



AVK: nouvelles
recommandations

P.2

Contamination
du valsartan

P.3

Hydrochlorothiazide
et cancer de la peau
non mélanome

P.4

Risques liés aux
fluoroquinolones

P.5

Psychologie du
marketing
pharmaceutique

P.6

Vaccins
tétravalents
contre la grippe
saisonnière

P.7

Récits de la PV :
Digitaline
compte-gouttes

P.7

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

L'énigme du mois

Monsieur P, 28 ans, est traité par lamotrigine et topiramate dans le cadre de crises d'épilepsie partielles simples et complexes concernant les régions temporo-occipitales droites. Il est bien équilibré depuis 2 ans par ce traitement avec moins d'une crise par mois. Il signale, depuis sa dernière consultation chez le dentiste pour des douleurs liées à des abcès dentaires, une augmentation de la fréquence des crises, avec 3 crises la semaine dernière. L'ordonnance du dentiste comporte : Néfopam 20 mg (ampoules) : 1 ampoule per os 4 fois/jour (sur un sucre).

Que pensez-vous de cette prescription ? Peut-elle expliquer la résurgence des crises ? La prescription de tramadol aurait-elle été plus judicieuse chez ce malade ?

Dr Hélène Géniaux

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr

Pour se désinscrire de la lettre d'information - www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

Ces droits peuvent être exercés à tout moment à l'adresse de messagerie suivante : pharmacovigilance@chu-limoges.fr

AVK : nouvelles recommandations

Dr Hélène Géniaux

1. Désormais, plus de primoprescription de fluindione

Les AVK, en plus du risque hémorragique commun à tous les anticoagulants, peuvent entraîner des effets indésirables immuno-allergiques en particulier des atteintes rénales tubulo-interstitielles, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Ce type d'effet indésirable est plus fréquent avec la fluindione qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol). Ces réactions immuno-allergiques surviennent habituellement au cours des 6 premiers mois de traitement. Si leur évolution est généralement favorable après l'arrêt précoce du traitement et la mise en place d'une corticothérapie, des séquelles sur la fonction rénale peuvent être observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif du traitement par la fluindione.

Les professionnels de santé sont donc invités :

- A ne plus commencer de traitement par la fluindione et à privilégier la prescription de coumariniques, ou de médicaments appartenant à une autre classe d'anticoagulant.
- A être particulièrement attentifs, pour les patients déjà traités, à ce risque immuno-allergique au cours des 6 premiers mois d'un traitement par fluindione. La poursuite de la fluindione chez les patients déjà traités depuis plus de 6 mois et bien équilibrés est à privilégier au regard des risques hémorragiques ou thromboemboliques potentiellement graves liés au changement de ce type de traitement.

2. Contre-indication des AVK pendant la grossesse

Les AVK sont désormais contre-indiqués pendant la grossesse, excepté pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique plus efficace.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et prévenir leur médecin en cas de grossesse ou de souhait de grossesse afin de changer de traitement.

En cas de prise d'un AVK pendant la grossesse, un diagnostic prénatal spécialisé (échographique voire IRM) adapté en fonction de la période d'exposition pendant la grossesse doit être instauré et un suivi particulier de l'enfant à naître devra être mis en place.

En cas de nécessité de poursuite d'un traitement anticoagulant pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée.

Référence :

(1) ANSM. *Quoi de neuf concernant les Antivitamines K ? - Point d'information 30 novembre 2018*
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Quoi-de-neuf-concernant-les-Antivitamines-K-Point-d-information>

Contamination du valsartan avec les nitrosamines

Pr Marie-Laure Laroche, Pr Louis Merle

Le contrôle de qualité du valsartan a mis en évidence récemment la présence de cancérogènes potentiels, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA). Ces agents mutagènes ont été retrouvés dans l'excipient de lots du médicament envoyés dans de nombreux pays, dont la France. En conséquence, l'EMA et la FDA ont demandé le rappel de ces lots au mois de juillet 2018 et novembre 2018 (1).

