



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°2 AVRIL-MAI-JUIN 2019

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Allergie immédiate à la chlorhexidine

1
1

POINT LITTÉRATURE PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

Prise en compte des Facteurs de risque d'hépatotoxicité dans les ajustements de dose du paracétamol ? A propos d'une étude transversale conduite au CHU de Rennes

4
4

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Allergie immédiate à la chlorhexidine

Ces dernières années, le service d'allergologie du CHU de Rennes a déclaré au CRPV un nombre croissant de cas de réactions allergiques immédiates à la chlorhexidine. Voici la description de l'un de ces cas : patient de 62 ans aux antécédents de syndrome d'apnée du sommeil appareillé, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique, d'allergie de contact à l'huile de moteur, à l'essence et à certains antiseptiques ; notion d'allergie à la Biseptine® (chlorhexidine 0,25%, chlorure de benzalkonium, alcool benzylique 4%). Il bénéficie d'une injection de Xénétix® (Iobitridol) en IV lors d'un scanner thoracique en vue d'une ablation de FA. Dans les suites immédiates, il apparaît un choc anaphylactique avec un érythème généralisé et une hypotension artérielle. Le patient reçoit de l'adrénaline et une oxygénothérapie puis est transféré en réanimation. Il y reçoit des antihistaminiques et des corticoïdes et l'évolution est rapidement favorable sous 24h. Le dosage de la tryptase 2h après l'injection du produit de contraste (PdC) est augmenté (tryptase à 90.8 µg/l alors que la tryptase basale est à 5.5 µg/l). Il bénéficie 6 mois plus tard d'une exploration allergologique : les tests cutanés (prick test et Intradermoréaction) aux PdC Xénétix®, Ioméron® et Visipaque® sont négatifs alors que les tests cutanés sont positifs pour la chlorhexidine ; de plus, le bilan biologique est positif pour la chlorhexidine (IgE à 1.3 kUA/l). Le bilan oriente donc vers une allergie à la chlorhexidine avec une très probable utilisation d'un antiseptique de ce type avant l'injection du PdC. La chlorhexidine est définitivement contre-indiquée ; le Xénétix® reste contre-indiqué au vu de l'intensité de la réaction. Cependant, une réintroduction de Visipaque® en hôpital de jour est proposée afin de permettre l'utilisation de PdC.

Ce cas nous donne l'opportunité de faire un point sur l'allergie immédiate à la chlorhexidine, parfois méconnue du personnel soignant, avec cette molécule utilisée pour ses propriétés antiseptiques mais également retrouvée en cosmétologie comme conservateur. Nous présenterons à cette occasion le travail des allergologues de Rennes et Grenoble autour d'un cluster de 10 cas cliniques, présenté sous forme de poster, lors du 14ème Congrès Francophone d'Allergologie (CFA) en avril 2019 [1].

QUELQUES RAPPELS SUR LA CHLORHEXIDINE

La chlorhexidine est un biguanide antiseptique à activité bactéricide de spectre large ; aux concentrations les plus basses elle exerce un pouvoir bactériostatique et à des concentrations plus élevées, c'est un bactéricide d'action rapide. Elle possède une action antifongique et est active contre certains virus [2].

Sa principale utilisation est la préparation cutanée avant intervention chirurgicale, geste interventionnel ou invasif (pose de cathéter, ponction ...). Les recommandations internationales et françaises privilégient l'utilisation des solutions alcooliques, et parmi ces dernières celles à 2% plutôt qu'à 0,5% [3].

Par ailleurs, elle rentre, **en tant que principe actif**, seule ou en association, dans la composition **de nombreuses spécialités pharmaceutiques** :

- pour application cutanée (lavage antiseptique des mains du personnel soignant et du chirurgien ; nettoyage et traitement d'appoint de la peau dans les affections primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter),
- bains de bouche,
- solutions pour pulvérisation buccale,
- comprimés à sucer,
- collyres indiqués dans le traitement symptomatique de l'hyperhémie conjonctivale,
- gels de contact avant exploration en urologie.

Elle est aussi utilisée en imprégnation de pansements de maintien de cathéters centraux veineux et artériels ou dans des pansements pour obturation canalaire en soins dentaires. Dans certains pays, des cathéters veineux centraux imprégnés de chlorhexidine sont disponibles. Elle rentre également dans la composition de lingettes désinfectantes pour l'antiseptie des mains et la désinfection des objets, des surfaces et des dispositifs médicaux non invasifs de classe I.

On la retrouve **en tant qu'excipient** dans certaines spécialités pharmaceutiques à type de collyres, crèmes, crèmes vaginales, solutions nasales ou buccales indiquées dans le traitement des rhinites / rhinopharyngites. Enfin, elle est utilisée **comme conservateur** dans des produits d'hygiène et de cosmétique (shampoings, dentifrices, solutés de rinçage pour lentilles de contact...). Une récente étude de marché réalisée au Danemark a révélé que 3,6% de plus de 2000 produits cosmétiques contenaient de la chlorhexidine [4] ; dans une publication récente, les auteurs indiquent qu'à leur connaissance, la chlorhexidine dans les produits cosmétiques n'a jamais provoqué de réaction allergique, mais qu'on ignore si cela peut entraîner une sensibilisation des patients [5].

ALLERGIE A LA CHLORHEXIDINE

Allergie retardée

La chlorhexidine peut entraîner des **réactions allergiques retardées** (de type IV) et notamment une dermatite de contact ; plus rarement ont été rapportés un érythème pigmenté fixe, une réaction de photosensibilité ainsi que des asthmes professionnels [6].

Allergie immédiate

L'allergie immédiate (type I) à la chlorhexidine a été décrite pour la première fois au Japon, en 1984 chez un garçon de 9 ans qui avait développé un choc anaphylactique au cours d'une intervention chirurgicale [6]. Au cours des années suivantes, plusieurs cas japonais ont été publiés [4].

Depuis ces dernières années, le risque d'allergie à la chlorhexidine est de plus en plus reconnu et rapporté en particulier **dans le contexte péri-opératoire** : de nombreux cas ont été publiés dans le monde entier dans différentes spécialités chirurgicales, par exemple en urologie, chirurgies orthopédique / thoracique / vasculaire /gastro-intestinale, neurochirurgie, gynécologie

et oto-rhino-laryngologie. Des cas ont aussi été décrits en dentisterie et spécialités non chirurgicales telles que la néphrologie, la pédiatrie et la neurologie [5].

Une publication récente indique que **tous les produits contenant de la chlorhexidine** sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques, mais il semble que certains produits sont plus fréquemment impliqués que d'autres : ainsi, dans la littérature, **la majorité des réactions immédiates** à la chlorhexidine sont attribuées au **gel urétral** à base de chlorhexidine (exposition via les muqueuses) et aux **cathéters veineux centraux** imprégnés de chlorhexidine ; moins de cas sont rapportés avec les bains de bouche ou solutions pour pulvérisation buccale à base de chlorhexidine ; cependant, **quelle que soit la voie d'administration**, ces réactions immédiates peuvent être **graves voire fatales** [5].

L'application sur un **épiderme lésé** ou sur les **muqueuses** semble augmenter le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate [2].

Le risque de sensibilisation à la chlorhexidine **augmente en cas d'exposition répétée**, et probablement aussi en cas d'exposition à des **concentrations plus élevées** [4].

« Chlorhexidine : allergie à risque... de récurrence, à propos de 10 cas ». CFA, 2019. Fontaine C et al. [1]

- ✓ **Méthodes** : 10 cas déclarés aux CRPV par nos collègues allergologues des CHU de Rennes et Grenoble de réactions allergiques immédiates à la chlorhexidine (2 réactions de grade I selon la classification de Ring et Messmer, 2 grade II, 5 grade III, 1 grade IV) diagnostiqués entre 2015 et 2018.
- ✓ 7 hommes/3 femmes âgés de 3 ans à 60 ans.
- ✓ Diagnostic confirmé par tests cutanés (prick test +/- intradermoréaction) + IgE spécifiques chlorhexidine (méthode Immunocap).
- ✓ Sur 10 cas, 6 récurrences constatées, dont 5 pour lesquelles le diagnostic n'a été posé qu'après la seconde exposition et 1 cas antérieurement connu mais réexposé à l'allergène malgré tout.
- ✓ Lors des récurrences, symptômes plus importants dans 3 cas sur 6 (choc anaphylactique de grade III ou IV).
- ✓ Diagnostic posé lors de la consultation d'allergologie, en moyenne 4 mois après la récurrence, avec contre-indication définitive de la chlorhexidine.
- ✓ Nombre de cas de réactions allergiques immédiates à la chlorhexidine en augmentation tout comme celui des récurrences : 50 cas identifiés dans la littérature entre 1994 et 2004, contre 104 cas entre 2009 et 2013, chiffres recensés dans 4 centres hospitaliers britanniques [2, 9] ;
- ✓ Concentration de chlorhexidine dans les solutions incriminées non précisée ; contexte d'augmentation de l'utilisation de la chlorhexidine alcoolique à 2% (concentration notablement plus élevée que celle employée jusqu'alors).
- ✓ Pour minimiser l'incidence de ces réactions, nécessité de renforcer les actions de prévention auprès des soignants et des patients afin d'évoquer plus précocement l'allergie à la chlorhexidine, et de la confirmer par la réalisation rapide du bilan allergologique.

QUELQUES CARACTERISTIQUES CLINIQUES

L'allergie immédiate à la chlorhexidine en période péri-opératoire peut se manifester par une **urticaire localisée** peu sévère mais également par une **anaphylaxie** menaçant le pronostic vital. Selon la voie d'administration, la réaction peut survenir **de manière « décalée »**, n'évoquant pas d'emblée un lien chronologique entre l'allergie et la chlorhexidine. Un antécédent de réaction de type urticaire localisée IgE-médiée après utilisation de chlorhexidine est souvent retrouvé chez les patients présentant par la suite une réaction plus sévère à la chlorhexidine [2].

Il faut également souligner que les patients ayant présenté **une allergie de type IV** à la chlorhexidine pourraient être **prédisposés** à faire **une réaction immédiate** par la suite en cas de réexposition à la chlorhexidine [2].

Les 3 études prospectives sur de petits effectifs (56, 104 ou 120 personnes incluses) visant à estimer le risque d'allergie à la chlorhexidine chez le personnel soignant ont donné des résultats contradictoires ; parallèlement, malgré la large utilisation de la chlorhexidine dans les établissements de santé, le **nombre de cas cliniques** publiés d'allergie immédiate chez le **personnel soignant** est **extrêmement faible** [5]. Les quelques cas publiés d'allergie immédiate décrivent **en grande majorité** des **troubles modérés** à type de prurit/urticaire et/ou troubles respiratoires (rhinite, éternuements, asthme) [2, 7] ; un seul cas de réaction systémique anaphylactique en milieu professionnel, chez un dentiste, a récemment été rapporté [7]. La relative rareté de l'allergie immédiate à la chlorhexidine chez les soignants est probablement en lien avec la voie d'exposition, principalement la peau ou le tractus respiratoire [2]. Cependant, comme le soulignent Rose et al., **une fois sensibilisés**, les **soignants** sont potentiellement **à risque de réactions sévères en tant que patients** exposés à la chlorhexidine [5].

Si la **majorité des patients allergiques** à la chlorhexidine sont des **hommes**, la prévalence exacte de l'allergie immédiate à la chlorhexidine est en grande partie inconnue, mais considérée comme faible dans la population générale ; cependant, chez les patients ayant

développé une réaction allergique dans un **contexte péri-opératoire** - une situation dans laquelle l'exposition à la chlorhexidine est presque inévitable - la prévalence est beaucoup plus élevée et **estimée autour de 9%** en Belgique, au Royaume Uni et au Danemark par exemple [2, 4]. Les réactions allergiques immédiates seraient **relativement rares en France** par rapport à ces pays, peut-être du fait d'une méconnaissance de ce risque ou de pratiques différentes (utilisation limitée en salle d'opération [8]).

MESURES PRISES DANS CERTAINS PAYS

Devant ces chiffres de prévalence, certains pays ont inclus dans leurs recommandations récentes **que la chlorhexidine soit testée** chez **tous les patients** ayant une **suspicion de réaction allergique péri-opératoire**.

De même, au cours des dernières années, les autorités de santé de plusieurs pays (dont les agences britannique et étasunienne) ont alerté sur le risque de réaction anaphylactique à la chlorhexidine, ceci soulignant que l'allergie à la chlorhexidine est de plus en plus reconnue et qu'il est nécessaire d'informer davantage la population et les soignants au potentiel allergisant de la chlorhexidine, et de renforcer les actions de prévention [5].

Remerciements : Dr Cécile Rochefort-Morel (allergologie – pneumologie – CHU Rennes) – Pr Pierre-Yves Donnio (Unité d'Hygiène Hospitalière)

PREVENTION DE L'ALLERGIE A LA CHLORHEXIDINE – PROPOSITIONS ISSUES DE LA LITTERATURE

Dans une revue récente sur l'allergie immédiate à la chlorhexidine, les auteurs proposent quelques pistes d'actions de prévention [5] :

✓ **Faire connaître l'existence de ce risque :**

- Le personnel soignant hospitalier doit être informé de l'existence du risque d'allergie à la chlorhexidine et doit évoquer cette possibilité devant tout patient développant une allergie.
- Tous les patients présentant une réaction allergique péri-opératoire ou péri-interventionnelle doivent être soumis à un test d'exploration allergologique incluant la chlorhexidine.
- Tous les patients présentant une réaction légère ou non spécifique après une exposition à la chlorhexidine doivent être soumis à un test allergologique. Cela inclut les patients présentant une rougeur ou un gonflement local après désinfection cutanée par exemple à l'occasion d'une prise de sang, une réaction urticarienne post opératoire ou un gonflement des organes génitaux après une cathétérisation de l'urètre.
- Lors d'un bilan pré-anesthésique, tous les patients doivent être interrogés sur les symptômes précédents d'une exposition à la chlorhexidine, par exemple après l'utilisation de bains de bouche, d'antiseptiques cutanés et gels urétraux.

✓ **Diminuer le risque de sensibilisation :**

- Ainsi par exemple, d'après la littérature, la chlorhexidine ne devrait pas être utilisée de manière systématique dans les gels urétraux avant exploration.

✓ **Minimiser le risque de réexposition accidentelle chez un patient allergique à la chlorhexidine :**

- Il devrait être mis à disposition du personnel soignant et des patients allergiques une liste des produits alternatifs exempts de chlorhexidine ; et proposer dans les établissements de santé des produits alternatifs sans chlorhexidine (par exemple la povidone iodée).
- La présence de chlorhexidine dans un produit quel qu'il soit devrait être mentionnée de façon lisible et en toutes lettres.

[1] Fontaine C et al. Chlorhexidine : allergie à risque... de récurrence, à propos de 10 cas. 14ème Congrès Francophone d'Allergologie – CFA 2019 / Revue française d'allergologie 2019; 59 : 242–307.

[2] Rose MA et al. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. British Journal of Anaesthesia 2019 Apr 4. pii: S0007-0912(19)30080-7.

[3] <https://sf2h.net/wp-content/uploads/2016/05/Recos-Antiseptie-SF2H-2016.pdf>.

[4] Opstrup MS et al. Chlorhexidine in cosmetic products—a market survey. Contact Dermatitis 2015; 72: 55–8.

[5] Opstrup MS et al. Chlorhexidine Allergy: On the Rise and Often Overlooked. Current Allergy and Asthma Reports 2019; 19(5): 23.

[6] Moka E et al. Chlorhexidine: Hypersensitivity and anaphylactic reactions in the perioperative setting. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology 2015; 31(2): 145–148.

[7] Nishioka K, Doi T, Katayama I. Histamine release in contact urticaria. Contact Dermatitis 1984; 11: 191.

[8] Mertes PM et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. La Presse Médicale 2016; 45: 758-767.

[9] Egner W et al. Chlorhexidine allergy in four specialist allergy centres in the United Kingdom, 2009–13: clinical features and diagnostic tests. Clin Exp Immunol 2017; 188: 380e6.

Prise en compte des facteurs de risque d'hépatotoxicité dans les ajustements de dose du paracétamol ? A propos d'une étude transversale conduite au CHU de Rennes [1].

Malgré sa très large utilisation, le paracétamol est une des principales molécules responsables d'hépatites médicamenteuses graves. La dose exposant à un risque hépatotoxique probable, dans un contexte d'intoxication aiguë, se situe autour de 10 à 12 g pour un adulte de poids moyen. Cependant, des atteintes hépatiques peuvent survenir à des doses thérapeutiques (entre 3 et 4 g/jour) chez des patients présentant des facteurs de risque. Ce risque d'hépatotoxicité lié à la dose est régulièrement évoqué dans les comités de pharmacovigilance à l'ANSM [2].

CONTEXTE

Parmi les facteurs de risque d'hépatotoxicité (FRH) admis dans la littérature, nous recensons : âge avancé, éthyliisme chronique, anorexie/dénutrition, insuffisance rénale chronique, maladies hépatiques chroniques (insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, hépatites virales (VHB, VHC)) et VIH [3-9].

En France, selon les recommandations émises par les Autorités de santé (HAS, AFSSAPS (actuelle ANSM)...) [10-12], la posologie maximale de paracétamol est de 4 g par 24h et doit être ajustée en cas de FRH. A noter que ces recommandations n'ont pas été revues depuis les années 2010.

Concernant l'information figurant dans les monographies des spécialités à base de paracétamol, un ajustement posologique est prévu en cas de FRH. Néanmoins, on note un manque d'harmonisation et de précision sur les adaptations posologiques recommandées.

Les données actuellement disponibles quant à la posologie adéquate de paracétamol à utiliser chez des patients avec FRH sont ainsi peu claires.

Principaux résultats

- ✓ Période de 7 jours → 1842 prescriptions analysées.
- ✓ 3 % des prescriptions = intraveineuse 
97 % utilisation per os 
- ✓ Moyenne d'âge, 65 ans (33% des patients > 75 ans).
- ✓ Prescriptions de paracétamol :
26 % « < 4 g/j » versus 74 % « 4 g/j »
- ✓ Prescripteurs :
 - Groupe « < 4 g/j » : surtout gériatres (44 % des prescriptions)
 - Groupe « 4 g/j », 57 % des prescriptions provenant des services de chirurgie/anesthésie, soins intensifs ou palliatifs (Cf. tableau 1).
- ✓ ~ 55% des patients avec ≥ 1 FRH.
FRH les plus fréquents : âge > 75 ans, dénutrition, insuffisance rénale chronique et insuffisance hépatocellulaire (+ faible poids dans le groupe < 4 g/j).
- ✓ 80 % des prescriptions du groupe « < 4 g/j » avec ≥ 1 FRH contre 47 % des prescriptions du groupe « 4 g/j » (Cf tableau 1, d'après [1]).
- ✓ Age > 75 ans et le faible poids (< 50 kg) significativement associés à un ajustement de la posologie du paracétamol par les prescripteurs.

d'étudier quels FRH étaient prédictifs d'un ajustement posologique chez les prescripteurs [1].

Utilisant le logiciel d'aide à la prescription DxCare®, tous les patients adultes ayant eu une prescription (honorée ou non) de paracétamol (seul ou en association) entre le 13 et le 19 décembre 2017 ont été inclus. Seule la 1ère prescription a été considérée. En effet, l'objectif de cette étude était d'évaluer la posologie prescrite lors de l'intention de traiter, quelle que soit l'indication.

Deux groupes ont été constitués : patients avec prescription à dose maximale de 4 g/j et patients avec posologie < 4 g/j. Les patients dont l'indication était « 1 g, à la demande, maximum 4/j » ont été classés dans le groupe 4 g/j.

Les critères socio-démographiques, les résultats des bilans biologiques hépatiques et rénaux ainsi que la présence ou non d'un FRH (cf. table 1) ont été recueillis dans le dossier patient informatisé.

Parmi les FRH considérés, l'analyse statistique a révélé que seuls l'âge > 75 ans et le

faible poids (< 50 kg) étaient significativement associés à un ajustement de la posologie du paracétamol. Cette constatation peut être le reflet d'une attention particulière des prescripteurs aux doses de paracétamol chez les sujets âgés de faible poids.

L'ÉTUDE TRANSVERSALE

Afin de faire un état des lieux des pratiques au sein du CHU de Rennes, à l'instigation du service pharmacie en collaboration avec le CRPV de Rennes, une étude transversale a été réalisée au sein de l'établissement afin

Concernant les autres FHR, notre étude est limitée : 1/ par leur caractérisation (ex. insuffisance hépatocellulaire, sévérité de l'insuffisance rénale chronique...); 2/ par le nombre de données manquantes concernant ces critères.

Parmi les autres limites de cette étude, un biais d'indication justifiant le choix de la dose ne peut être écarté, l'indication précise du paracétamol n'ayant pas été systématiquement recueillie.

Il n'a pas été investigué, chez les patients recevant une dose de 4g/j avec au moins 1 FRH, si le bilan hépatique était perturbé (difficulté de relier la perturbation du bilan à la seule prise du paracétamol).

Considérant d'une part le risque connu d'hépatotoxicité grave sous paracétamol à dose ≤ 4 g/jour chez des patients avec FRH et d'autre part les résultats de la présente étude, il paraît important de rappeler la nécessité d'évaluer systématiquement ces FRH pour adapter la dose de paracétamol chez les patients à risque.

Une harmonisation des étiquetages des spécialités à base de paracétamol est actuellement en cours au sein de l'ANSM ainsi qu'une tentative d'harmonisation des monographies au niveau européen. Ceci devrait permettre de lever les incertitudes quant à la posologie adéquate à utiliser chez les patients avec FRH.

A noter, la publication en novembre 2018 dans le cadre de la semaine sécurité patient par l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques, d'un point relatif au bon usage des médicaments antalgiques préconisant une dose maximale quotidienne de 3 g/j en automédication (cf. figure 1) [14].

Remerciements : Dr Astrid Bacle, Dr Hélène Gilardi, Dr Sophie, Potin (Pharmacie); Dr Charlotte Pronier (Virologie).



Pour bien utiliser le paracétamol :



- Je commence par la dose la plus faible efficace : 500 mg.
- Je ne dépasse jamais 1 gramme (1000 mg) par prise.
- Je ne dépasse jamais 3 grammes (3000 mg) par jour en automédication ; si la douleur n'est pas soulagée, je consulte mon médecin.
- J'attends 4 à 6 heures minimum avant d'en prendre à nouveau.
- Je vérifie la présence de paracétamol dans les autres médicaments pour ne pas dépasser 3 grammes par jour (médicaments contre la douleur, la fièvre et les symptômes du rhume ou de l'état grippal).
- Je ne consomme pas d'alcool pendant le traitement.
- Je ne dépasse pas 5 jours de traitement en automédication sans avis de mon médecin.

Figure 1 (d'après [14])

1. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016083 Séance du mardi 11 octobre 2016. « Enquêtes profil de sécurité du paracétamol (pédiatrie/adultes/décès et mise en jeu du pronostic vital) ». ansm.sante.fr/.../version/1/file/CR_CT_Pharmacovigilance_CT012016083_11-10-2016.pdf
2. Bacle A et al. Hepatotoxicity risk factors and acetaminophen dose adjustment, do prescribers give this issue adequate consideration? A French university hospital study. *Eur J Clin Pharmacol* 2019 ;doi: 10.1007/s00228-019-02674-5.
3. Twycross R et al. Acetaminophen (paracetamol). *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 747-755.
4. Caparrotta T et al. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 147-160.
5. No authors listed. What dose of paracetamol for older people? *Drug Ther Bull* 2018; 56: 69-72
6. Schena FP. Management of patients with chronic kidney disease. *Intern Emerg Med* 2011; Suppl 1(6): 77-83.
7. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am J Kidney Dis* 2016; 28: S3-6.
8. Larrey D. Is there a risk to prescribe paracetamol at therapeutic doses in patients with acute or chronic liver disease?. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 753-755.
9. Bunchorntavakul C and Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 587-607.
10. Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES). Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. 2000.
11. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications – Recommandations. 2007.
12. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène/paracétamol et dextropropoxyphène/paracétamol/caféine. 2011.
13. Thésaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM. Dernière mise à jour mai 2018, disponible sur [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0).
14. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c67e7ce90c7b2f1122de2e6f32f96b9e.pdf

	Population totale	< 4g/day	4g/day	p-value
Nombre de prescription (%)	1842 (100)	484 (26,3)	1358 (73,7)	
Age en année, moyenne (SD) (min - max)	61,6 (20,8) (18 - 101)	74,8 (17,2) (18 - 97)	57,0 (20,0) (18 - 101)	<0,001
Sexe féminin	987 (53,6)	291 (60,1)	696 (51,3)	<0,001
Poids (kg), moyenne (SD) (valeur manquante, n = 166)	70,5 (17,4) (min 25,5 - max 164,0)	66,2 (18,8) (min 25,5 - max 134,6)	72,1 (16,6) (min 34,0 - max 164,0)	
IMC, moyenne (SD) (valeur manquante, n = 1269)	25,2 (5,6) (min 12,0 - max 55,8)	25,1 (6,1) (min 12,0 - max 55,8)	25,3 (5,1) (min 14,7 - max 46,7)	
Service d'hospitalisation				<0,001
Chirurgie, anesthésie, soins intensifs ou palliatifs	835 (45,3)	59 (12,2)	776 (57,1)	
Urgences	74 (4,0)	10 (2,1)	64 (4,7)	
Gériatrie	291 (15,8)	216 (44,6)	75 (5,5)	
Autres services	642 (34,9)	199 (41,1)	443 (32,6)	
Nombre de facteurs d'hépatotoxicité				<0,001
0	819 (44,5)	99 (20,5)	720 (53,0)	
1	549 (29,8)	173 (35,7)	376 (27,7)	
≥ 2	474 (25,7)	212 (43,8)	262 (19,3)	
Description par type de facteur d'hépatotoxicité				
age > 75	606 (32,9)	304 (62,8)	302 (22,2)	
Faible poids (valeur manquante, n = 168)	171 (9,3)	93 (20,5)	78 (6,4)	
Dénutrition (valeur manquante, n = 207)	363 (22,2)	138 (31,3)	225 (18,8)	
Ethylisme chronique	157 (8,5)	43 (8,9)	114 (8,4)	
Hépatite virale chronique	53 (2,9)	15 (3,1)	38 (2,8)	
Insuffisance rénale sévère chronique (valeur manquante, n = 413)	113 (7,9)	48 (10,6)	65 (6,7)	
Insuffisance hépatocellulaire (valeur manquante, n = 501)	272 (20,3)	74 (18,1)	198 (21,2)	

Tableau 1 (d'après [1]).

Addendum

Suite au point effectué dans la lettre n°4 2018 sur le mésusage de la méphénésine, nous souhaitons vous informer du retrait des autorisations de mise sur le marché du DECONTRACTYL® 500mg comprimé et du DECONTRACTYL BAUME® à compter du 28 juin 2019.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Decontractyl-mephenesine-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-a-compter-du-28-juin-2019-Point-d-Information>

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-
épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU La Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Dorine FOURNIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Brendan LE DARE, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin 2019.

Suivez-nous sur Twitter !



[@PharmacoRennes](https://twitter.com/PharmacoRennes)



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

[@reseau_crpv](https://twitter.com/reseau_crpv)

