

Le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a jugé le rapport bénéfice/risque des quinolones désormais défavorable. La spécialité Apurone® (fluméquine), seule quinolone commercialisée en France sera donc retirée du marché.

Par ailleurs, les médicaments à base de fluoroquinolones **ne doivent pas être prescrits** :

- pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutive (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses ;
- pour traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- pour traiter des infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO], rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés ;

chez des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou fluoroquinolones.

Ces médicaments doivent être prescrits avec une prudence particulière chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients ayant bénéficié de greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes, car le risque de tendinite et de rupture de tendon induites par les fluoroquinolones peut être plus élevé chez ces patients.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves.

Suite aux signalements de complications infectieuses graves avec les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) utilisés dans la fièvre ou la douleur, l'ANSM a confié, en juin 2018, aux centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les deux AINS les plus utilisés dans ces indications, l'ibuprofène et le kétoprofène. Les conclusions de cette enquête confirment le rôle potentiellement aggravant des AINS en cas d'infection, particulièrement à Streptocoque et Pneumocoque (cf bulletin n°24 du début d'année).

Chimiothérapies à base de 5-FU (fluorouracile) ou capécitabine : Recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement.

Pour réduire le risque d'effet indésirable grave, potentiellement mortel, chez certains patients porteurs d'un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme permettant l'élimination du 5-FU et de la capécitabine, un test est disponible et doit être réalisé avant toute initiation de traitement. Afin de garantir que tous les patients concernés bénéficient de ce test, la prescription, la dispensation en pharmacie hospitalière ou de ville, ainsi que l'administration de ces médicaments sont désormais subordonnées aux conditions suivantes :

- la recherche d'un déficit en DPD par dosage du taux d'uracile présent dans le sang (uracilémie) des patients, doit avoir préalablement été réalisée (dosage prescrit par le médecin). La mesure de l'uracilémie permet de s'assurer que la DPD fonctionne correctement et que ces médicaments sont correctement éliminés de l'organisme
- le prescripteur mentionne « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription,
- le pharmacien s'assure de la présence de cette mention avant toute dispensation.

Sinemet® (lévodopa/carbidopa) : Modification des comprimés 100 mg/10 mg et 250 mg/25 mg.

Les modifications portent sur la composition et l'apparence des comprimés. La quantité de deux excipients (la cellulose microcristalline et l'amidon de maïs) a été légèrement augmentée afin de compenser la suppression d'un autre excipient (la crospovidone). Il s'agit d'excipients sans effet notable. Les comprimés sont désormais ovales et la couleur bleue est légèrement modifiée. Pensez à informer vos patients !

Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux.

Parmi les antiépileptiques pour lesquels les données issues de la littérature sont les plus importantes, le niveau de risque peut être hiérarchisé. Ainsi, outre le valproate qui est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations, cinq autres substances présentent à ce jour un risque de malformation élevé par rapport à la fréquence observée dans la population générale : il s'agit du topiramate, du phénobarbital, de la primidone, de la carbamazépine et de la (fos) phénytoïne.

Par ailleurs, l'ANSM appelle à la vigilance quant à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica® et génériques) étant donné le risque malformatif potentiel et sa prescription importante en France.

Enfin, les données actuellement disponibles ne montrent pas d'augmentation de la fréquence des malformations pour la lamotrigine et le lévétiracétam.

En dehors du risque avéré de troubles neuro-développementaux lié à la prise de valproate au cours de la grossesse, les données sur ce type de risque restent actuellement limitées pour les autres antiépileptiques et ne permettent pas, à ce stade, de conclusion définitive.

CRPV de Reims

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

Les erreurs médicamenteuses : pour ne pas se tromper !

La déclaration d'une erreur médicamenteuse est une démarche courageuse et constructive.

Par définition, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins. Elle peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient.

L'erreur médicamenteuse peut être la conséquence d'une mauvaise conception du médicament (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.). Elle peut également être en relation avec le processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains tels que la surcharge de travail, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.).

Sénèque énonçait comme d'autres avant lui : « errare humanum est, perseverare diabolicum » (l'erreur est humaine, persévérer [dans son erreur] est diabolique !).

