

# Atelier Déclaration

Pharmacovigilance



# Ulcères récidivants

- \* Homme de 83 ans hospitalisé pour des ulcères hyperalgiques
  - \* IMBRUVICA (ibrutinib) depuis 1 mois pour un lymphome du manteau
  - \* Autres médicaments pris au long cours : pravastatine, spironolactone (ALDACTONE), ésoméprazole (INEXIUM), aténolol, nicorandil (IKOREL)
  - \* Suspicion du rôle de l'ibrutinib par l'équipe médicale
- Déclaration de PV + demande information au CRPV

# Pharmacovigilance? Matéριοvigilance?

- \* Homme de 55 ans, antécédent de maladie de Parkinson depuis 8 ans, avec décompensation psychotique.
- \* Traité au long cours par APOKINON et SINEMET.
- \* Autres médicaments: losartan, simvastatine, silodosine
- \* Admis aux urgences pour dyskinésie soudaine.
- \* Mise en évidence d'un surdosage en APOKINON du à un dérèglement du pousse seringue électrique.
- \* Débit multiplié par 10.
- \* Arrêt d'APOKINON et SINEMET.
- \* Le patient présente une phase d'hyperactivité suivi d'une phase d'asthénie. Il présente également un délire paranoïaque.

# Acidose lactique et metformine

- \* Homme de 52 ans
- \* ATCD: diabète non insulino-dépendant, HTA, ACFA paroxystique, insuffisance cardiaque gauche avec trouble conducteur intra-VG et trouble de repolarisation (FEVG 25-30% en mai 2014), insuffisance respiratoire multifactorielle (BPCO, obésité, hypoventilation), SAOS appareillé, tabagisme actif.
- \* Traité par METFORMINE, AMIODARONE, BIPRETERAX, BURINEX, CRESTOR, DETENSIEL, DIGOXINE, PREVISCAN, COLCHIMAX, ATARAX, INEXIUM et SPIRIVA.
- \* Le 16 mars : troubles de la conscience avec dyspnée d'aggravation récente.
- \* **Contexte de diarrhées cholériformes depuis 6 jours, probable déshydratation et rectorragie depuis la veille (prise de COLCHIMAX malgré la diarrhée).**
- \* A l'admission: acidose métabolique sévère avec pH inférieur à 6,8, PCO<sub>2</sub> 28 mmHg, PO<sub>2</sub> 270 mmHg, lactates 13 mmol/L. INR à 6,5. Bradycardie extrême.
- \* **Metforminémie à 73000µg/L (VN<4000µg/L).**
- \* Bilan biologique: urée 3,03 g/L, créatininémie 119,7 mg/L.
- \* Insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant 4 séances d'hémodialyse.
- \* Dans la nuit du 17 au 18 mars, survenue d'un arrêt cardio-respiratoire sur fibrillation ventriculaire, récupéré après 4 chocs électriques et bolus d'adrénaline. Retour en rythme spontané. Extubation le 23 mars.

# Interaction médicamenteuse entre RIFINAH® et MODOPAR®

- \* Patient de 65 ans
- \* Antécédents : carcinome urothélial de la vessie, maladie de Parkinson
- \* Traitement habituel : MODOPAR® (lévodopa, bensérazide)
- \* Introduction d'un traitement par RIFINAH® (rifampicine, isoniazide) pour tuberculose rénale
- \* Aggravation de la rigidité extrapyramidale depuis l'introduction de RIFINAH®
  - \* Augmentation des posologies de MODOPAR®
- \* Interaction médicamenteuse entre isoniazide et lévodopa
  - \* Décrite dans la littérature
  - \* Interaction médicamenteuse listée dans toutes les monographies américaines des médicaments à base de lévodopa
  - \* Mentionnée en France uniquement pour LEVODOPA CARBIDOPA TEVA® (générique de SINEMET®)
- \* Actions du CRPV de Reims
  - \* Harmonisation des Résumés des Caractéristiques des Produits à la base de lévodopa

→→→ Attente avis groupe de travail « Interactions Médicamenteuses » de l'ANSM

# Erreur médicamenteuse : rythme de prise du méthotrexate

- \* Patiente de 80 ans
- \* Prescription de méthotrexate 10 mg per os 1 fois par semaine dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde
- \* Mauvaise compréhension de la patiente → prise quotidienne sur 5 jours !
  - \* Stomatite, douleurs gingivales, douleurs épigastriques, anémie, leuconéutropénie
  - \* Administration d'acide folinique, alcalinisation, hyperhydratation
  - \* Bonne évolution clinicobiologique
- \* Devant la recrudescence de ce type d'erreur → Communiqué de l'ANSM
  - \* Médecins
    - \* « Mentionner systématiquement sur l'ordonnance et de manière bien visible le jour de la semaine où le médicament doit être pris. Ce dernier doit être déterminé avec le patient afin d'éviter toute confusion »
  - \* Pharmaciens
    - \* « S'assurer que le patient comprend les modalités de prise du méthotrexate, et notamment sa fréquence »
    - \* « Indiquer sur le feuillet destiné au patient et sur la boîte le jour de prise et lui remettre le feuillet à chaque délivrance »

# Autres types de déclarations

- \* Défaut qualité d'un produit conduisant à
  - \* Une inefficacité (souvent groupe de cas → n° de lot(s) !)
  - \* Un sous dosage ou un surdosage / ex: médicament en stylo injecteur qui dysfonctionne
- \* Suspicion d'inefficacité vaccinale (n° de lot)
- \* Conduites addictives avec des médicaments non psychotropes (diurétiques, topiramate...)
- \* Si conduite addictive avec un psychotrope → addictovigilance / CEIP!

# Compléments alimentaires → Pharmacovigilance ?

## \* Cas clinique

- \* patient de 50 ans, fumeur, consommateur d'alcool,
  - \* ATCD familiaux cardiovasculaires-thromboemboliques (anévrisme, amylose cardiaque, mutation FV et protéine C activée)
  - \* ATCD personnels de type céphalées brutales transitoires en 2018 et engourdissement du membre inférieur gauche en 2015
  - \* Pas de traitement en cours
  - \* AVC ischémique 2 ou 3 jours après la dernière consommation d'un complément alimentaire acheté sur internet (WILTROL) sensé être à base de plantes
  - \* Mise en évidence d'une sténose de la cérébrale moyenne sans signe de vascularite. Bilan de thrombophilie négatif. Recherche de mutation JAK-2 en cours. Patient en bon état clinique. Absence de séquelle. Instauration d'une prévention secondaire par KARDEGIC, TAHOR et LOVENOX, ainsi que d'un sevrage tabagique par substitut nicotinique.
  - \* Analyse du comprimé de complément alimentaire (Wiltrol) → contient du Sildénafil et du Tadalafil (adultération +++)
- 
- \* Déclaration en PV
  - \* Partage du dossier avec la nutrivigilance (ANSES) et la DGCCRF



## Présentation du cas

- Patient de 3 mois né par césarienne en urgence à 32 SA+5j, pour altération du rythme cardiaque fœtal.
- Cholestase d'aggravation progressive
  - ➔ Initiation d'un traitement par **Ursofalk**<sup>®</sup> (acide ursodésoxycholique)  
0,6 mL x 3/j à partir du 10/03 puis 1,5 mL x2/j à partir du 9/05
- Le 24/04 : Retour à domicile et dispensation d'un flacon d'Ursofalk<sup>®</sup> + une seringue en complément
- Le 11/05 (domicile), vers 17h20, il reçoit par erreur un biberon de 50 ml d'Ursofalk<sup>®</sup> qui avait été déconditionné
  - La maman du nourrisson a demandé à sa sœur (adulte) de déconditionner le flacon d'Ursofalk<sup>®</sup> et de le préparer directement dans le biberon car elle trouvait que le dispositif d'administration avec la seringue n'était pas pratique (Difficulté à prélever dans le flacon et à administrer le produit)
- Un épisode de vomissement important au décours avec creusement de la fontanelle antérieure

- Consultation aux urgences à 18h30 lorsque l'erreur est remarquée :
  - Teint grisâtre, marbrures généralisées, teint « lactique », hypotonie axiale, tachycarde à 180/min, TA 79/56, SpO2 96% en air ambiant, fontanelle antérieure large déprimée
  - 2 épisodes de vomissement et 2 franches débâcles diarrhéiques
  - Le bilan biologique :
    - pH à 7.22, PCO2 64mmHg, HCO3-25mmol/l. Lactates non dosés
    - Bilan hépatique stable hormis une majoration de la cholestase avec bilirubine à 68μmol/l, et GGT 1157UI/L
    - Hypernatrémie à 153mmol/L avec un chlore à 116mmol/L et une hyperkaliémie à 5.9mmol/L
- Evolution et prise en charge dans le service :
  - Remplissage vasculaire à 10ml/kg de sérum physiologique
    - Reprise d'une diurèse par la suite à 13 ml, diminution de la tachycardie et régression des marbrures
    - Pas de nouvel épisode de vomissement et de diarrhée
- Reprise d'Ursofalk® 0.9 mL x3/j
- Enfant vu en consultation le 30/05/18 : il est en bon état général depuis sa sortie d'hospitalisation

# Erreur médicamenteuse

- Qualification de l'erreur : erreur avérée
- Etape de l'erreur initiale : préparation
- Nature de l'erreur : erreur de posologie
- Cause de l'erreur : facteurs humains (pratiques défectueuses)
- Lieu de survenue : milieu ambulatoire (domicile)

# Ursofalk® 250 mg/5ml, suspension buvable

→ ATU de Cohorte

## Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide ursodésoxycholique ..... 250 mg

pour 5 ml de suspension buvable

Excipients à effet notoire : propylène glycol (10 mg/ml), sodium (2,2 mg/ml), acide benzoïque (1,5 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.



Administration de **50 mL** d'Ursofalk®  
soit **2500 mg** d'acide d'ursodesoxycholique  
et **75 mg** d'acide benzoïque

- Communication par l'Afssaps sur la sécurité d'utilisation de l'acide benzoïque (2004)
- ✓ Risque associé à l'utilisation de l'acide benzoïque chez le prématuré et le nouveau-né de moins de 8 semaines après administration orale ou topique
- ✓ Aggravation de l'ictère du NN pouvant aboutir à un ictère nucléaire

## Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

### Mode d'administration

Pour les enfants de petit poids, il convient d'utiliser une seringue orale, non fournie, pour prélever la dose d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Table de conversion en mL :

Volume	Acide ursodésoxycholique
0,25 ml	≈ 12.5 mg
0,5 ml	≈ 25 mg
1 ml	≈ 50 mg
1,5 ml	≈ 75 mg
2 ml	≈ 100 mg

*Mais ici la dispensation de la seringue avait été faite selon la procédure réglementaire par la PUI et la maman avait utilisé cette seringue les premiers jours, à domicile*

Chez les patients de plus de 10 kg, il convient d'utiliser le gobelet doseur fourni avec URISOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

➔ Dans ce cas, la seringue orale fournie n'est probablement pas le dispositif adaptée pour le prélèvement de la dose dans le flacon et l'administration aux enfants de petits poids

➔ CRPV : demande la mise à disposition d'un dispositif d'administration adapté (recommandations adressés aux industriels d'avril 2016 , ANSM)

➔ Re-sensibiliser et ré-informer les parents et l'entourage à l'utilisation des dispositifs d'administration mentionnés