

Des ruptures de stock aux conséquences parfois graves : l'exemple de la phénytoïne, à propos de 7 cas

Marine Auffret¹, Louise Tyvaert²,
Marie-Laure Laroche³, Bertrand Godet⁴,
Roland Peyron⁵, Claire Guy⁶, Hélène Géniaux⁷,
Caroline Pécriaux⁸, Bernadette Baldin⁹,
Johana Béné¹ et Sophie Gautier¹

- 1 Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU, Lille, France
- 2 Service de Neurophysiologie Clinique, CHRU, Lille, France
- 3 Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU, Limoges, France
- 4 Service de Neurologie, CHU, Limoges, France
- 5 Service de neurologie, CHU, Saint-Etienne, France
- 6 Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU, Saint-Etienne, France
- 7 Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU, Bordeaux, France
- 8 Centre Régional de Pharmacovigilance Saint Vincent de Paul, AP-HP, Paris, France
- 9 Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice, CHU, Nice, France

Texte reçu le 27 octobre 2014 ; accepté le 15 décembre 2014
Cas déclarés (par ordre d'apparition dans le texte) : 6 juillet 2012, 20 août 2012, 24 août 2012, 30 novembre 2012, 5 décembre 2012, 23 janvier 2013, 6 février 2013

Résumé – En 2012, en France, a eu lieu une rupture de stock de phénytoïne (DiHydan[®], phénytoïne base) conduisant les autorités sanitaires (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [ANSM], à l'époque Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [Afssaps]) à proposer comme alternative une spécialité belge (Diphantoïne[®], phénytoïne sodique). Cette substitution avait eu des conséquences graves chez certains patients notamment en raison d'une non-bioéquivalence entre les deux spécialités. Nous rapportons le cas d'une femme épileptique qui a présenté, lors de la substitution de la spécialité française par la spécialité belge, une récurrence de crises. Six autres cas similaires, dont un décès, ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Les ruptures de stock sont de plus en plus fréquentes et peuvent avoir des conséquences importantes. Alerter les autorités de santé sur les difficultés survenant lors d'une rupture de stock est

essentielle pour prévenir les erreurs et accompagner le patient dans la prise en charge et l'information.

Mots clés : phénytoïne ; rupture de stock ; épilepsie ; crises

Abstract – Drug Shortage May Have Serious Outcome: the French Example of Phenytoin - In 2012, in France, phenytoin sodium was used as a substitute for phenytoin base during a shortage at the dose of 100 mg for 100 mg, according to the French Health Agency recommendations. However, this substitution was problematic because the two specialties were not bioequivalent. We report here the case of a 29-year old woman who presented with severe epilepsy. The substitution of phenytoin base by phenytoin sodium induced an increase of seizure frequency leading to several hospitalizations and sick leave. Phenytoin base was finally available again in 2013 which allowed a reduction of seizure frequency. Six similar cases, including one death, were reported to the French pharmacovigilance system. Drug shortages are increasingly common and can have serious consequences. Reporting the difficulties that drug shortage causes to health authorities is important in order to improve their management and to better support patients.

Keywords: phenytoin; drug shortage; epilepsy; seizure

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Les ruptures de stock de médicaments sont de plus en plus fréquentes.^[1] En France, leur nombre est passé de 44 en 2008 à 173 en 2012.^[2] Les conséquences de ces ruptures de stock pour les patients sont peu étudiées pour le moment. En 2012, en France, a eu lieu une rupture de stock de phénytoïne orale (DiHydan[®], phénytoïne base, laboratoire Alkopharma). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) organise alors l'importation d'une spécialité belge contenant de la phénytoïne sodique (Diphantoïne[®], laboratoire Kela Pharma). Cette substitution n'avait pas été sans problème en raison d'une non-bioéquivalence entre les deux spécialités.^[3-5] Nous rapportons ici le cas d'une femme qui a présenté un déséquilibre de son épilepsie lors de la substitution de la spécialité française par la spécialité belge et présentons les cas d'aggravation d'épilepsie lors de la substitution notifiés au système national de pharmacovigilance.

2. Observations

Une femme de 29 ans présente une épilepsie partielle bitemporale depuis l'âge de 13 ans avec troubles mnésiques et attentionnels importants rendant difficile une insertion professionnelle. De nombreux anticonvulsivants ont été initiés sans succès en monothérapie puis polythérapie (oxcarbazépine, valproate de sodium, prégabaline et lévétiracetam) ou bien ont été mal supportés (lamotrigine et topiramate). Devant ces échecs de traitement, elle a eu une résection chirurgicale de la région temporo-mésiale droite sur sclérose hippocampique en 2001, puis une thermocoagulation complémentaire

temporale postérieure droite après stéréoelectroencéphalographie en 2003, qui s'est avérée inefficace avec persistance de crises partielles complexes pluri-mensuelles notamment d'origine temporale gauche ou bitemporale. En 2011, un stimulateur du nerf vague a été mis en place, ce qui a amélioré la situation passant d'environ 10 crises partielles complexes par mois à 3-4 par mois.

En mars 2012, son traitement comporte : phénytoïne (DiHydan[®]), 100 mg matin et soir (depuis une dizaine d'années), phénobarbital base – caféine anhydre, 50 mg/j et carbamazépine à libération prolongée, 600 mg x 2/j. A ce moment, la fréquence des crises avait nettement diminué avec environ 3 crises par mois depuis octobre 2011 et l'absence de crise certains mois.

Le 12 juin 2012, à la suite d'une rupture de stock en France, la phénytoïne est remplacée par de la phénytoïne sodique (Diphantoïne[®]) importée de Belgique. L'ANSM recommande d'utiliser la même posologie (100 mg pour 100 mg).^[3] Six jours plus tard, la patiente est hospitalisée pour une crise partielle complexe habituelle suivie d'une généralisation qu'elle n'avait pas présentée depuis une dizaine d'années. Les dosages d'anticonvulsivants étaient dans les zones thérapeutiques : phénytoïne à 11,4 mg/L (zone thérapeutique : 7-15), carbamazépine à 10,4 mg/L (zone thérapeutique : 5-12) et phénobarbital à 19,5 mg/L (zone thérapeutique : 10-40). La posologie de phénytoïne est néanmoins augmentée à 100 mg matin et 125 mg le soir, à partir des recommandations de la Ligue Française Contre l'Épilepsie (FLCE) en faveur d'une non-équivalence entre ces deux spécialités, avec infériorité du dosage de la Diphantoïne[®] par rapport au DiHydan[®] (rapport de 92 mg pour 100 mg).^[4] Des dosages réguliers de phénytoïne sont instaurés (toutes les 4 à 6 semaines). En juillet et août 2012, une recrudescence des crises est constatée (10 à 15 par mois) avec aggravation des troubles mnésiques, pénalisant la patiente dans son projet de réinsertion professionnelle. Cet état entraîne une hospitalisation et conduit à augmenter la posologie de phénytoïne sodique à 125 mg matin et soir. En septembre 2012, des troubles thymiques surviennent, possiblement liés à la recrudescence des crises. Elle présente également une asthénie et des troubles de la marche lors d'un surdosage en phénytoïne (31,4 mg/L). La posologie est donc modifiée en alternant chaque jour les posologies suivantes : 100 mg matin - 125 mg soir et 100 mg matin - 100 mg avec des dosages hebdomadaires de phénytoïne. En novembre 2012, la posologie est à nouveau modifiée devant la survenue de crises répétées : 100 mg matin - 150 mg soir un jour et 100 mg matin - 100 mg soir le lendemain en alternance. Les crises diminuent en janvier 2013 et en février, un traitement par rétigabine est ajouté. Le DiHydan[®] est à nouveau disponible en avril 2013,^[5] la patiente est cependant réticente à changer à nouveau de spécialité compte tenu des difficultés rencontrées pour équilibrer le traitement avec la phénytoïne sodique. Néanmoins, elle reprend le DiHydan[®] et en septembre 2013, elle va mieux, ne fait plus que 3 crises par mois et est traitée par l'association : phénytoïne 50 mg matin et 100 mg le soir, carbamazépine LP 600 mg matin et soir, phénobarbital-caféine 65 mg/j, rétigabine 150 mg matin, 100 mg midi et 150 mg

le soir. Son moral est meilleur et elle reprend une activité professionnelle. La posologie de phénytoïne a été beaucoup plus facile à équilibrer.

En mai 2014, la phénytoïne est à nouveau en rupture de stock en France avec importation de la spécialité belge en remplacement. Il est intéressant de noter que l'ANSM dans son information aux professionnels de santé, en avril 2014, ne met pas en garde sur la non équivalence stricte entre les deux spécialités mais précise néanmoins la nécessité de réaliser des dosages plasmatiques.^[6]

La patiente, très inquiète à l'idée de revivre le switch, ne veut absolument pas changer de spécialité alors que les pharmacies de ville ne peuvent plus lui en fournir. Une demande de traitement compassionnel a été effectuée auprès du laboratoire.

Dans d'autres Centres Régionaux de Pharmacovigilance français, des observations similaires de récurrence de crises, au moment de la rupture de stock de phénytoïne ont été notifiées. Nous retrouvons six observations, dont quatre survenues dans le cadre du passage de la phénytoïne base à la phénytoïne sodique (tableau 1).

Pour deux autres observations, la rupture de stock de phénytoïne a entraîné une modification du traitement. Dans le premier cas, la phénytoïne a été remplacée par une préparation magistrale à base de phénytoïne. Un mois après le début du traitement, le patient, un homme de 73 ans, bien équilibré sans problème depuis plusieurs années, a présenté des crises généralisées nécessitant son hospitalisation. Le dosage des gélules de phénytoïne a mis en évidence une grande variabilité (70 à 155 mg de phénytoïne par gélule).

Le second cas concerne un homme de 63 ans traité par phénytoïne depuis 25 ans, associé à phénobarbital-caféine. L'épilepsie était très bien équilibrée avec ce traitement. Lors de la rupture de stock de phénytoïne, son médecin traitant a remplacé cette spécialité par du topiramate. Un mois plus tard, ce patient a été hospitalisé pour un état de mal épileptique partiel complexe.

3. Discussion

La sous notification en pharmacovigilance, même pour les événements graves est importante et à partir des données de la littérature, ces sept observations ne représentent qu'environ 10 % de la fréquence réelle de ces événements.^[7]

Ces observations soulignent les risques encourus par les patients et les difficultés pour les médecins et pharmaciens lors de rupture de stock. Des alternatives thérapeutiques adaptées doivent être établies avec un délai parfois très court. Les suivis clinique et biologique doivent être renforcés ou modifiés pour certains patients. Dans le cas de la phénytoïne, la rupture de stock en mars 2012 était liée à une décision des autorités sanitaires après une inspection, en raison de manquements graves à la réglementation, qui a entraîné la suspension de l'activité du laboratoire fabricant.^[3] Une alternative thérapeutique était proposée sous forme d'une spécialité

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578687>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578687>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)