



Bulletin d'information

Editorial	1
Guide pratique sur l'utilisation des antalgiques	1
Surdosage en acide valproïque et déficit en carnitine	2
Mise en garde relative à la prescription de FRAGMINE	2
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance	3
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

Editorial

Dr Marie Laure LAROCHE, Pr Louis MERLE

La Pharmacovigilance n'a pas que la mission de recueillir les effets indésirables dont sont victimes les patients. Elle a aussi un rôle de prévention des effets indésirables, notamment en diffusant des informations de bon usage des médicaments. Dans ce bulletin, nous parlons d'un guide pratique sur l'utilisation des antalgiques, en accord avec le Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) du CHU de Limoges, et nous attirons l'attention sur les différentes formes pharmaceutiques de la FRAGMINE (daltéparine) à utiliser à bon escient.

La lutte contre les erreurs médicamenteuses devient une mission clairement définie pour la Pharmacovigilance (directive européenne 2010/84/UE, en cours de transposition en France). La définition des effets indésirables a été élargie et couvre ainsi les effets potentiels ou avérés liés aux erreurs médicamenteuses. Aussi, tous les signalements d'erreurs médicamenteuses devront dorénavant remonter auprès de l'Agence du médicament (ANSM).

N'hésitez pas à faire des remarques et à signaler des problèmes potentiels et avérés pour améliorer la sécurité des médicaments et leur usage.

Merci de votre fidélité et bonne lecture,

Guide pratique sur l'utilisation des antalgiques

Dr Yves NOUAILLE

Le CLUD (Comité de LUTte contre la Douleur)

Le CLUD du CHU de Limoges, avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance, a élaboré un guide pratique pour une meilleure utilisation des antalgiques face aux soins douloureux. Sous forme de deux tableaux, ce guide donne de manière simple et claire une idée des délais d'action (délais de début d'action et de pleine action) et des durées d'action des antalgiques mis à disposition dans notre CHU. Il s'agit en fait de ceux qui, par certaines propriétés en particulier d'ordre pharmacocinétique, sont amenés à être administrés préventivement en vue de la réalisation d'actes médicaux ou infirmiers pénibles par les douleurs qu'ils provoquent.

Il a été décidé de mettre ce guide à la disposition de l'ensemble des médecins et des soignants, y compris hors CHU, dans le but de les aider dans leurs prises en charge thérapeutiques. Vous trouverez ces tableaux sur le site de notre Centre de Pharmacovigilance.

Retrouvez le guide d'utilisation des antalgiques sur notre site internet dans la rubrique Actualités/Autres Informations :

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

Surdosage en acide valproïque et déficit en carnitine

Anne-Sophie PROMIS, Charlène FROGER
(internes)

Certains surdosages en acide valproïque sont expliqués par un déficit secondaire en carnitine lors d'un traitement au long cours par l'acide valproïque ou le valpromide.

En effet, l'acide valproïque (métabolite du valpromide) se combine avec la carnitine pour former un valproyl-carnitine-ester transporté hors de la mitochondrie et excrété dans les urines. De plus, l'acide valproïque augmente la clairance rénale de l'acyl-carnitine et diminue la réabsorption rénale de la carnitine. Enfin, l'acide valproïque diminue la biosynthèse de la carnitine par diminution du taux d'alpha-cétobutyrate.

Ainsi, un traitement au long cours par l'acide valproïque ou le valpromide entraînera une déplétion progressive des stocks en carnitine, voire jusqu'au déficit dans de rares cas, du fait d'une inhibition de la biosynthèse de la carnitine et d'une augmentation de son élimination.

Par conséquent, toute augmentation de posologie chez un patient traité au long cours par acide valproïque ou valpromide peut alors être responsable d'un surdosage.

Enfin, d'autres circonstances peuvent entraîner un déficit en carnitine (déficit héréditaire, malnutrition, insuffisance rénale, enzymopathies à l'origine d'acidurie organique) qui doivent être considérées lors d'un traitement par acide valproïque ou valpromide.

Pour résoudre ce problème, quelques publications mettent en avant les avantages d'une supplémentation par LEVOCARNIL (l-carnitine) dans les traitements au long cours par acide valproïque ou valpromide.

Par ailleurs, on peut signaler le même problème avec un traitement par pivampicilline (prodrogue de l'ampicilline).

*Retrouvez notre sélection d'alertes de
l'ANSM sur notre site web :
www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance*

Mise en garde relative à la prescription de FRAGMINE

Dr Yves NOUAILLE

La daltéparine sodique, commercialisée sous le nom de FRAGMINE®, est une héparine de bas poids moléculaire mise à disposition depuis de nombreuses années et donc bien connue.

Curieusement, certaines de ses présentations sont susceptibles d'induire de préjudiciables confusions car des erreurs de prescription, de délivrance ou d'administration semblent pouvoir se produire facilement.

Cas clinique

Une personne de sexe féminin âgée de 88 ans est admise en milieu hospitalier en raison de la survenue récente d'une phlébite bilatérale, alors qu'elle était pourtant traitée de manière prolongée par FRAGMINE® 200 UI anti-Xa/kg en une seule injection quotidienne. Elle recevait ainsi chaque jour 15000 UI anti-Xa sous la forme d'une injection de 0,6 mL grâce à la seringue préremplie proposant ce volume.

Or, en raison de l'indisponibilité récente de ce conditionnement, il était depuis peu administré le contenu de 3 seringues de 0,2 mL.



Sachant qu'une présentation de FRAGMINE® est dosée à 5000 UI anti-Xa/0,2mL, il n'y avait a priori pas lieu de s'inquiéter : l'équivalence pouvait être parfaite. Mais quand on réalise qu'il existe un autre modèle de même contenance (0,2 mL) mais de concentration inférieure de moitié (2500 UI anti-Xa), le doute alors s'installe... Le médecin hospitalier confronté au problème a dû réaliser une enquête en remontant à la source c'est-à-dire en l'occurrence au pharmacien qui a délivré le produit et à l'infirmière qui l'a injecté. Il apprit ainsi que le remplacement avait été correct. Une telle piste diagnostique, qui n'est probablement pas évidente pour tout le monde par

méconnaissance du problème, doit en effet être envisagée.

En pareille situation, si l'on n'y prend pas garde, on peut être amené en toute bonne foi à n'administrer que la moitié de la dose estimée nécessaire, réalisant ainsi un sous-dosage, vecteur de perte d'efficacité.

Il existe plusieurs présentations de cet anticoagulant.

On remarque ainsi :

- ✓ **deux concentrations différentes, allant du simple au double, pour un même volume :**
 - 2500 UI anti-Xa dans 0,2 mL
 - 5000 UI anti-Xa également dans 0,2 mL
- ✓ **deux présentations d'une même quantité d'UI anti-Xa répartie dans deux volumes différents**
 - 7500 UI anti-Xa dans 0,3 mL
 - et 7500 UI anti-Xa dans 0,75 mL
 - 10000 UI anti-Xa dans 0,4 mL
 - et 10000 UI anti-Xa dans 1 mL.

La confusion est très facile, surtout si l'on n'a pas connaissance de ces « originalités ». En dehors d'une explication justificatrice de la part du laboratoire-fabricant, la raison d'être de cette situation échappe complètement, si ce n'est d'augmenter la probabilité de survenue d'erreurs...

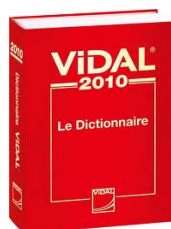
On finit toutefois par remarquer, non sans difficultés, que les deux formes proposées dans les plus grands volumes correspondent à des indications bien particulières. On peut alors penser que ces présentations, par ailleurs plus harmonieuses en ce qui concerne le rapport quantité/volume (7500 unités dans 0,75 mL et 10000 unités dans 1 mL), ont pour raison d'être de favoriser la bonne utilisation de ces produits dans de telles indications, réduisant ainsi le risque d'erreur de dose lors de leur administration.

Conclusion

De ces quelques considérations relatives à la **FRAGMINE®**, il faut avant tout retenir le fait que les **seringues préremplies de 0,2 mL sont une source de confusions et par là d'erreurs de doses administrées** puisqu'il existe curieusement pour celles-ci 2 concentrations qui vont du simple au double. Si ceci n'est pas repéré, il peut être facile de prescrire, de délivrer ou d'administrer

l'une pour l'autre. Notamment quand en cas de non disponibilité d'une certaine présentation, on est amené à faire du « bidouillage ». Il est évident que les conséquences peuvent être hautement problématiques...

Il importe par conséquent, dans un souci de clarté, de prendre la peine de **prescrire la FRAGMINE® selon la concentration choisie**, et non en se limitant soit à une quantité d'unités internationales anti-Xa soit à un volume de solution. Il importe tout autant de se référer au moindre doute à la monographie du produit. Il n'y a aucune honte pour un prescripteur à consulter Le Dictionnaire VIDAL



Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Dans le précédent bulletin, nous vous avons demandé votre avis sur l'ordonnance suivante :

« LYRICA » gélules à 100 mg
Trois gélules par jour
Ne pas substituer, malade allergique à la
prégabaline » ?



Nous remercions les lecteurs qui nous ont répondu.

Le principe actif du LYRICA est la prégabaline. Une « intolérance », une « allergie » à la prégabaline contre-indique évidemment la prise de LYRICA. Il est donc savoureux de voir écrit dans une ordonnance que « l'allergie » à la prégabaline est une raison pour ne pas accepter la substitution et pour justifier la délivrance de LYRICA. On ne doit écrire « ne pas substituer » qu'à bon escient !

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

De la goutte au pied au nez qui goutte !

Le COLCHIMAX associe colchicine, dérivé atropinique et opium. Nous posons deux questions à propos de ce médicament :

1 - Le COLCHIMAX peut-il faire saigner le nez ?

2 - Pourquoi cette association curieuse d'un dérivé atropinique (qui peut déclencher une rétention d'urine) à de la poudre d'opium (qui semble être un médicament d'un autre âge) ?

**Centre Régional de Pharmacovigilance
et d'information sur les médicaments
de Limoges**

Hôpital Dupuytren - C.H.U.
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Téléphone :

05 55 05 67 43

Télécopie :

05 55 05 62 98

Adresse de messagerie :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

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).