

En pratique Retrait pleinement justifié

Le *fenspiride* expose à des effets indésirables graves qui sont disproportionnés pour un médicament ayant une efficacité symptomatique incertaine sur des troubles bénins.

Début 2019, la firme Servier avait informé l'ANSM de son intention de retirer le *fenspiride* du marché, considérant elle-même la balance bénéfices-risques du médicament comme défavorable (2).

Mise sur le marché dans les années 1970, notifications de torsades de pointes et d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme dans les années 1990-2000, service médical rendu coté "insuffisant" en 2007, études in vitro et animales du potentiel arythmogène en 2019 : l'histoire du *fenspiride* montre une fois de plus la lenteur des firmes et des agences à agir pour protéger les patients.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

Noms commerciaux des médicaments en France **F**, Belgique **B** et Suisse **CH**

fenspiride – **F** ex-PNEUMOREL[®] ; **B CH** (–)

Recherche documentaire mise à jour au 2 avril 2019

- 1- ANSM "Lettre aux professionnels de santé. Fenspiride (Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé et Pneumorel 0,2 pour cent, sirop) : Suspension des autorisations de mise sur le marché le 8 février 2019" février 2019 : 2 pages.
- 2- ANSM "Fenspiride - Rationale for the triggering of procedure under Article 107i of Directive 2001/83/EC on fenspiride - Public assessment report" février 2019 : 7 pages.
- 3- ANSM "RCP-Pneumorel 80 mg comprimé" 19 octobre 2018 : 4 pages.
- 4- EMA "Suspension of fenspiride medicines due to potential risk of heart rhythm problems" 15 février 2019 : 2 pages.
- 5- "Viarespan[®]". In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 1971.
- 6- ANSM "RCP-Pneumorel 0,2 pour cent, sirop" 19 octobre 2018 : 5 pages.
- 7- Prescrire Rédaction "69 baisses de taux de remboursement" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 98.
- 8- Medic'am "Médicaments remboursés par le régime général au cours des années 2002 à 2007" Edition avril 2008 : 4 pages.
- 9- "Fenspiride". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 18 février 2019 : 2 pages.
- 10- ANSM "Courriel à Prescrire avec interrogation du système national de pharmacovigilance" 19 octobre 2018 : 64 pages.
- 11- Le Douarec JC et coll. "Étude pharmacologique du chlorhydrate de phénéthyl-8-oxa-1-diaza-3,8-spiro(4,5)décanone-2 ou fenspiride (JP 428)" *Arzneimittelforschung* 1969 ; **19** (8) : 1263-1271.
- 12- Kirkiacharian S "Fenspiride (chlorhydrate) : Pneumorel[®]". In : Guide de chimie médicinale et médicaments : Conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et activité des médicaments Editions TEC & DOC 2010 : 868 pages.
- 13- EMA "Rapport sur les effets indésirables suspectés des médicaments pour les substances - Fenspiride" 2019. Site www.adrreports.eu consulté le 15 janvier 2019.
- 14- EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on the meeting on 29-31 October 2018" 29 novembre 2018 : 80 pages.
- 15- Infotox : Bulletin de la société de toxicologie clinique 2010 ; **34** : 20 pages.
- 16- CRAT "Fenspiride" 17 février 2016. Site www.lecrat.fr consulté le 19 septembre 2018 : 1 page.
- 17- FAERS "Adverse Events reporting system (FAERS) Public Dashboard. Fenspiride" mise à jour le 30 juin 2018. Site www.fis.fda.gov/sense/app consulté le 27 septembre 2018.



Chlorhexidine transvasée dans une cupule : encore une injection intrarachidienne

● En 2018, un cas d'injection intrarachidienne de chlorhexidine au cours d'une analgésie péridurale pour un accouchement a été rapporté en France. Des médicaments différents avaient été transvasés dans des cupules similaires non identifiées.

● Bannir l'usage de cupules et utiliser des conditionnements unitaires, stériles, prêts à l'emploi est une priorité.

En juin 2018, un cas d'injection intrarachidienne de chlorhexidine a été rapporté en France. Une patiente de 32 ans a reçu par erreur une solution aqueuse de chlorhexidine par voie intrarachidienne au cours de l'analgésie péridurale effectuée lors de son accouchement. Elle a souffert d'une parésie immédiatement après l'injection. Un traitement par corticoïde a été suivi d'une amélioration. Cependant, quatre mois plus tard, la patiente ressentait encore des

« picotements et décharges électriques dans les membres inférieurs » (1).

Confusion entre cupules. Il y avait eu des déconditionnements de médicaments, transvasés dans plusieurs cupules : une cupule du kit de rachianesthésie, identifiée par une marque de couleur rouge et remplie d'une solution de chlorure de sodium destinée à diluer l'anesthésique ; une cupule de solution de chlorhexidine pour la préparation de la peau avant la ponction lombaire ; puis en cours d'anesthésie, une cupule supplémentaire de solution de chlorure de sodium, dépourvue de la couleur rouge habituelle. La confusion entre les deux cupules non identifiées contenant un liquide incolore a conduit à l'injection de chlorhexidine à la place de l'anesthésique (1).

Verser une solution injectable dans une cupule, souvent non identifiée, puis l'aspirer à la seringue,

expose au risque de confusion avec une autre cupule, surtout en cas de liquides incolores, avec des conséquences graves et parfois mortelles (2). Il y a plus de vingt ans en France, une injection intrarachidienne de *chlorhexidine* alcoolique avait entraîné la tétraplégie définitive d'une patiente, morte 3 ans plus tard (3).

Une pratique à risque. Une analyse de 219 "événements porteurs de risque" déclarés par des chirurgiens a identifié de nombreuses causes de confusion entre cupules d'antiseptique et d'anesthésique injectable, notamment :

- le recours à des antiseptiques incolores en cas d'allergie à l'iode ou aux colorants ;
- le déconditionnement des médicaments transvasés dans des récipients ouverts souvent similaires ;
- l'absence d'identification après déconditionnement (ni étiquetage, ni marque de couleur) ;
- le maintien des cupules sur le champ opératoire après utilisation ;
- l'intervention de professionnels de santé différents (celui qui déconditionne, celui qui aspire, celui qui injecte) ;
- l'absence de contrôles croisés entre professionnels lors des manipulations ;
- le défaut de règles concernant la préparation des médicaments, avec des pratiques basées sur des conventions non écrites, des habitudes, la routine (4).

En outre, cette pratique expose les médicaments injectables à la contamination microbienne ou par des substances pyrogènes et des particules.

Bannir l'usage des cupules. Face à la persistance de cette pratique, malgré plusieurs mises en garde en 2007, 2010 et 2015, le système de santé publique britannique (NHS) a banni l'usage des cupules en 2016 (5). La séparation stricte des procédures, avec retrait de l'antiseptique avant tout autre acte, est apparue insuffisante (a)(4à7).

Des compresses imprégnées de *chlorhexidine*, des applicateurs préremplis de *chlorhexidine* colorée, mis à disposition en conditionnements unitaires, clairement étiquetés, stériles, prêts à l'emploi, contribuent à une prévention efficace (6à8). Des anesthésiques locaux en emballage unitaire stérile permettent à l'anesthésiste d'aspirer directement dans une ampoule avec une seringue sans rupture d'asepsie.

En pratique Le déconditionnement de médicaments injectables dans des cupules expose à des confusions entre médicaments, aux conséquences graves. Exiger des firmes pharmaceutiques et des pharmaciens la mise à disposition de conditionnements unitaires, clairement étiquetés, stériles, prêts à l'emploi, permet de ne plus exposer les patients aux risques du déconditionnement dans des cupules.

©Prescrire

a- Au lieu de bannir l'emploi de cupules, la Haute autorité de santé (HAS) française a incité en 2013 à l'entourer de trois "sécurités" : distinguer les produits en ne transvasant les solutions qu'au moment de leur emploi, en utilisant des récipients de forme et de taille différentes, tels des plateaux ou haricots à réserver aux antiseptiques, et en choisissant des antiseptiques colorés pour la désinfection cutanée ; instaurer un double contrôle systématique à chaque étape (repérage opératoire, désinfection cutanée, anesthésie) ; évacuer les récipients immédiatement après usage de façon à éviter la présence d'antiseptique au cours de l'acte d'anesthésie. En cas d'incident, notamment de douleur aiguë, la HAS recommande, selon le document qu'elle a émis en 2013, d'interrompre l'injection et de contrôler les produits (réf. 4).

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- CRPV PACA "Erreurs médicamenteuses : encore la chlorhexidine !" *Pharmacovigilance Provence-Corse-Nice-Alpes-Côte d'Azur* 2018 ; (26) : 2.
- 2- Prescrire Rédaction "Déconditionnement de liquides dans des cupules : encore un décès" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 509.
- 3- Prescrire Rédaction "Intrarachidiennes et épidurales : des voies d'administration à haut risque" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (242) : 591-602.
- 4- HAS "Comment éviter la confusion entre antiseptique et anesthésique injectable ?" *Points clés et solutions... Sécurité du patient* Janvier 2013 ; 4 pages.
- 5- NHS England "Patient Safety Alert NHS/PSA/D/2016/008 - Restricted use of open systems for injectable medication" 7 September 2016 ; 2 pages.
- 6- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC) and Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) "Joint safety statement: topical application of chlorhexidine and the risks of accidental injection" January 2018 ; 2 pages.
- 7- Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP Canada) "Do not use a syringe for a topical product - A focus on chlorhexidine disinfectant solutions" *ISMP Canada Safety Bulletin* 2018 ; **18** (9) : 1-5.
- 8- Prescrire Rédaction "Chlorhexidine + alcool isopropylique (Chloraprep Coloré®). Un conditionnement original, mais pas de quoi changer les pratiques" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (332) : 420.

Précisions et corrections

N° 424 - p. 107 - Gabapentine, prégabaline : effets cardiaques

Nous avons signalé un risque accru de fibrillations auriculaires avec la *gabapentine* et la *prégabaline*. En rappelant leurs autres effets indésirables cardiaques, nous avons inversé les effets connus pour chaque substance. La **prégabaline** expose à : insuffisances cardiaques congestives, tachycardies, blocs auriculoventriculaires, bradycardies, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, hypotensions et hypertensions artérielles. La **gabapentine** expose à : palpitations, hypertensions artérielles et vasodilatations.

(Correction portée sur les versions électroniques).