

Cas marquants

CRPV Nancy, Reims et Strasbourg
Correspondant Régional de Matéiovigilance et de
Réactovigilance

Définition

Cas marquant :

- *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance de février 2018*
- Un ou plusieurs cas d'effets indésirables [médicamenteux] pouvant constituer un signal potentiel et porté(s) à la connaissance de l'ANSM

CRPV de Nancy

1/ TRISENOX et encéphalopathie de Gayet-Wernicke

- Homme de 67 ans, désorientation TS, troubles de la mémoire, confusion +++ après 17 jours de traitement par TRISENOX (arsenic) et VESANOID (tretinoïne). Suspicion d'encéphalopathie de Wernicke.
- RCP des 2 médicaments : mention état confusionnel. Pas de mention d'encéphalopathie.
- Appel CRPV → recherche bibliographique
 - Quelques cas décrits d'encéphalopathie de Wernicke dans la littérature
 - Action inhibitrice de l'arsenic sur l'activité de la pyruvate déshydrogénase, dont la thiamine est un cofacteur.
 - Les effets d'une carence en thiamine pourraient être potentialisés par l'administration d'arsenic
 - 3 cas dans la base nationale de pharmacovigilance
 - 2 avec l'association TRISENOX VESANOI
 - 1 avec TRISENOX seul
- Reprise de la chimiothérapie par TRISENOX et VESANOID.
 - Nouvel épisode d'encéphalopathie.
 - Arrêt de TRISENOX et poursuite de VESANOID seul.
- Patient rétabli avec séquelles (persistance de troubles mnésiques)
- Actions du CRPV avec ANSM
 - Cas communiqué à l'ANSM comme « cas marquant » fin mars 2017 avec proposition de modification du RCP et de la notice
 - Préparation d'un libellé avec l'ANSM
 - Proposition acceptée par le PRAC en mai 2018
 - Implémentation dans le RCP et la notice courant 2018

2/ Ixazomib et IDM sur coronaires saines

- Homme de 64 ans, traité par ixazomib (NINLARO), lénalidomide (REVLIMID) et dexaméthasone pour un myélome multiple (10 cures)
- Douleurs thoraciques conduisant à un diagnostic de probable infarctus myocardique sur coronaires saines, ainsi qu'une pancytopénie avec thrombopénie sévère et une insuffisance rénale aiguë à type de néphropathie tubulo-interstielle.
- Arrêt de la chimiothérapie. Patient en cours de rétablissement pour l'infarctus du myocarde et l'insuffisance rénale aiguë ; pancytopénie persistante requérant un support transfusionnel.
- IDM non mentionné dans le RCP
- CRPV
 - Recherche dans la littérature → toxicité cardiaque des autres inhibiteurs de protéasome (bortezomib, carfilzomib)
 - Remonté en cas marquant en mai 2018
 - Mai 2019: libellé proposé au niveau européen pour inclure le risque d'IDM
 - Argument: probable effet de classe
 - En attente de retour...

CRPV de Reims

1/ IVG médicamenteuse par CYTOTEC® et MIFEGYNE®

- IVG médicamenteuse par CYTOTEC® (misoprostol) et MYFEGINE® (mifépristone) à la 10^{ème} semaine d'aménorrhée (SA)
 - Utilisation hors AMM : CYTOTEC® au lieu de GYMISO® ou MISOONE®
- **Absence de consultation de contrôle**
- Echec de l'IVG et poursuite de grossesse
- Grossesse gémellaire avec issue pathologique
 - Un nouveau-né avec « syndactylie », « déficit de certaines phalanges », « anomalie d'implantation d'un orteil »
 - Un nouveau-né « normal »
- **Recommandations HAS**
 - IVG « réalisée dans un établissement de santé jusqu'à la 9^{ème} SA, ou dans un cabinet de ville jusqu'à la 7^{ème} SA »
 - « **Visite de contrôle obligatoire dans les 14 à 21 jours** »
 - « Informer la femme que l'IVG médicamenteuse comporte un risque d'échec et qu'il sera nécessaire dans ce cas de recourir à une IVG chirurgicale si l'IVG est toujours souhaitée »
- **Recommandations Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)**
 - « **Visite de contrôle indispensable dans les 12 jours** »

1/ IVG médicamenteuse par CYTOTEC® et MIFEGYNE®

- Propositions du CRPV de Reims
 - Rappel aux professionnels de santé des règles pour une IVG efficace
 - IVG réalisée dans un établissement de santé jusqu'à la 9^{ème} SA, ou dans un cabinet de ville jusqu'à la 7^{ème} SA
 - Consultation de contrôle obligatoire
 - Non concordance des recommandations HAS et CNGOF → harmonisation des recommandations !
 - IVG chirurgicale en cas d'échec d'IVG médicamenteuse
 - Information des patientes du risque de malformations fœtales en cas de désir de poursuite de grossesse

→→→ Actions entreprises

- Prise de contact avec le CNGOF
- Mise à jour et harmonisation des monographies des médicaments indiqués dans l'IVG médicamenteuse (en cours)

2/ Psoriasis après exposition aux ARA-II

- Patiente de 53 ans
- Antécédents : hypertension artérielle, psoriasis
- Traitement habituel : OLMETEC® (olmesartan medoxomil)
- Effets indésirables
 - Entéropathie, effet indésirable attendu
 - Aggravation de psoriasis → effet indésirable inattendu!
- Dans la littérature
 - Quelques cas publiés, hypothèse mécanistique plausible
- Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance
 - 89 cas de manifestations psoriasiques sous ARA-II, effet de classe
- Actions du CRPV de Reims
 - Proposition de modification des Résumés des Caractéristiques des Produits des ARA-II
 - Rédaction d'un commentaire à l'Agence Européenne du Médicament pour l'ANSM
 - Arbitrage européen en cours
- Publication
 - Azzouz B et al. Psoriasis during angiotensin receptor blocker exposure: an underestimated adverse drug reaction. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(9):853–7.

CRPV de Strasbourg

1/ Ibuprofène et infection aggravée

- Patient de 48 ans (sans antécédent)
- Syndrome grippal avec fièvre à 40°C, courbatures et gêne respiratoire
 - ➔ Automédication par paracétamol et ibuprofène pendant 8 jours (posologie inconnue)
- Aggravation des symptômes (J6)
 - ➔ consultation MT : Amoxicilline avec poursuite paracétamol et ibuprofène
- Aggravation dyspnée (J8) ➔ consultation aux urgences :
 - ✓ Fièvre à 40°C, polypnée, CRP à 306mg/l, hyponatrémie à 126mmol/l, pH à 7,46, hypocapnie à 27mmHg, hypoxémie à 50mmHg.
 - ✓ TDM thoracique : opacités parenchymateuses diffuses à type de condensation parenchymateuse principalement au niveau lobaire supérieur avec opacités en verre dépoli principalement au niveau basal

1/ Ibuprofène et infection aggravée

Conclusion

- Etat de choc septique avec SDRA sévère
- Pneumopathie infectieuse à staphylococcus aureus méticilline sensible compliquant une grippe A
- Insuffisance rénale aiguë anurique grade III avec épuration extra-rénale continue
- Choc hémorragique sur ulcération caecale (mise en place de clip)
- Hypertension intracrânienne + abcès cérébraux multiples + coma
- Décès

1/ Ibuprofène et infection aggravée

Expertise :

En masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, l'ibuprofène a pu retarder son diagnostic et son traitement favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave

Tableau clinique inhabituel : décès d'un patient jeune sans antécédent particulier

Données documentant le niveau de risque :

- Autres cas dans la BNPV
- 1^{ère} enquête PV (2002) : risque d'infection de la peau et des tissus mous associé aux AINS utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle

(CRPV Angers et Tours)

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle

15/07/2004



Lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres, réanimateurs pédiatriques, pharmaciens)

- 2^{ème} enquête PV (2016) : survenue d'infection bactérienne grave parfois d'évolution fatale, chez des patients ayant pris un AINS pour une fièvre ou une douleur secondaires à une infection bactérienne débutante

(CRPV Angers et Tours)

1/ Ibuprofène et infection aggravée

Actions

- Nouveaux cas marquants de complications infectieuses graves avec les AINS utilisés dans la fièvre ou la douleur
 - ✓ enquête nationale PV (2019) sur les 2 AINS les plus utilisés dans ces indications (ibuprofène + kétoprofène)

(CRPV de Tours et Marseille)

➔ Infections pourraient être aggravées par la prise d'AINS

- Point d'information sur les AINS et complications graves (18/04/2019)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information

18/04/2019

Les conclusions de cette enquête sont en faveur du rôle aggravant des AINS en cas d'infection.

2/ Coumadine® (warfarine) et calciphylaxie

- Patiente de 60 ans
- Antécédents : obésité morbide, hypertension artérielle, IRC, DT2, Erysipèle membre inférieur, TVP
- Traitement : warfarine, nicardipine, furosémide, febuxostat, atorvastatine, insuline asparte, insuline détémir, darbépoétine alfa
- Juillet 2017 : ulcère nécrotique face interne cuisse droite => calciphylaxie multifactorielle
 - ✓ Arrêt des AVK
 - ✓ Relais Héparine IVSE
 - ✓ PEC par thiosulfate de sodium IV
- ✓ Août 2017 : Diagnostic de Flutter => reprise AVK (méconnaissance du diagnostic de calciphylaxie)
- ✓ >26/09/2019 : épisodes d'ulcères nécrotiques, nouvelle lésion nécrotique évolutive contexte de valvulopathie thrombosante de type calciphylaxie
 - ✓ Arrêt AVK => reprise thiosulfate de sodium IV
 - ✓ Altération état général => Décès le 08/12/2017

2/ Coumadine® (warfarine) et calciphylaxie

Données concernant la calciphylaxie



Calciphylaxie ou artériopathie urémique et calcifiante

- ✓ Pathologie très rare multifactorielle
- ✓ Patients dialysés ou insuffisants rénaux ++
- ✓ Prévalence : 1 à 4% des patients hémodialysés
- ✓ Survenue rapide de plaques cutanées infiltrées, inflammatoires, violacées ☐ ulcérations creusantes et nécrotiques
- ✓ Pronostic vital mis en jeu ☐ complications septiques et atteintes calcifiantes viscérales
- ✓ Physiopathologie : déficience des facteurs inhibiteurs de la calcification (MGP) – activation MGP dépendante vitamine K
- ✓ AVK (-) MGP => favorisation

2/ Coumadine® (warfarine) et calciphylaxie

Expertise :

- Calciphylaxie, effet indésirable non mentionnée dans RCP Coumadine® alors que cette information est présente dans RCP Préviscan®(fluindione) et Sintrom®(acénocoumarol)
- Demande d'uniformisation des RCP de tous les AVK – rubrique 4.4

« La calciphylaxie est un syndrome rare de calcification vasculaire avec nécrose cutanée, associée à une forte mortalité. Cette pathologie est principalement observée chez des patients sous dialyse au stade final de maladie rénale ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéines C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie. De rares cas de calciphylaxie ont été signalés chez des patients prenant des antagonistes de la vitamine K, y compris COUMADINE, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par COUMADINE doit être envisagé. »

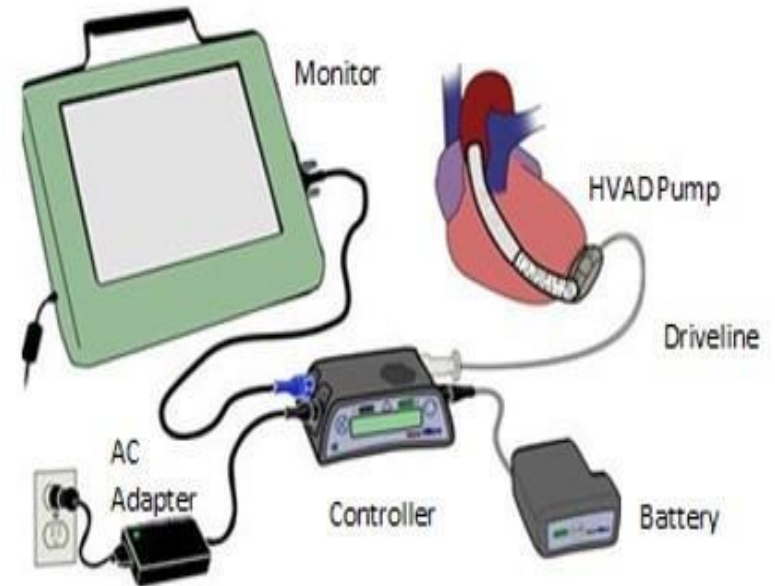
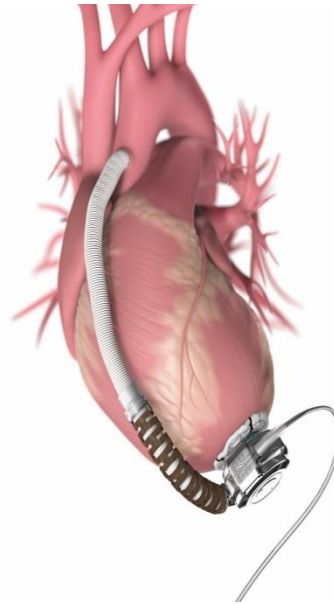
- Ajout EI rubrique 4.8 dans les Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Données documentant le niveau de risque :

- Autres cas dans la BNPV (Coumadine® (n=1), Préviscan® (n=7), Sintrom® (n=1))
- Données dans la littérature :
 - ✓ AVK facteurs de risque de calciphylaxie
 - ✓ Taux significativement ↗ calcification artérielle chez patients traités ou en cours de traitement par warfarine
 - ✓ ↗ significative chez ceux traités par warfarine > 5 ans

Matéριοvigilance

1/ Système HEARTWARE



Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi-ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale)

Indication électorale : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou bi-ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

1/ Système HEARTWARE

Résumé du cas :

- 22/07 : implantation d'un système HEARTWARE chez patient, procédure sans complication, transfert en réanimation conformément au protocole
- 06/08 : Patient toujours en réa, alarme du système HEARTWARE, IDE constate que valeurs écran de contrôle du système sont à 0. Constat que le câble reliant patient au contrôleur est débranché. Malgré rebranchement et le système du patient ne redémarre pas. Changement des batteries, du contrôleur, rien n'y fait
- Patient transféré au bloc et décède durant l'opération de changement du HEARTWARE

1/ Système HEARTWARE

Analyse du cas :

- Décès patient
- Problème de « rallonge » débranché
- Connexion non sécurisée de la rallonge
- Cause profonde : mésusage
- Action correctrice ANSM/laboratoire :
recommandations sur le bon usage du câble
d'extension le 12/07/2017

2/ Robinet 3 voies MAXTER



Résumé du cas :

- Fin année 2016, début année 2017, nombreuses déclarations (20 environs) sur des fuites sur robinets 3 voies de nutrition entérale
- Provenance : un seul service : réanimation néo-nat, seul utilisateur
- Remontées fournisseurs et ANSM car incidents fréquents et population à risque

Analyse du cas :

- Problème de collage lors de la fabrication
- Arrêt total de la fabrication dans l'attente de modification du process (6 mois)
- Obligation de se dépanner chez la concurrence