La déclaration d'une erreur médicamenteuse peut participer à une modification des pratiques mais également à la prise de mesures touchant directement le médicament si celui-ci participe à la genèse de l'erreur. Si par exemple l'étiquetage d'un médicament porte des mentions insuffisantes ou peu lisibles à l'origine d'erreur(s) d'administration ou de risque d'erreur (celles-ci ayant pu être interceptées), le fait de les déclarer permet d'identifier la problématique certes localement, mais aussi nationalement, de créer une alerte et selon le contexte de proposer des mesures correctives par l'ANSM.

La compréhension de nos erreurs est également essentielle au processus de gestion morale de celles-ci. Or, parmi les acteurs de la santé, la culture de la déclaration et a fortiori de l'erreur médicamenteuse reste timide, peut être aussi en raison de la complexité des circuits de déclaration.

Le décret 2016-1606 du 25 novembre 2016 définit les modalités de déclaration des événements indésirables graves

associés à des soins et a pour objectif de promouvoir la déclaration et l'analyse de ces événements, notamment dans les contextes d'erreurs médicamenteuses. Ce décret précise également la place des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) au sein des structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients. Ainsi, ce sont les CRPV qui participent, à l'analyse des déclarations d'erreurs médicamenteuses, ainsi qu'à la sensibilisation des professionnels de santé par une approche déculpabilisante et pédagogique.

Comment déclarer une erreur médicamenteuse ?

Si l'erreur médicamenteuse participe (seule ou non) à la survenue d'un événement grave lié aux soins (EIGAS), quel que soit le contexte, l'acte ou le produit impliqué, cet EIGAS doit être déclaré à l'Agence Régionale de Santé par le portail des signalements (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>). La déclaration comporte un premier volet déclaratif, puis un second à transmettre 3 mois plus tard avec notamment une analyse de l'erreur et les mesures mises en place.

Il est également possible, sur ce portail de signaler une erreur médicamenteuse sans effet (sans conséquence), de même qu'un défaut qualité d'un médicament, une infection associée aux soins ou encore un effet indésirable du médicament (pharmacovigilance). Votre déclaration, à laquelle vous pouvez joindre un document (image, compte-rendu, valeurs biologiques...), sera automatiquement orientée selon votre sélection initiale. Si votre déclaration est mal adressée au départ, elle sera réorientée vers l'agence (ANSM ou ARS) ou la vigilance concernée.

Il est important de décrire au mieux l'erreur médicamenteuse en précisant :

l'étape à laquelle elle se produit au cours du circuit du médicament (prescription, préparation, administration),

les circonstances de survenue (interruption de tâche, surcharge de travail, contexte d'urgence, ...),

s'il s'agit d'une erreur avérée (qui s'est réellement produite avec exposition d'un patient), ou d'une erreur interceptée (erreur dite « potentielle » qui s'est produite mais sans patient exposé), ou si c'est un risque d'erreur (erreur dite « latente » qui aurait pu se produire).

Les erreurs interceptées et les risques d'erreur identifiés sont précieux ! pensez à les déclarer !

Point important : les données personnelles sont traitées dans le respect de la confidentialité des données, du secret médical et professionnel. Les erreurs médicamenteuses suivies ou non de conséquences pour la personne exposée, sont désormais toutes adressées (ou réadressées) au CRPV de votre lieu de résidence.

Vous n'êtes pas seul(e) ! Chaque destinataire de l'erreur (ARS, direction de la qualité, pharmacovigilance...), selon sa compétence propre, peut vous apporter des éléments de compréhension en parallèle d'un circuit qui serait déjà formalisé dans votre environnement de travail.

Pour conclure avec Sénèque : « Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas, c'est parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles ».

Les erreurs médicamenteuses **avec ou sans** effet indésirable, il faut les déclarer à votre CRPV !

CRPV de Besançon

Nexplanon et migration dans l'artère pulmonaire



Le Nexplanon® (ex Implanon®) est un implant contraceptif non biodégradable, radio-opaque, contenant de l'étonogestrel, placé en sous-cutané. Il fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002, dont le CRPV de Tours a la charge. Dans le cadre d'une variation européenne, un point sur les cas de migration d'Implanon® ou de Nexplanon® dans l'artère pulmonaire a été demandé par l'ANSM. L'objectif de ce point a été de recenser et d'analyser tous les cas français de migration dans l'artère pulmonaire rapportés avec Nexplanon® ou Implanon® depuis leur commercialisation.

En Septembre 2016, une lettre aux professionnels de santé rapportant le risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique a été diffusée sous l'autorité de l'ANSM. Elle faisait état de 18 cas de migration d'implants à l'étonogestrel dans les vaisseaux et dans la paroi thoracique.

Les patientes dont l'implant a migré n'ont pas de caractéristiques particulières et dans la quasi-totalité des cas, l'implant a été posé dans le bras non dominant (comme le recommande le RCP).

Un problème lors de la pose à type de difficultés ou de douleurs anormales, ainsi qu'un implant non palpable après la pose, ont été retrouvés dans certains cas. Ces 2 situations évoquent une insertion intravasculaire ou très profonde, comme en témoigne un hématome au décours de la pose chez quelques patientes.

Cependant, dans plus de la moitié des cas, l'implant était palpable juste après la pose, voire même pendant plusieurs mois, puis n'était plus palpable à distance, ce qui évoque une migration secondaire, à distance de la pose.

Dans certains cas, une symptomatologie clinique à type de manifestations respiratoires (douleurs thoraciques, dyspnée, toux et/ou hémoptysie) a conduit à la réalisation d'examen, l'implant étant le plus souvent visualisé par scanner. Cependant, dans la majorité des cas, la migration ne s'est pas accompagnée de signes cliniques et a été découverte soit lors de la tentative de retrait de l'implant pour effet indésirable ou désir de grossesse, soit car l'implant n'était plus palpable ou il existait une douleur locale.

Le plus souvent, l'implant a été retiré par voie vasculaire, mais parfois une thoroscopie voire une thorotomie ont été nécessaires en raison d'un échec par voie vasculaire.

Pour certains auteurs, la migration est secondaire à une insertion de l'implant directement dans la veine basilique, voire dans la veine brachiale, expliquant la survenue d'un hématome après la pose¹. Pour d'autres auteurs, une insertion dans le tissu aréolaire lâche profond à proximité de l'articulation du coude prédisposerait à la migration secondaire dans le système veineux du bras². La migration dans un vaisseau surviendrait secondairement. En effet, l'implant bouge très souvent après la pose³. Dans une étude prospective chez 100 patientes suivies pendant 1 an, l'implant avait bougé chez 39% des patientes à 3 mois, sur une distance de 2 cm ou moins (surtout en proximal) et de 2 à 3 cm chez 1% des patientes. A 1 an, l'implant avait bougé chez 55% des patientes, sur un trajet de 2 cm ou moins (souvent proximal), sauf pour une patiente, où le déplacement était de 2 à 3 cm³.

Pour migrer dans l'artère pulmonaire, l'implant passerait par la veine basilique, la veine brachiale, la veine axillaire, la veine sous-clavière puis la veine cave supérieure, l'oreillette droite, la valve tricuspide puis dans le ventricule droit puis dans le tronc pulmonaire, l'artère pulmonaire gauche (ou plus rarement droite) et dans les branches segmentales successives jusqu'à se placer dans une artère d'un diamètre similaire à celui de l'implant (2 mm).

Compte-tenu du risque de fibrose, une extraction rapide de l'implant après la migration est recommandée afin de limiter les conséquences possibles lors du retrait. En effet, l'implant dont la migration est découverte tardivement est fréquemment fibrosé (processus fibrotique normal permettant d'éviter sa migration) et quelquefois enchâssé dans la paroi de l'artère pulmonaire.

Pour certains auteurs, l'activité physique favoriserait une migration de l'implant, même après une implantation correcte⁴. Pour d'autres, ce serait un poids insuffisant en raison d'un panicule adipeux trop mince ou une prise de poids importante.

Selon le RCP, Nexplanon® doit être inséré à la face interne du bras non dominant, à environ 8 à 10 cm au-dessus de l'épitrachée en évitant le sillon (gouttière) entre le biceps et le triceps où se trouvent plus en profondeur les principaux vaisseaux sanguins et nerfs (faisceau neurovasculaire). L'implant doit être inséré en sous-cutané.

A retenir :

- Après insertion, vérification de l'emplacement de l'implant par le professionnel de santé et la patiente
- Implant non palpable, localiser l'emplacement avec des méthodes d'imagerie si nécessaire
- Toujours localiser l'implant avant le retrait

CRPV de Strasbourg

1- Mourtialon P, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(11):1256-8.

2- Patel A, et al. *Ann Thorac Surg.* 2014 Apr; 97(4):1452.

3- Ismail H, et al. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006 Jul; 32(3):157-9.

4- Diego D, et al. *Contraception.* 2017 Feb ; 95(2):218-220



Vous nous avez rapporté...

Compléments alimentaires achetés sur Internet : restons méfiants !

Nous rapportons le cas d'un homme de 50 ans, fumeur, hospitalisé suite à une hypotension sévère avec dysarthrie, hémiparésie et paralysie faciale gauche. La veille, il avait exercé un effort physique intense.

À l'admission, le patient se plaint de céphalées, l'IRM cérébrale révèle un AVC ischémique occipital récemment constitué ainsi qu'une sténose de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Le lendemain, il présente un nouvel épisode ischémique cérébral transitoire avec hypotension prolongée. Le bilan étiologique s'avère négatif. Le patient ne prend habituellement aucun médicament ni aucune drogue. Deux jours avant l'évènement, il avait consommé une gélule de Wiltrol[®], un complément alimentaire à base de plantes acheté sur Internet et vendu comme stimulant sexuel. Ce produit a été suspecté en raison du risque d'adultération avec des inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (PDE5)¹. Des analyses toxicologiques sur les gélules du patient ont confirmé cette hypothèse en révélant la présence de sildénafil (100 mg/gélule) et de tadalafil (14 mg/gélule). Ces substances peuvent provoquer des AVC ischémiques, notamment en présence d'un risque cardiovasculaire ou après un effort physique (activité sexuelle, sportive, etc.)². L'un des mécanismes suggérés serait une activité sympathique de rebond en réponse à une hypotension prolongée³.

Finalement, le patient est sorti d'hospitalisation au bout d'une semaine, sans séquelle et avec une prophylaxie secondaire adaptée. Il n'a plus repris de Wiltrol[®] et à la consultation de contrôle six semaines plus tard, il allait bien et la sténose de l'ACM avait totalement régressé.



Ce cas a été signalé à la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes qui a alerté ses homologues européens et procédé au retrait de Wiltrol[®] de la vente en ligne⁴.

Actuellement, la réglementation des compléments alimentaires n'est pas aussi stricte que celle des médicaments. Ainsi, la commercialisation de compléments adultérés reste relativement facile, exposant largement les consommateurs à des risques potentiellement graves pour leur santé⁵. À ce jour, plus de 80 inhibiteurs de PDE5 sont utilisés comme adultérants de nombreux « compléments alimentaires » dans le monde^{6,7}. En tête, le sildénafil et le tadalafil ainsi que leurs analogues synthétiques aux dénominations parfois complexes (dithiodesmethylcarbodenafil, thiohydroxyhomosildenafil, aminotadalafil...). En France, l'adultération concerne les produits à visée aphrodisiaque, mais aussi les produits destinés à l'amaigrissement, à la musculation et à l'éclaircissement de la peau⁸. Dans ce contexte, les consommateurs et professionnels de santé doivent rester vigilants et considérer que jusqu'à preuve du contraire, un complément alimentaire efficace (voire toxique) est possiblement adultéré !

1. ElAmrawy et al. *J. Diet. Suppl.* (2016) 13, 660–693.

2. Fiches info - VIAGRA et CIALIS - Base de données publique des médicaments.

3. Stefanović-Budimkić et al. *Clin. Neurol. Neurosurg.* (2012) 114, 405–407.

4. Avis de rappel des compléments alimentaire Wiltrol[®]. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/avis-rappel-des-complements-alimentaires-wiltrol>

5. Bakota et al. *Anal. Toxicol.* (2017) 41, 250–255.

6. Cohen et al. *JAMA Intern. Med.* (2013) 173, 1169–1170.

7. Kee et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2018) 147, 250–277.

8. Falsifications des produits de santé - ANSM. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-sante/>

CRPV de Nancy

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-fcomte.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

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