La NDMA appartient à la classe des nitrosamines, qui, en dehors d'un effet mutagène semblant porter principalement sur le tractus digestif et l'utérus, est hépatotoxique, néphrotoxique et thrombocytotoxique. (2,3)

Cette grave anomalie de qualité soulève divers points :

1. Dans une usine chinoise, à la suite d'un changement dans le processus de fabrication de l'excipient du valsartan, une impureté, la diméthylamine, a été retrouvée ; elle contaminait en fait un solvant utilisé pour la fabrication de cet excipient. Il semble que cette diméthylamine réagisse avec des groupements tétrazole du valsartan pour former la NDMA toxique. (3-6)
2. La recherche de ce type d'impureté dans un excipient n'était pas habituelle et doit maintenant faire partie de la surveillance systématique de la qualité des préparations.
3. La NDMA est retrouvée dans notre environnement : fumée du tabac, viande fumée ou salée (notamment le jambon), viande grillée au barbecue, poisson fumé ou salé, eau de boisson, etc. On considère qu'une consommation de NDMA jusqu'à 0,096 µg/jour pendant la durée de la vie n'entraînerait pas de risque particulier. (2) Cependant, certains lots de valsartan ont contenu jusqu'à 20 µg de NDMA par comprimé, soit 200 fois la dose journalière acceptable. S'agissant de la consommation d'un cancérogène potentiel, dangereux comme l'aflatoxine, on ne peut qu'être circonspect. Quel est le danger de la consommation chronique de cette dose ? Personne ne peut répondre à ce jour. On peut se rassurer en considérant que la dose ingérée, rapportée au poids corporel, est 30 fois inférieure à la dose induisant un cancer du foie chez le rat ! Dans l'espèce humaine, la surveillance pendant 4 ans de 3450 personnes prenant du valsartan au Danemark n'a pas mis en évidence de majoration significative du nombre de cancers (3). A partir d'extrapolation chez l'animal, l'EMA estime que la consommation de valsartan sous sa forme la plus dosée et *a priori* la plus contaminée pourrait conduire à la survenue d'un cancer pour 5000 personnes traitées quotidiennement pendant 7 ans. Il est à noter que 400 000 nouveaux cancers surviennent chaque année en France (4).

Remarque : Ne pas confondre la NDMA avec le récepteur de la glycine et du glutamate : N- méthyl D aspartate = NMDA

Références :

- (1) [ANSM. Dossier Valsartan. https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0)
- (2) *Laboratory analysis of valsartan products - FDA* <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615703.pdf>
- (3) *Pottegard A et al - Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study - BMJ 2018 ; 362 :k3851.*
- (4) *Valsartan et valsartan/hydrochlorothiazide: information sur le rappel des lots - ANSM Questions/Réponses, 18 octobre 2018.*
- (5) *Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines* https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines_en.pdf
- (6) *Elder DP - Mutagenic impurities: a done deal?* <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/80201/issue-5-2018/>

Hydrochlorothiazide et cancer de la peau non mélanome

Dr Hélène Géniaux

L'hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique thiazidique (le plus souvent utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs), dont les propriétés photo-sensibilisantes sont connues. Deux études récentes réalisées à partir des bases de données danoises ont montré un risque accru de cancer de la peau ou des lèvres, non mélanome : carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome épidermoïde (CE), lors de l'exposition à des doses cumulatives* croissantes d'HCTZ.

Une première étude cas-témoins (1) a analysé l'association entre cancer épidermoïde de la lèvre et l'exposition à l'HCTZ. Une relation dose-effet cumulative a été démontrée avec un risque relatif (RR) ajusté allant de : 2,1 (IC95 % [1,7-2,6]) pour les patients ayant déjà reçu l'HCTZ, à 3,9 [3,0-4,9] en cas d'utilisation d'une forte dose (25 000 mg) et à 7,7 [5,7-10,5] en cas d'utilisation de la dose cumulative la plus élevée (100 000 mg).

Une seconde étude cas-témoins (2) a inclus 71 533 cas de carcinomes basocellulaires et 8 629 cas de carcinomes épidermoïdes, appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins. L'utilisation d'une forte dose d'HCTZ (dose cumulative 50 000 mg) a été associée à un RR ajusté de : 1,29 (IC95 % [1,23-1,35]) pour le CBC et de 3,98 (IC95 % [3,68-4,31]) pour le CE.

Les taux d'incidence estimés des carcinomes cutanés non mélanomes varient entre les différentes régions d'Europe et sont estimés à environ 1 à 34 cas pour 100 000 habitants par an pour le CE et 30 à 150 cas pour 100 000 habitants par an pour le CBC. Sur la base des résultats des deux études, ce risque pourrait augmenter d'environ 4 à 7,7 fois pour le CE et de 1,3 fois pour le CBC en fonction de la dose cumulative d'HCTZ.

Ces cancers sont plus fréquents sur les parties de l'organisme couramment exposées au soleil comme les oreilles, le visage, le cou et les avant-bras. Leur incidence est directement liée au cumul d'exposition solaire au cours de la vie. Le traitement de ce type de cancer de la peau repose le plus souvent sur une chirurgie.

Dans ce contexte, les patients concernés doivent être informés sur ce risque et sur les précautions à prendre, à savoir :

- limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV,
- utiliser une protection adéquate en cas d'exposition solaire,
- vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante ;
- faire examiner toute lésion cutanée suspecte par leur médecin ; le recours à une biopsie peut être nécessaire pour le diagnostic histologique.
- chez les patients présentant un antécédent de cancer de la peau, l'utilisation d'HCTZ doit être réexaminée avec attention.

Enfin, des questions restent en suspens notamment en ce qui concerne la persistance du surrisque à l'arrêt du médicament.

**Une dose cumulative de 50 000 mg correspond à 12,5 mg d'HCTZ pris une fois par jour pendant environ 11 ans.*

Références :

- (1) Pottgard A et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer J Intern Med 2017;282 :322-31
- (2) Pedersen S et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark J Am Acad Dermatol. 2018 ;78 :673-681.e9

Risques liés aux fluoroquinolones

Dr Claire Filloux

La famille des **quinolones** et plus particulièrement les **fluoroquinolones** (enoxacine, pefloxacin, loméfloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine) sont des antibiotiques de synthèse utilisés en Europe depuis 1962. Ils peuvent être administrés par voie systémique ou par voie inhalée dans de nombreuses indications comme les infections urinaires, respiratoires, génitales, gastro-intestinales, cutanées, osseuses et articulaires. (1,2) L'un des effets indésirables les plus connus avec les fluoroquinolones est représenté par les atteintes tendineuses pouvant aller jusqu'à une rupture du tendon d'Achille. Ces atteintes sont liées à un effet négatif des fluoroquinolones sur la synthèse du collagène et de l'élastine par majoration de la synthèse de métalloprotéinases extracellulaires. Plusieurs études récentes ont montré que cette altération du collagène par les fluoroquinolones pourrait avoir d'autres cibles vasculaires à composante conjonctive et élastique (aorte, artères cérébrales, artères des membres). Il a été observé un risque accru de décollement rétinien après utilisation de fluoroquinolones *per os* de même que des anévrismes et dissections de l'aorte. L'incidence cumulée des anévrismes et dissections de l'aorte rapportée à une semaine de traitement par une fluoroquinolone a été de 2,3 pour 100 000 patients traités *versus* 1,3 pour 100 000 patients sous amoxicilline avec un risque relatif estimé de 1,7 (intervalle de confiance à 95% : 1,1 à 2,5). 40% des cas rapportés sont survenus dans les 10 premiers jours de traitement par fluoroquinolone. (3,4)

Au début de l'année 2018, le Centre de pharmacovigilance de l'OMS à Uppsala a recensé une petite série d'observations d'insuffisances rénales aiguës imputées à l'association de ciprofloxacine (ou autre quinolone) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Les patients traités au long cours par un IEC avaient des facteurs de risque d'insuffisance rénale, mais celle-ci n'est apparue qu'après le début du traitement par fluoroquinolone. Une étude cas/témoins effectuée chez des hommes âgés de 40 à 85 ans, a montré un risque d'insuffisance rénale 2 fois plus grand chez les patients exposés à une fluoroquinolone par rapport aux témoins, et 4,5 fois plus grand quand la fluoroquinolone est associée à un IEC (intervalle de confiance à 95% : 2,8 à 7,0). La prise d'une fluoroquinolone potentiellement néphrotoxique nécessite une surveillance accrue de la fonction rénale quand elle est associée à des médicaments exposant à des insuffisances rénales fonctionnelles comme les diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), IEC et sartans. (5)

D'autres effets indésirables peuvent parfois survenir, notamment en cas de prédisposition. Il s'agit de convulsions, manifestations neuropsychiques (perturbations de l'attention, désorientation, agitation, nervosité, pertes de mémoire, délire) pouvant dans de rares cas conduire à des suicides parfois même après une seule prise, des troubles de la glycémie, etc. (2,6)

Toutes ces manifestations ont conduit la Food and Drug administration (FDA) à renforcer les recommandations d'utilisation des quinolones dès mai 2016. Pour cela il a été préconisé de restreindre l'indication des fluoroquinolones et de ne les utiliser qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques pour traiter des infections peu sévères telles que les sinusites aiguës, bronchites aiguës et infections urinaires non compliquées. (1,2) En juillet 2018, cette même FDA a demandé que figurent sur les notices des antibiotiques à base de fluoroquinolones, des avertissements sur les effets indésirables neuro-psychiatriques et les hypoglycémies.

