

# Bulletin de l'ISMP Canada

Volume 8, Numéro 1

Le 3 mars 2008

## Des accidents liés à l'utilisation de la desmopressine ont soulevé le besoin d'évaluer les protocoles de surveillance

Les décès de deux enfants, décrits dans une publication canadienne en 2004, ont été associés à l'utilisation de la desmopressine dans la prise en charge du diabète insipide aigu d'origine centrale après la résection neurochirurgicale de tumeurs cérébrales bénignes.<sup>1</sup> Des chercheurs du Royaume-Uni ont passé en revue 103 cas d'enfants atteints de diabète insipide d'origine centrale et traités au moyen de la desmopressine. Le diabète insipide est apparu le plus souvent après la résection chirurgicale d'un craniopharyngiome. De tous les cas qui ont été examinés, 33 patients avaient eu au moins un épisode de rétention d'eau et d'hyponatrémie et il y a eu deux décès attribuables à une intoxication par l'eau.<sup>2</sup> On a récemment déclaré à l'ISMP Canada le décès d'un jeune adulte, survenu après une neurochirurgie. Son cas est résumé ci-dessous. Bien que les problèmes liés à la perturbation de l'équilibre électrolytique et hydrique, et le traitement de substitution correspondant sont complexes et au-delà de la portée de ce bulletin, ce cas illustre clairement les besoins en matière de mesures de protection pour assurer une gestion appropriée de la perturbation de l'équilibre hydrique et électro-lytique lorsqu'un traitement au moyen de la desmopressine est requis.

### Étude de cas

Un jeune homme en bonne santé a subi la résection neurochirurgicale d'une tumeur cérébrale bénigne. Après l'intervention, le patient a présenté une perturbation de l'équilibre électrolytique, y compris une hypernatrémie, et un diabète insipide a été diagnostiqué. Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose initiale de desmopressine, les concentrations sériques de sodium du patient sont retournées à des valeurs normales et la diurèse a baissé comme prévu. Environ 24 heures plus tard, la production d'urine du patient avait augmenté, et une deuxième dose a été administrée par voie intraveineuse. Par ailleurs, on a continué d'administrer au patient une solution saline hypotonique par voie IV pour remplacer les pertes liquidiennes. Quelques heures après la deuxième dose, le patient a subi une crise épileptique. Les concentrations sériques d'électrolytes ont été vérifiées; les valeurs de la concentration de sodium étaient dans la partie inférieure de la plage normale. Durant la nuit, la production d'urine avait de nouveau augmenté et une troisième dose de desmopressine a été administrée par voie IV. Lorsque les résultats des analyses de laboratoire ont été examinés le

lendemain matin, les concentrations sériques de sodium étaient légèrement sous la normale. La solution IV a été changée pour du dextrose à 5 %\* et on a continué de remplacer les pertes liquidiennes. Plus tard ce matin-là, le patient a indiqué avoir des nausées; on lui a administré du dimenhydrinate. Quelques heures après, le patient ne répondait plus et ses pupilles étaient fixes et dilatées. À ce moment-là, les concentrations sériques de sodium étaient nettement sous la normale et l'équilibre hydrique, qui avait été mesuré au cours des 24 heures précédentes, présentait un excédent de plusieurs litres.

Malgré plusieurs jours de traitement dans une unité de soins intensifs, l'état neurologique du patient ne s'est pas amélioré, on a donc arrêté le maintien des fonctions vitales.

### Contexte

Le diabète insipide d'origine *centrale* (ou *neurogène*) provient d'un déficit de l'hormone antidiurétique, sécrétée par l'hypophyse, ce qui mène à un trouble du métabolisme hydrique, caractérisé par une polyurie hypotonique (très grande production d'urine et osmolalité réduite [c.-à-d. proportion réduite de substances dissoutes dans un liquide]). Le diabète insipide d'origine centrale peut être transitoire et se manifester après une neurochirurgie ou un autre traumatisme hypophysaire ou près de la région hypophysaire, ou il peut être chronique.

L'acétate de desmopressine, un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique (ADH) naturelle, est utilisé dans la prise en charge du diabète insipide d'origine centrale. L'administration de la desmopressine a comme effet d'augmenter la résorption d'eau sans électrolytes, la diminution du débit urinaire et l'augmentation de l'osmolalité urinaire.<sup>3</sup> L'administration de la desmopressine par voie IV entraîne rapidement une action antidiurétique; de plus, la durée d'action du médicament est longue et variable.<sup>4</sup>

Il importe d'être vigilant lorsque l'on administre des liquides en association avec la desmopressine, afin d'éviter des complications liées à une dilution telles que l'hyponatrémie ou l'intoxication par l'eau (surplus d'eau sans électrolytes).<sup>6,7</sup> Les solutions hypotoniques ne devraient pas être administrées par voie intraveineuse à des patients chez qui les concentrations sériques de sodium sont sous

\* Il est à noter, qu'une fois perfusé, le dextrose est métabolisé rapidement. Les perfusions telles que le dextrose 5% deviennent hypotoniques.<sup>5,6</sup>

la normale ou lorsque les épreuves de laboratoire indiquent une tendance vers des niveaux sous la normale.

La surveillance du statut hydrique et électrolytique est essentielle dans le cadre des soins postopératoires; toutefois, pour les patients en neurochirurgie chez qui la fonction centrale de l'hormone antidiurétique peut avoir été compromise, l'observation des *taux de variation* du statut hydrique et électrolytique est indispensable.<sup>7</sup> De très faibles augmentations d'eau sans électrolytes dans le cerveau peuvent mener à des augmentations démesurées de la pression intracrânienne, laquelle sera causée par un œdème des cellules cérébrales.<sup>6,7</sup> Il est indispensable de maintenir un équilibre entre le sodium et l'eau sans électrolytes afin d'éviter une augmentation de la pression intracrânienne et une engagement cérébrale.<sup>6,7</sup>

### Facteurs contributifs

Les facteurs suivants ont été identifiés comme pouvant contribuer à l'événement sentinelle décrit dans l'étude de cas :

1. L'administration continue par voie intraveineuse de liquides hypotoniques en association avec la desmopressine, après normalisation des concentrations sériques de sodium et de la capacité des reins à concentrer l'urine
2. Un changement aigu des concentrations sériques de sodium, passant d'un état d'hyponatrémie à un état d'hyponatrémie.

### Recommandations

L'ISMP Canada propose les mesures suivantes pour réduire les probabilités de préjudices évitables pour le patient, à la suite d'un traitement au moyen de la desmopressine :

- Pour faciliter le diagnostic précoce du diabète insipide d'origine centrale, élaborer et utiliser des ordonnances standardisés (pré-imprimées ou électroniques), incluant des paramètres de surveillance, pour les patients qui viennent de subir une neurochirurgie.
- Si le diagnostic de diabète insipide d'origine centrale est posé assez tôt (c.-à-d. lorsqu'il y a une légère élévation du sodium sérique), le traitement au moyen de la desmopressine seule pourrait suffire. Un tel traitement en monothérapie diminue la complexité thérapeutique qui peut survenir lorsque la desmopressine est associée à une thérapie liquidienne pour corriger les concentrations sériques de sodium.
- Au cours du transfert postopératoire, inclure, auprès de l'équipe multidisciplinaire, le compte rendu des complications prévues, comme le diabète insipide d'origine centrale, afin de s'assurer que les lignes directrices en matière de surveillance et de traitement soient comprises. Continuer d'inclure cette information dans le cadre de tous les transferts entre professionnels de la santé et au cours des tournées multidisciplinaires, jusqu'à ce que ce ne soit plus

pertinent.

- Inclure l'équilibre hydrique cumulatif (ingesta et excrète), depuis la période peropératoire jusqu'à l'évaluation de l'équilibre hydrique en période postopératoire, puisqu'une importante diurèse causée par une hydratation peropératoire peut survenir en période postopératoire sans diabète insipide d'origine centrale (ou après la résorption du diabète insipide d'origine centrale transitoire).
- Avec la desmopressine, élaborer et utiliser des ordonnances standardisées (pré-imprimées ou électroniques) afin d'assurer une *surveillance* optimale.
- Inclure une surveillance fréquente des paramètres (osmolalité sérique et urinaire [ou densité urinaire], électrolytes sériques et urinaires, et diurèse) et spécifier la durée de la période de surveillance.
- Assurer que la diurèse n'est *pas* le seul élément utilisé pour déterminer si des doses subséquentes de desmopressine sont requises.
- Des délais courts en laboratoire sont essentiels. En outre, lorsque les résultats de laboratoire sont examinés, considérer le temps qui s'est écoulé depuis la cueillette des échantillons.
- Réévaluer *les débits et les choix* de solutions intraveineuses *et le besoin pour chaque dose de desmopressine* dans le contexte évolutif des résultats de laboratoire. Faire preuve d'extrême prudence durant l'utilisation de liquides de remplacement hypotoniques par voie intra-veineuse.
- Élaborer des processus de documentation afin de s'assurer que l'information importante, y compris les tendances, soit disponible rapidement à tous les professionnels de la santé qui prennent soin du patient, et que ceux-ci peuvent en prendre connaissance.
- Surveiller de près les patients qui reçoivent de la desmopressine afin de déceler les signes et symptômes précoces d'hyponatrémie et d'intoxication par l'eau, comme les céphalées, les nausées et les vomissements, l'agitation, la somnolence, la léthargie, la désorientation, la confusion, l'irritabilité, un état mental anormal ou les crises épileptiques.<sup>3</sup> (La triade symptomatique du syndrome de Cushing [élévation de la tension artérielle systolique avec élargissement de la tension différentielle, bradycardie, altération du taux et du rythme respiratoires] représente les signes tardifs d'une augmentation de la pression intracrânienne et pourrait suggérer un engagement cérébral imminent nécessitant une intervention immédiate.<sup>8,9</sup>)
- Faire participer les membres de la famille dans la surveillance des indices comportementaux – les changements subtils peuvent être plus facilement perçus comme étant anormaux par les membres de la famille que par les professionnels de la santé.
- S'assurer que les protocoles en matière d'information relative aux médicaments, que les manuels

d'administration des médicaments et autres références disponibles identifient clairement les signes et les symptômes d'hyponatrémie, qui peut mener à des crises épileptiques, au coma et au décès.

Bien que les patients en neurochirurgie représentent un petit sous-ensemble de patients nécessitant de la desmopressine, l'importance de surveiller l'équilibre

hydrique et électrolytique ne se limite pas à cette population. Nous espérons que ce bulletin fera prendre conscience du potentiel d'accident préjudiciable lié à la gestion de l'équilibre hydrique avec la desmopressine, et que la mise en œuvre des recommandations décrites sera considérée afin d'améliorer le processus de prescription et de surveillance de ce médicament.

#### ISMP Canada tient à remercier les experts qui ont passé en revue ce bulletin (en ordre alphabétique) :

Roxane Carr, Pharm. D., Spécialiste en pharmacie clinique, Soins intensifs pédiatriques, *Children's and Women's Health Centre of BC*, Vancouver, C.-B.; Jean-Pierre Chanoine, M.D., professeur clinicien, unité Endocrinologie et diabète, *British Columbia Children's Hospital*, Vancouver, C.-B.; Mary Douglas, IA, KRN, maîtrise en soins infirmiers, TNCC, Éducatrice en soins infirmiers de niveau avancé, neurochirurgie, trauma, certifiée en neurologie : études ethniques et pluralisme, *University of Toronto, The Hospital for Sick Children*, Toronto, ON; Don Hamilton, pharmacien autorisé, *Children's and Women's Health Centre of BC*, Vancouver, C.-B.; John Lewis, IA, B.Sc.Inf.; Dan Perri, B.Sc.Pharm., M.D., FRCPC, *Divisions of Clinical Pharmacology and Critical Care Medicine, Department of Medicine, McMaster University*, Hamilton, ON, et *Graduate Department of Pharmaceutical Sciences, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto*, Toronto, ON; Peter Skippen, M.D., professeur clinique agrégé, unité des Soins intensifs pédiatriques, *British Columbia Children's Hospital*, Vancouver, C.-B.; Sharon Yamashita, Pharm. D., FCSHP, Coordonnateur clinique, Soins intensifs, Service de pharmacie, *Sunnybrook Health Sciences Centre*, Toronto, ON.

#### Références

1. Hicock L, Lewis J. Beware of the grieving warrior. A child's preventable death. A struggle for truth, healing, and change. Toronto (ON): ECW Press; 2004.
2. Rizzo V, Albanese A, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin replacement therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(7):861-867.
3. MicroMedex Healthcare Series. DRUGDEX evaluations: Desmopressin. Greenwood Village (CO): Thomson Scientific and Healthcare; 2008.
4. DDAVP nasal spray (desmopressin acetate) [monographie]. sanofi -aventis U.S. LLC; 2007 Jul [cité 2008 janvier 9]. Accessible à : [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/017922s038\\_018938s027\\_019955s013lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/017922s038_018938s027_019955s013lbl.pdf)
5. Josephson DL. Intravenous infusion therapy for nurses: principles and practice. 2nd ed. Clifton Park (NY): Thomson Delmar Learning; 2004 [cité 2008 Feb 18]. p. 38,127. Accessible à : <http://books.google.com/books?id=E0fA9G-melkC&pg=PA125&lpg=PA125&dq=tonicity+of+saline+iv+solutions&source=web&ots=qsJeX65pJo&sig=nP52RmMD3qN1IWT%20AVtMDsdBmgJY#PPA127.M1>
6. Taylor D, Durward A. Pouring salt on troubled waters. *Arch Dis Child*. 2004;89:411-414.
7. Bohn D, Davids MR, Friedman O, Halperin ML. Acute and fatal hyponatremia after resection of a craniopharyngioma: a preventable tragedy. *Q J Med*. 2005;98:691-703.
8. Fodstad H, Kelly, PJ, Buchfelder M. History of the cushing reflex. *Neurosurgery*. 2006;59(5):1132-1137.
9. Understanding the pathophysiology and clinical implications of the Cushing reflex and other physical signs of increased intracranial pressure [Internet]. Project TOUCH and University of Hawaii, John A. Burns School of Medicine; 2001 [cité 2008 février 16]. Accessible à : <http://hsc.unm.edu/touch/datasets/datasets/definitions/cushing.htm>

### La FDA exige une mise à jour de l'information posologique relative à la desmopressine

À la suite d'un examen de pharmacovigilance de 61 cas de crises épileptiques liées à l'hyponatrémie associées à l'administration de desmopressine, la *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA) a émis une alerte et a demandé aux fabricants de mettre à jour l'information posologique pour ce médicament afin d'y inclure de nouvelles données importantes sur l'hyponatrémie grave et les crises épileptiques.

La FDA recommande : « Certains patients prenant de la desmopressine présentent un risque d'hyponatrémie grave pouvant entraîner des crises épileptiques et le décès. Les enfants traités au moyen d'une formulation intranasale de desmopressine pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire (ENP) sont particulièrement susceptibles de présenter une hyponatrémie grave et des crises épileptiques. Ainsi, les formulations intranasales de desmopressine ne sont plus indiquées pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire et ne devraient pas être utilisées chez les patients hyponatrémiques ni chez les patients ayant des antécédents d'hyponatrémie. Le traitement de l'ENP au moyen de comprimés de desmopressine devrait être interrompu pendant les phases graves des maladies qui peuvent mener à une perturbation de l'équilibre hydrique ou électrolytique. Toutes les formulations de desmopressine devraient être utilisées avec prudence chez les patients présentant un risque d'intoxication par l'eau et d'hyponatrémie. »

Vous pouvez lire l'alerte complète (anglais seulement) en vous rendant à l'adresse :

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/desmopressinHCP.htm>

### ALERTE : Un récent changement apporté à l'étiquetage du rituximab (Rituxan®) a mené à la déclaration d'incidents causés par une confusion entre deux produits.

L'ISMP Canada a reçu six déclarations relatives à la nouvelle étiquette du rituximab (Rituxan®). Quatre de ces déclarations portaient sur des cas de confusion entre les fioles de rituximab et de trastuzumab (Herceptin®), incidents qui ont heureusement pu être évités à la pharmacie avant que le médicament soit délivré. Deux déclarations faisaient état de préoccupations relatives à la ressemblance entre ces fioles. Le fabricant de ces deux produits, Hoffmann-La Roche Ltée, a récemment changé l'étiquette du rituximab, la faisant passer d'orange avec un lettrage noir à principalement blanc avec un lettrage bleu foncé et un lettrage orange pour la dose. (Figures 1 et 2; l'ISMP Canada remercie le déclarant qui a soumis des photographies avec leur déclaration).

Le rituximab est utilisé pour le traitement du lymphome non hodgkinien et de la polyarthrite rhumatoïde, tandis que le trastuzumab est utilisé, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement du cancer du sein. Le rituximab et le trastuzumab doivent être réfrigérés, et il est possible qu'ils soient entreposés un à côté de l'autre (p. ex., si le stockage se fait par ordre alphabétique de nom générique). Même si le trastuzumab est fourni en poudre, la fiole peut être conservée au réfrigérateur après reconstitution, et ce, sans l'emballage extérieur original.

L'ISMP Canada a avisé le fabricant et Santé Canada. Hoffmann-La Roche Canada a indiqué que le changement apporté à l'étiquette visait à se conformer au format d'étiquette du fabricant à l'échelle mondiale. L'entreprise a mentionné qu'un avis écrit concernant ce changement avait été envoyé aux clients et que le personnel de vente allait continuer de souligner ce changement aux clients. En outre, un examen et une révision à l'échelle mondiale de toutes les étiquettes de produits est actuellement en cours, et le changement de l'étiquette du rituximab doit faire l'objet d'un examen durant l'été 2008. L'ISMP Canada espère que la société mère de Hoffmann-La Roche (en Suisse) prendra en considération ces déclarations durant le processus de refonte de l'étiquette et que la mise au point de la nouvelle étiquette se fera rapidement.

D'ici là, les stratégies intérimaires suivantes, qui ont été mises en œuvre par les établissements ayant fait les déclarations, sont suggérées par l'ISMP Canada afin de diminuer le risque d'accident:

1. Ne pas entreposer le rituximab et le trastuzumab près l'un de l'autre dans la pharmacie (p. ex., stocker ces produits sur des étagères différentes dans le réfrigérateur).
2. Considérer l'application d'étiquettes auxiliaires pour améliorer la différenciation des fioles de rituximab.
3. Veuillez faire circuler cette alerte pour aviser tout le personnel du potentiel de confusion.



Figure 1. De gauche à droite : flacon de trastuzumab (440 mg/21 mL, reconstitué) et ancien flacon de rituximab (500 mg, 10 mg/mL).



Figure 2. De gauche à droite : flacon de trastuzumab (440 mg/21 mL, reconstitué) et nouveau flacon de rituximab (500 mg, 10 mg/mL).

© 2008 Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada.

ISMP Canada autorise aux abonnés d'utiliser le matériel contenu dans ses bulletins dans le cadre de bulletins ou d'autres communications internes seulement. Toute autre reproduction de quelque façon que ce soit est interdite sans l'autorisation écrite d'ISMP Canada.

L'ISMP Canada est un organisme canadien qui recueille les déclarations volontaires d'incidents et d'accidents liés à l'utilisation de médicaments et qui a été fondé pour partager les expériences liées aux erreurs de médication. Notre but est de mettre en œuvre des stratégies de prévention et des mesures de sécurité afin de diminuer le risque d'accident préjudiciable et de promouvoir l'utilisation sécuritaire des médicaments dans le milieu de la santé.

Pour déclarer un incident ou un accident lié à la médication à l'ISMP Canada, vous pouvez (1) Visiter notre site Web, à l'adresse [http://www.ismp-canada.org/err\\_report.htm](http://www.ismp-canada.org/err_report.htm), ou (2) Nous téléphoner : 416-733-3131 ou au numéro sans frais : 1-866-544-7672.

Vous pouvez également communiquer avec l'Institut par courriel : [cmirps@ismp-canada.org](mailto:cmirps@ismp-canada.org). L'ISMP s'engage à la confidentialité et à la sécurité de tous les renseignements reçus et respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications.

**Un partenaire clé du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux**