

SOMMAIRE

Editorial

UVESTÉROL-D 1

Littérature

Poids des effets indésirables
médicamenteux sur
le système de santé 2

Vos questions

METFORMINE et injection
de produits de contraste
iodés 3

SORBITOL et interaction 4

A suivre

Confusion entre collyre
et recharge de e-cigarette 3

Semaine Sécurité Patient 3

Réseau Pharmaciens-
Vigilants 4

Vos observations

Exposition in utero aux
inhibiteurs sélectifs de recapture
de la sérotonine et allongement
de QT 5

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret

J. Béné

R. Bordet

J. Dekemp

M. Denis

L. Gaboriau

S. Gautier

J. Pamart

EM. Thillard

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 54, Oct-Déc 2016

EDITORIAL

Le récent décès d'un nouveau-né après l'administration d'une dose d'Uvestérol D[®] (ergocalciférol) a été fortement relayé dans les médias (1). L'Agence Nationale de Sécurité des Médicament et des produits de santé (ANSM) a communiqué le 3 janvier 2017 en précisant que les causes exactes du décès n'étaient pas encore connues et que le rôle de l'Uvestérol D[®] restait à préciser (2). Le 4 janvier 2017, la suspension du produit a néanmoins été décidée, par principe de précaution (3).

Fallait-il attendre cet évènement dramatique pour prendre une décision ? En effet, le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) reçoit depuis plusieurs années déjà des observations heureusement rares, de cyanose, malaise et/ou apnée chez des nouveau-nés et des nourrissons après l'administration d'Uvestérol D[®]. Aucun cas de décès n'avait encore été rapporté mais ces observations, suffisamment marquantes, avaient amené le réseau à s'interroger à plusieurs reprises en comité technique de pharmacovigilance sur l'intérêt de cette spécialité, d'autant plus que les autres spécialités à base de vitamine D, administrées différemment, ne rencontrent pas ce problème. Ainsi, le rôle de la forme galénique et du système d'administration (par pipette) a rapidement été mis en cause pour l'Uvestérol D[®] et plusieurs mesures de minimisation du risque ont été mises en place : changement du système d'administration permettant de diminuer la force du jet (2006) (4), campagne de communication, renforcement du RCP/notice concernant les modalités d'administrations (2006 puis rappel 2011) (5), reformulation du produit pour réduire l'osmolalité et le volume de produit à administrer (2014) (6).

Malgré toutes les mesures prises, les CRPV reçoivent toujours des notifications de malaises sous Uvestérol D[®] et la question de l'intérêt de cette forme de vitamine D s'est d'ailleurs reposée en juillet 2016.

De toute évidence, malgré des données cliniques rares mais convaincantes à nos yeux, la décision en pharmacovigilance par les autorités de santé n'est pas simple. D'autres aspects sont de fait nécessaires à prendre en compte, qui éloignent cependant parfois de notre préoccupation première de pharmacovigilant qu'est la sécurité de la prise en charge du patient.

(1) *Le Figaro. Un nourrisson décède après la prise de vitamine D. 02/01/2017.*

(2) *ANSM. Communiqué. 03/01/2017*

(3) *ANSM. Communiqué. 04/01/2017*

(4) *ANSM. 19/10/2006*

(5) *ANSM. Lettre aux professionnels de santé. 18/03/2011*

(6) *ANSM. Lettre aux professionnels de santé. 25/11/2014*

**Le CRPV de Lille vous présente ses
meilleurs vœux pour l'année 2017.**

Littérature : Poids des effets indésirables médicamenteux sur le système de Santé

La question du poids des effets indésirables médicamenteux (EIM) sur le système de santé est régulièrement posée. Une étude a été récemment menée aux Etats-Unis dans 58 services d'urgences participant à un projet national de surveillance électronique des EIM (1).

Au total, en 2013 et 2014, 42 585 admissions aux urgences pour un EIM ont été analysées soit 4 admissions pour EIM pour 1000 personnes par an. De façon attendue, ce taux était plus important pour les personnes âgées de 65 ans et plus : 9,7 pour 1000, avec une augmentation du taux d'admission entre 2005-2006 (25,6 %) et 2013-2014 (34,5 %). Les anticoagulants (17,6 %), antibiotiques (16,1 %) et antidiabétiques (13,3 %) étaient les classes thérapeutiques les plus impliquées et les 15 molécules les plus en cause étaient les suivantes : warfarine (15,1 %), insuline (10,7 %), clopidogrel (4,4 %), amoxicilline (3,8 %), aspirine (3,5 %), sulfaméthoxazole/triméthoprime (3,2 %), lisinopril (2,4 %), metformine (1,7 %), ibuprofène (1,6 %), rivaroxaban (1,3 %), paracétamol/hydrocodone (1,3 %), céphalexine (1,2 %), paracétamol/oxycodone (1,1 %), paracétamol (1,0 %) et amoxicilline/acide clavulanique (1,0 %).

Les EIM les plus rapportés étaient attendus : hémorragies avec les anticoagulants, réactions allergiques avec les antibiotiques et hypoglycémies modérées à sévères avec les antidiabétiques. Selon la classe d'âge, les classes thérapeutiques les plus en cause variaient. Ainsi, les antibiotiques étaient les plus impliqués chez les jeunes enfants âgés de 5 ans ou moins (56,4 %) et chez les enfants et adolescents entre 6 et 19 ans (31,8 %) ; pour ces derniers, on relève également le rôle des antipsychotiques (4,5 %). Chez les personnes âgées de 65 ans ou plus les anticoagulants (dont la warfarine pour 85,7 % des EIM), les antidiabétiques et les analgésiques opioïdes représentaient 59,9 % des admissions. Parmi ces visites pour EIM, 27,3 % d'entre elles ont conduit à une hospitalisation et le taux d'hospitalisation était plus élevé pour les personnes âgées de 65 ans et plus (43,6 %). Par ailleurs, le taux d'hospitalisation était plus important pour les patients présentant un EIM impliquant un digitalique (82,1 %), un anticancéreux (59,7 %), une immunothérapie (55,7 %), un antidiabétique (53,0 %) et un anticoagulant (48,8 %).

Dans cette étude, les admissions pour des syndromes de sevrage, des échecs thérapeutiques, des expositions professionnelles, des overdoses intentionnelles, des utilisations de médicaments à visée récréationnelle ont été exclues ainsi que celles concernant les événements indésirables liés à la prise de compléments alimentaires, qui sont également pourvoyeurs d'admission aux urgences de façon importante (2).

Si les résultats de cette analyse sont sans surprise, ils illustrent encore une fois le poids du risque médicamenteux. Aux Etats-Unis, comme en France, les patients présentent de multiples prescriptions, bêta-bloquants par le cardiologue, méthotrexate par le rhumatologue, antidiabétiques par l'endocrinologue, antidépresseur par le psychiatre ... Qu'en est-il du risque iatrogène ? Qui l'évalue ? Chaque prescripteur ? Le médecin généraliste ? Le pharmacien ? Cet article et l'édito du JAMA qui y est associé interrogent sur le besoin de repenser la prescription et notamment sur une meilleure collaboration entre les disciplines médicales et pharmaceutiques (1,3). En ce sens, l'initiative de l'URPS Pharmaciens est bienvenue (voir page 4).

(1) JAMA. 2016;316(20):2115-2125. (2) N Engl J Med. 2015;373(16):1531-40. (3) JAMA. 2016;316(20):2092-2093.

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Il répond à vos questions sur le médicament et son bon usage (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

Si vous désirez **recevoir régulièrement et gratuitement**
les Brèves en Pharmacovigilance,
écrivez-nous en précisant vos coordonnées ou
envoyez-nous un e-mail (pharmacovigilance@chru-lille.fr)

Question : Metformine et injection de produits de contraste iodés... petit rappel.

Nous avons été sollicités par un pharmacien d'officine étonné du maintien d'un traitement par metformine chez l'un de ses patients avant et après avoir bénéficié d'un scanner avec injection de produit de contraste iodé (PCI). Son étonnement était justifié, les PCI administrés par voie intraveineuse pouvant être à l'origine d'une insuffisance rénale, elle-même pouvant potentialiser le risque d'acidose lactique par accumulation de la metformine. Pour rappel, selon certains auteurs, les acidoses lactiques sous metformine seraient dans 9 % des cas secondaires à une néphropathie due à la prise d'un PCI (1) et l'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire DFG <45mL/min) est une contre-indication à la prescription de metformine.

Dans les faits, les recommandations diffèrent selon la fonction rénale du patient : chez les patients ayant un DFG > 60 mL/min, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen pour n'être réintroduite qu'après un délai d'au moins 48 heures ; chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (DFG compris entre 45 et 60 mL/min), la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration de PCI pour n'être réintroduite qu'après un délai d'au moins 48 heures. La réintroduction de metformine doit se faire seulement après s'être assuré que la fonction rénale s'est stabilisée.

(1) *Pharmacol Res* 1994;30:187-228.

Semaine sécurité Patient

Dans le cadre du Programme national pour la sécurité des patients lancé en 2013 par Marisol Touraine, la sixième édition de la Semaine de la Sécurité des Patients a eu lieu du 21 au 25 novembre 2016. Cette semaine, à laquelle nous participons chaque année en collaboration avec le service de Gériatrie, a pour objectif de promouvoir le dialogue entre les professionnels de santé et les patients sur des thématiques liées à la sécurité des soins. Cette année, nous avons investi les locaux de la plateforme de simulation Présage de la faculté de médecine de l'Université Lille II, et proposé plusieurs « chambres des erreurs » aux scénarios adaptés aux participants. En une semaine, six cents personnes (300 personnels de santé et 300 étudiants en 6ème année de médecine) se sont prêtées avec un franc succès au jeu de la recherche des erreurs et ont reconnu à cette activité de formation un intérêt pédagogique (apprentissage ou réapprentissage) certain.

Sachez que nous sommes à votre disposition si vous souhaitez proposer cet outil pédagogique à vos équipes ou dans vos hôpitaux. N'hésitez pas à nous solliciter !

A suivre

Récemment, une équipe écossaise a rapporté, du fait de leur ressemblance, un cas de confusion entre un collyre et une recharge d'e-cigarette (1). Une femme, traitée par un collyre de chloramphénicol pour une conjonctivite bactérienne, conservait ses collyres à côté de ses recharges d'e-cigarette. Elle s'est ainsi instillé les gouttes de recharge d'e-cigarette dans les yeux, ce qui a provoqué une douleur, une rougeur oculaire et une vision floue. L'évolution a heureusement été favorable.

Pour rappel, ces recharges contiennent du propylène glycol et du glycérol, parfois de la nicotine et des arômes.

Les erreurs de confusion sont fréquentes pour ces formes pharmaceutiques (comme pour les patches) et font l'objet régulièrement de rappels sur l'importance de bien lire les étiquettes avant d'administrer (2) !

(1) *JAMA Ophthalmol.* 2016 Dec 1;134(12):1443.

(2) ANSM. *Risque de confusion entre dosettes (unidoses) – Attention aux erreurs - Point d'information.* 24/11/2014



Question : Alerte automatique d'interaction médicamenteuse avec le sorbitol

En 2016, nous avons été contactés trois fois par des pharmaciens hospitaliers s'interrogeant sur la conduite à tenir face à des interactions médicamenteuses générées automatiquement par leur logiciel d'analyse de prescription. Celles-ci concernaient toutes un risque de survenue de nécrose intestinale avec des résines échangeuses de cations associées à divers médicaments comme le sorbitol, le Calcidose® et la simvastatine. Si l'association du sorbitol en tant que laxatif (Microlax®, Sorbitol Delalande® ou Sorbitol Richard®, voie orale ou voie rectale) avec les résines sulfo-calciques (telles que le Resikali®) est effectivement contre-indiquée (thésaurus ANSM, juillet 2016) et déconseillée avec les résines sulfo-sodiques (telles que le Kayexalate®) en raison d'un risque majoré de nécroses intestinales parfois fatales (1), ces recommandations concernent, a priori, les formulations dans lesquelles le sorbitol est utilisé comme principe actif (traitement de la constipation), et non comme excipient.

Sans surprise, le sorbitol est un excipient commun utilisé dans la simvastatine et le Calcidose® ce qui explique la survenue de ces alertes automatiques ! Le sorbitol étant présent en quantité infime (<1 % selon le laboratoire interrogé pour les comprimés de simvastatine Almus®), un risque d'interaction apparaît peu probable en cas d'association avec des résines échangeuses de cations. Il est à noter que ces alertes ne sont pas générées par tous les logiciels.

Cet exemple illustre à la fois les avantages (messages d'alerte) et les limites (pertinence du message) des logiciels de prescriptions et l'intérêt de rechercher (ou faire rechercher par le CRPV qui est là aussi pour cela !) le rationnel pharmacologique avant de prendre des mesures inappropriées.

(1) <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>

A suivre - Création d'un réseau de pharmaciens-vigilants en région Hauts-De-France

Dans le cadre de ses missions, l'Union Régionale de Professionnels de Santé (URPS) pharmaciens Hauts-De-France a pris l'initiative de créer un réseau régional de « pharmaciens-vigilants ».

Il s'agit d'un réseau qui s'adresse à tous les pharmaciens d'officine, quelle que soit la typologie et la taille de l'officine. L'inscription, basée sur le volontariat, est possible via leur site internet : www.urps-pharmaciens-hdf.fr.

Les objectifs de ce réseau sont notamment :

- de faciliter les échanges et la coordination entre les professionnels de santé,
- d'apporter des outils adaptés pour identifier ou déclarer un événement indésirable en lien avec les différentes vigilances,
- de participer à des enquêtes.

Le CRPV de Lille (et celui d'Amiens pour la grande région Hauts de France) est partenaire de ce projet qui nous semble important et permet de favoriser les échanges interprofessionnels dans l'objectif de mieux prendre en charge les patients. Une première enquête a d'ailleurs été proposée pour cette fin d'année 2016, concernant la délivrance sans ordonnance des antalgiques et le conseil associé à cette délivrance.

Bien évidemment, ce projet n'interfère pas avec notre engagement et notre collaboration quotidiens auprès des pharmaciens d'officine et l'ensemble des professionnels de santé.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

N'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

ou par e-mail ✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

Vos observations : exposition *in utero* aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et allongement de l'espace QT du bébé

Nos confrères du CRPV de Montpellier ont récemment rapporté 2 cas d'allongement de l'espace QTc (QT corrigé) chez des bébés exposés in utero à des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Le 1^{er} cas concerne un petit garçon né à 36 semaines d'aménorrhée (SA) dont la maman avait pris 10 mg par jour d'escitalopram (SEROPLEX®) pendant la totalité de sa grossesse. Un ECG pratiqué à 4 heures de vie, en raison de troubles du rythme révélait un espace QTc long à 470 ms (valeurs normales < 460ms). Cet allongement de l'espace QTc n'était pas retrouvé au bilan cardiologique suivant. L'autre cas concerne une petite fille née à 40 SA dont la maman avait été traitée par 50 mg par jour de sertraline (ZOLOFT®) pendant toute la grossesse. Un ECG pratiqué à J1 rapportait un espace QTc à 498 ms, un nouvel examen 4 jours plus tard (J4) retrouvait un QTc à 317 ms. Pour ces 2 bébés, aucune autre étiologie n'était retrouvée en dehors d'une éventuelle responsabilité du traitement maternel par IRS.

Les IRS peuvent altérer la repolarisation cardiaque et être à l'origine d'allongement de l'intervalle QT mais seuls le citalopram et l'escitalopram bénéficient de contre indications officielles en raison d'un risque clinique connu et avéré. Pour les autres molécules, il s'agit d'un risque conditionnel qui peut être favorisé comme pour tous les médicaments qui allongent le QT en présence d'autres facteurs de risque telles qu'une bradycardie, une kaliémie sérique faible ou l'administration concomitante d'un autre médicament pouvant modifier l'espace QT (1).

Ces 2 cas sont les seuls cas d'allongement de l'espace QTc rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en rapport avec une imprégnation in utero du bébé par le traitement maternel. La littérature rapporte cependant quelques cas d'allongement de l'espace QTc chez des bébés de mamans traitées par des IRS pendant leur grossesse. Ainsi, une étude qui a comparé 52 bébés exposés in utero (dans la période de l'antépartum) à un IRS (paroxétine, fluoxétine et citalopram principalement) à 52 bébés de mamans non traitées a révélé que l'espace QTc était significativement plus long chez les bébés exposés. Cinq bébés soit 10 % (3 sous paroxétine, 2 sous fluoxétine) des bébés, présentaient même un QTc pathologique (462 ms-543ms) alors que dans le groupe non traité, aucun cas de QTc pathologique n'était retrouvé. Le suivi de ces 5 enfants montrait une normalisation dans les 48 heures pour 3 d'entre eux et pour les 2 autres dans l'année sans autre précision. Aucun autre facteur d'explication n'était retrouvé chez ces enfants. Une des hypothèses évoquées par les auteurs était une moindre activité des cytochromes CYP2D6 et CYP2C9 impliqués dans la métabolisation de ces molécules chez les nouveau-nés ainsi qu'une moindre fixation protéique amenant à des taux circulants d'IRS élevés potentiellement à l'origine des effets indésirables cardiaques.

Même si de tels cas semblent rares, leur possible survenue doit être connue des équipes obstétricales et pédiatriques assurant le suivi des bébés exposés in utero à ces traitements.

Par ailleurs, ces cas sont l'occasion de rappeler que les médicaments administrés à la maman pendant leur grossesse peuvent exercer leur action pharmacologique, qu'elle soit bénéfique ou délétère, chez le bébé et qu'une surveillance accrue du bébé doit toujours être envisagée dans les jours qui suivent la naissance lors de traitements chroniques maternels.

(1) *Ann Pharmacother.* 2013 Oct;47(10):1330-41.

(2) *Pediatrics.* 2008 Sep;122(3): 710-15

Nous vous rappelons que le CRPV s'est doté d'un site internet :

<http://www.pharmacovigilance-npdc.fr>

Vous y trouverez, entre autres, un accès direct pour la déclaration en ligne de vos effets indésirables ou pour nous poser vos questions concernant les médicaments.

Ce site est destiné à favoriser et simplifier votre travail de pharmacovigilant :

n'hésitez pas à vous en servir !