Références :

- (1) ANSM Quinolones et fluoroquinolones : retour d'information sur le PRAC de juin 2018- Point d'Information, 03/07/2018
- (2) LECRUBIER A Quinolones et fluoroquinolones : des effets indésirables sévères encore trop souvent méconnus, Medscape, 13/07/2018
- (3) ANSM, Compte rendu comité technique de pharmacovigilance, 13/06/2018
- (4) Fluoroquinolones : anévrismes et dissections de l'aorte, La revue Prescrire août 2018, N°418, p 585
- (5) Fluoroquinolone + IEC : insuffisances rénales aiguës, La revue Prescrire septembre 2018, N°419, p 667
- (6) ANSM Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'information, 15/10/2015

Psychologie du marketing pharmaceutique : comprendre pour être moins vulnérable

Pr Marie-Laure Laroche

Un budget important est consacré par les firmes pharmaceutiques aux repas et petits cadeaux offerts aux professionnels de santé pour influencer les choix de prescription. Bien que les prescripteurs s'en défendent, souvent en toute bonne foi, les **mécanismes des influences psychologiques** (*réciprocité, cohérence, conformité, sympathie, autorité et rareté*) décrits par le psychologue américain Robert Cialdini sont largement exploités par les firmes.

Parmi les petits cadeaux, le repas est un outil de marketing de choix car il renvoie au plaisir et au partage. Depuis les années 30, les psychologues ont montré que la nourriture induisait une attitude positive envers les messages diffusés (*Luncheon Technique*). Aussi, en contrepartie d'un repas ou d'une prise en charge pour la participation à un congrès, le prescripteur se sent obligé d'être dans une *réciprocité* qui lui coûte peu, à savoir une prescription. Le prescripteur se doit d'être *cohérent* avec ses engagements d'essayer un médicament ; ceci permet de lancer petit à petit des habitudes de prescription. Il se sent dans l'obligation d'être dans une certaine *conformité* en faisant comme ses collègues et en écoutant les leaders d'opinion (*autorité*). Les visiteurs médicaux déploient beaucoup d'énergie à développer des relations de type amical (*sympathie*) pour augmenter les rencontres avec la personne à l'écoute des arguments commerciaux. Les arguments basés sur la *rareté* (effet unique du médicament) augmentent l'idée de passer à côté de quelque chose d'important et d'une possible perte de chance pour les malades. Enfin, même pour les personnes qui se défendent d'être influencées par l'acceptation d'un petit cadeau ou d'un repas, il s'installe un inconfort psychologique qui crée une discordance entre la pensée et les actes (*dissonance cognitive*).

Les gros cadeaux relèvent plus de la corruption ; et les petits cadeaux se montrent plus efficaces en termes de volume de vente. Une étude américaine a analysé l'impact des repas offerts par les firmes pharmaceutiques sur les prescriptions. Les repas (12-18 dollars) induisaient un volume de vente 1,5 fois plus élevé ; il existe une nette corrélation entre le nombre de repas et le taux de prescription.

Des expériences portant sur la formation des étudiants à résister à l'influence des publicités, en particulier en identifiant les arguments trompeurs, ont montré que cette approche n'empêchait pas d'être influencé. En revanche, **s'apercevoir qu'on a été berné** induit une perte du sentiment d'invulnérabilité vis-à-vis des jeux d'influence et ainsi une **meilleure résistance à la persuasion** (« tu m'as eu une fois, tu ne m'auras pas deux fois ! »).

En conclusion, décrypter la forme et le fond des messages des firmes pharmaceutiques n'est pas chose facile mais la connaissance des mécanismes psychologiques d'influence permet de résister. L'exemple des prescriptions médicamenteuses peut être transposé à notre vie quotidienne dans une société de consommation.

A votre réflexion !

Référence :

Le repas : un cadeau particulièrement influent. Rev Prescrire 2018 ; 38 (416) : 456-462.

Vaccins tétravalents contre la grippe saisonnière 2018-2019 : attention à l'âge du sujet vacciné !

Dr Claire Filloux

Des erreurs de délivrance et d'injection du vaccin Influvac Tetra se sont produites en début de campagne de vaccination contre la grippe saisonnière. En effet, parmi les vaccins tétravalents (2 souches de virus type A et 2 souches de virus type B) actuellement sur le marché, seuls Fluarix Tetra et Vaxigrip Tetra étaient indiqués en prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois. (1) Influvac Tetra, n'ayant pas été étudié, dans la population pédiatrique n'avait qu'une AMM chez les adultes à partir de 18 ans. (2)

Des réactions indésirables liées à la vaccination antigrippale sont attendues et généralement bénignes et transitoires. Elles se manifestent par des symptômes classiques comme de la fièvre, des céphalées et des réactions au site d'injection (érythèmes, douleurs). (1)

Bien que le risque encouru par les enfants ou adolescents ayant reçu Influvac Tetra, ne semble pas différent de celui observé avec les autres vaccins tétravalents, il a été recommandé en début de campagne vaccinale, de respecter les AMM et de ne pas délivrer, ni administrer ce vaccin chez les moins de 18 ans. (2)

A la suite d'une toute récente actualisation et extension d'AMM, Influvac Tetra peut maintenant être administré chez l'enfant à partir de 3 ans (3) mais n'a pas d'AMM chez l'enfant de 6 mois à 3 ans.

Références :

- (1) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consignes-d-utilisation-des-vaccins-anti-grippaux-chez-les-enfants-Attention-a-la-confusion-entre-InfluvacTetra-pour-adultes-et-Influvac-destine-aux-enfants-Point-d-Information>
- (2) https://www.infovac.fr/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1498-2018-11-bulletin-infovac-1&category_slug=2018&Itemid=384
- (3) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consignes-d-utilisation-des-vaccins-anti-grippaux-chez-les-enfants-Attention-a-la-confusion-entre-InfluvacTetra-pour-adultes-et-Influvac-destine-aux-enfants-Point-d-Information>

Les Récits de la Pharmacovigilance : la DIGITALINE flacon compte-gouttes

Pr Louis Merle

La DIGITALINE était présentée comme le médicament « le plus fidèle et le plus sûr de l'insuffisance cardiaque » qui « se caractérise par son invariabilité et sa précision remarquables, sa parfaite tolérance notamment aux doses fortes, son activité aussi grande par voie buccale que par voie veineuse grâce à son absorption digestive totale ».

La DIGITALINE (ou digitoxine) était présentée en flacon de 10 mL associé à un compte-gouttes en verre avec embout de caoutchouc. La concentration était de 1 mg dans 50 gouttes.

La digitoxine, comme la digoxine, inhibe la pompe transmembranaire Na⁺/K⁺ ATPase qui transfère du potassium du plasma vers la cellule et transfère du sodium de la cellule vers le plasma, contre dans chaque cas un gradient de concentration. L'accumulation de sodium dans le myocyte s'accompagne d'une accumulation de calcium dans le réticulum sarcoplasmique (1).

Les intoxications par la digitoxine ont été fréquentes, notamment du fait de l'emploi de la forme gouttes. Il était très facile d'administrer une dose excessive sans compter les gouttes, en pressant le caoutchouc du compte-gouttes. Or, la digitoxine a une longue demi-vie, de l'ordre de la semaine. On rappelle que l'hypokaliémie, souvent observée avec un traitement par un thiazide par exemple, facilite la survenue des manifestations toxiques des digitaliques (1).

La digitoxine n'est certainement pas un médicament « parfaitement toléré à dose forte » ; elle induit alors des troubles du rythme cardiaque. Elle n'est plus sur le marché. La digoxine, produit voisin, a une demi-vie plus courte, de l'ordre d'un jour et demi ; elle est éliminée essentiellement par le rein. En conséquence, en cas d'insuffisance rénale, ou chez la personne âgée elle est à employer à dose réduite. La digoxine conserve les indications suivantes : insuffisance cardiaque et troubles du rythme supraventriculaire ; ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire. La marge thérapeutique de la digoxine étant relativement faible, un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé (1).

On notera qu'actuellement il n'existe plus de médicaments importants présentés avec un compte-gouttes séparé du flacon. Le compte-gouttes est intégré dans le bouchon mais il est d'emploi difficile ; il faut par exemple percer à plusieurs reprises ce compte-gouttes avec une aiguille pour permettre la sortie des gouttes de TIAPRIDAL ou de LAROXYL, ce qui soulève des réserves concernant l'observance lors d'un traitement chronique.

Référence :

- (1) *The Heart, in Rang, Dale's Pharmacology, Rang HP et al (ed) Elsevier, London, 8th ed, 2016, 509-529.*

REPONSE A

QUESTION :

Une patiente de 65 ans, 94 kg, consulte pour douleurs abdominales intenses associées à des vomissements. Elle se présente à l'officine avec une ordonnance de métoclopramide, paracétamol et alginate.

Dans le dossier médical de la patiente, il est fait mention d'une probable insuffisance rénale chronique non explorée (créatinine plasmatique de référence entre 100 et 120 $\mu\text{mol/L}$), d'un diabète traité par metformine 3g/j, acarbose 300 mg/j, insuline détémir, répaglinide 2 mg le soir et vildagliptine 1 le matin. Depuis 1 mois et demi, elle prend en plus du célécoxib 100 mg le matin pour des douleurs articulaires du genou. Ses autres traitements sont : bilastine, losartan/hydrochlorothiazide, périmopril, furosémide, paracétamol/opium et lansoprazole

Qu'en pensez-vous ?



REPONSE :

Le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault montre une clairance entre 61,6 et 73,3 mL/min, ce qui place cette patiente en insuffisance rénale (IR) légère.

La metformine est le traitement médicamenteux de référence du diabète de type 2, dont les bénéfices chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été démontrés lors d'une procédure d'évaluation européenne en 2016. A la suite de cette évaluation, la contre-indication de ces médicaments dans le cas d'une insuffisance rénale modérée a été supprimée. Il est recommandé désormais d'adapter la posologie à la fonction rénale. Chez cette malade, IR chronique la posologie est adaptée à la fonction rénale avec une dose journalière totale maximale de 3 g (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes) (1).

La complication principale d'une intoxication à la metformine est la survenue d'une acidose lactique, dont la symptomatologie peut être initialement peu spécifique. Elle peut débuter par des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) associés à des douleurs abdominales (2).

La surveillance des facteurs de risque est capitale en particulier : insuffisance rénale, choc cardiogénique ou hypovolémique, insuffisance cardiaque sévère, traumatisme sévère et septicémie. Une atteinte rénale pouvant majorer ce risque, une surveillance étroite de cette dernière doit être faite, d'autant plus lors d'utilisation de traitements potentiellement néphrotoxiques.

L'ordonnance de cette malade comporte de nombreux médicaments à risque d'interactions avec un risque majeur d'insuffisance rénale :

- Le double blocage du système rénine angiotensine (association IEC/sartan) en plus de ne pas apporter de bénéfice par rapport à la monothérapie sur la mortalité totale (15,3 % versus 15 %), expose à divers risques en particulier d'hypotension (+ 66%), d'hyperkaliémie (+ 55 %) et d'insuffisance rénale aiguë (+ 41 %)(3).
- L'association d'un IEC (ou d'un sartan) à un diurétique (hydrochlorothiazide ou furosémide) augmente le risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë en particulier lors de l'instauration du traitement (ou augmentation de posologie), en cas de déplétion hydrosodée préexistante.
- L'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, ici le célécoxib, majore le risque d'insuffisance rénale par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due par l'AINS). Ce risque est d'autant plus important chez le sujet âgé et/ou déshydraté.

24h après une consultation chez le médecin généraliste, cette patiente a été hospitalisée devant une majoration des douleurs. Elle était en insuffisance rénale aiguë anurique, avec acidose lactique. Le bilan biologique mettait en évidence un surdosage en metformine avec un dosage plasmatique à 60 mg/L (N : 1mg/L), des lactates à 19,4 mmol/L et un trou anionique mesuré à 51,8. La metformine, l'AINS et l'IEC ont été interrompus et son traitement antidiabétique a été entièrement revu.

Références :

- (1) ANSM. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information 29/01/2018 <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>
- (2) Fourriera F. et al. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge Réanimation. 2010 ; 19 : 539-544
- (3) ANSM. Médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine : rappels des précautions d'emploi et des règles de bon usage - Point d'information 13/03/2013 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-antihypertenseurs-agissant-sur-le-systeme-renine-angiotensine-rappels-des-precautions-d-emploi-et-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr