

## SOMMAIRE

### Editorial

Et si en France, on apprenait à déprescrire? 1

### Vos questions

Existe-t-il une interaction  
médicamenteuse entre les  
antidépresseurs et les  
anticoagulants oraux ? 2

### A suivre

A propos de l'héparinothérapie  
systématique par HBPM lors de  
l'initiation d'un traitement par  
AVK. 2

### Littérature

- Toxicité cardiaque de la  
dompéridone chez la mère  
allaitante 3
- Six ans sans pholcodine 4

Bilan de l'année 2016 du CRPV de  
Lille 3

### Vos observations

Troubles du comportement, du  
mouvement et déclin cognitif  
associés à la prise de valproate de  
sodium 5

### Rappel important

IEC, sartans et Grossesse 5

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : M. Auffret, J. Béné,  
R. Bordet, J. Dekemp, L. Gaboriau, S.  
Gautier, E. Musy, E. Matusik, J.  
Pamart



# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 55, Janvier – Mars 2017

## EDITORIAL : Et si en France, on apprenait à déprescrire ?

Au Canada, l'année 2016 a été marquée par le lancement du Réseau pour la déprescription, réseau regroupant des professionnels de santé, des institutionnels, des chercheurs académiques et des défenseurs des patients. Les objectifs du Réseau sont, entre autres, de réduire de 50 % l'utilisation des médicaments inappropriés chez les sujets âgés d'ici 2020. En effet, si la prise de médicaments peut être nécessaire pour la santé, elle peut aussi devenir inutile ou délétère au cours du temps, justifiant une évaluation des bénéfices et des risques régulière pouvant conduire à la déprescription !

Ainsi, le Réseau a débuté ses actions en ciblant trois classes de médicaments à savoir déprescrire : les benzodiazépines (BZD), les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les sulfamides hypoglycémiant (SH) à longue durée d'action en raison de :


- leur surconsommation ;
- leurs effets délétères (risques de chutes, de fractures et de troubles cognitifs pour les BZD ; risque infectieux notamment diarrhées à *Clostridium difficile* et pneumonie acquise, diminution des taux sanguins de magnésium et de vitamine B12, survenue de fractures, d'insuffisance rénale aiguë et chronique pour les IPP (cf brèves n°52), hypoglycémies avec risque de chutes et hospitalisations pour les SH) ;
- l'existence d'alternatives, pharmacologiques ou non.

La déprescription est une démarche difficile pour les prescripteurs et les patients et le Réseau a donc mis en place différents outils pour les aider. Ainsi, des algorithmes de déprescription faciles à utiliser ont été créés pour aider les professionnels de santé à arrêter ou réduire, de manière prudente, les médicaments de ces trois classes thérapeutiques ciblées. De même, d'autres outils visant à aider les patients à mieux comprendre les médicaments et l'importance du concept de déprescription vont être mis en place et permettront en plus un dialogue avec les prescripteurs.


Concernés par le bon usage du médicament, nous trouvons ce projet canadien (que vous pouvez visualiser dans son intégralité à l'adresse <http://deprescribing.org/>) très intéressant et sommes convaincus que dans l'hexagone, nous, professionnels de santé, devons également faire l'effort de penser, pour le bien de nos patients, prescription autant que déprescription !!!!

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

 : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

 @crpv\_lille

## QUESTION

**Existe-t-il une interaction médicamenteuse entre les antidépresseurs et les anticoagulants oraux ?**

Le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) (mis à jour en septembre 2016) retient une interaction entre les anticoagulants oraux (anticoagulants oraux directs et antivitaminiques K (AVK)) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), les inhibiteurs mixtes adrénergiques et sérotoninergiques (duloxétine, milnacipran, venlafaxine), les antidépresseurs imipraminiques (amitriptyline, clomipramine, imipramine) et un antidépresseur classé comme « autre antidépresseur » la vortioxétine.

Le mécanisme mis en cause est une addition du risque hémorragique. En effet, les antidépresseurs mentionnés ci-dessus perturbent l'agrégation plaquettaire et peuvent ainsi favoriser le risque hémorragique en raison d'une déplétion en sérotonine au niveau des plaquettes. Des saignements notamment digestifs ont d'ailleurs été décrits avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine seuls.

Cette interaction n'implique pas, en cas d'association, un arrêt du traitement ou sa substitution mais une précaution d'emploi qui précise la nécessité d'une surveillance clinique avec évaluation du risque hémorragique (INR pour les AVK, échelle HASBLED par exemple pour les AOD) et une éventuelle adaptation de la posologie de ces anticoagulants oraux.

## A SUIVRE ....

**A propos de l'héparinothérapie systématique par HBPM lors de l'initiation d'un traitement par AVK.**

L'ANSM a fait un point d'information le 9 janvier dernier sur l'héparinothérapie systématique par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) lors de l'initiation d'un traitement par antivitaminiques K (AVK) (le temps d'équilibrer le traitement par AVK) (1). Une enquête de pharmaco-épidémiologie sur 90826 patients issus de la base de données de l'assurance maladie (SNiIRAM) et ayant initié une anticoagulation orale par AVK entre janvier 2010 et novembre 2014 pour une fibrillation atriale non valvulaire en ville, montrait que, parmi les 30 % des patients recevant une double anticoagulation le temps que les AVK agissent pleinement (5 demi-vies soit quelques jours !), le risque de saignement était plus élevé de 60% (0,47% *versus* 0,30% dans le groupe « AVK monothérapie ») au cours du 1<sup>er</sup> mois suivant l'initiation du traitement anticoagulant. Le risque thromboembolique entre les deux groupes était par ailleurs strictement identique. Cette pratique de la double anticoagulation, qui se comprend au plan pharmacologique, se révèle en fait surtout en pratique, augmenter de façon significative le risque hémorragique sans bénéfice sur le risque thromboembolique. Elle ne doit donc être réservée qu'aux patients à haut risque thrombotique requérant une anticoagulation efficace sans délai.

(1) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-hemorragique-et-thromboembolique-associes-a-la-double-anticoagulation-par-AVK-et-heparinothérapie-HBPM-lors-de-l-initiation-de-l-AVK-dans-la-fibrillation-auriculaire-sans-complication-les-resultats-d-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information>

**Nous vous informons 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 !**

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

Il répond à vos questions sur le médicament (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.

## LITTÉRATURE : Toxicité cardiaque de la dompéridone chez la mère allaitante (avec l'aimable autorisation du CRPV de Tours)

La dompéridone étant un antagoniste dopaminergique, un de ses effets indésirables, l'augmentation de la prolactinémie, est utilisée par certains pour stimuler la lactation dans le postpartum. Etant commercialisée comme un antiémétique, son profil de tolérance est meilleur que celui des neuroleptiques utilisés en psychiatrie, ce qui est rassurant dans cette utilisation hors AMM. Cependant, les effets arythmogènes (allongement du QT) de la dompéridone ont récemment été démontrés par 3 études chez l'adulte en particulier chez le sujet âgé. A ce jour, aucune donnée n'était disponible sur sa tolérance cardiaque chez la femme jeune indemne de pathologie cardiaque pour laquelle ce risque devrait être moindre. Cette étude a analysé la survenue de décès ou d'hospitalisation pour trouble du rythme ventriculaire dans une cohorte de femmes ayant accouché et pour lesquelles il existait au moins une prescription de dompéridone dans les 6 mois suivant l'accouchement (1). L'analyse a pris en compte l'âge, les antécédents cardiaques de la femme, les autres médicaments prescrits (en particulier les inhibiteurs enzymatiques qui majorent l'exposition à la dompéridone). Parmi les 45 518 femmes ayant eu une prescription de dompéridone (14 % des 225 532 femmes incluses), 6 (soit 1,3/10 000) ont été hospitalisées pour trouble du rythme ventriculaire contre 12 (soit 0,55/10 000) chez les femmes n'ayant pas pris de dompéridone soit une incidence plus que doublée (HR ajusté à 2.25). Ce risque était bien plus élevé chez les femmes ayant un antécédent de trouble du rythme ventriculaire (87 vs 0,16 /100 000 femmes soit HR ajusté à 499). En revanche, cet effet est minoré lorsque l'on ajuste sur le poids de la femme. Les auteurs n'osent pas conclure que la dompéridone augmente le risque de trouble du rythme ventriculaire chez la femme allaitante, l'intervalle de confiance étant non significatif. Cependant, il s'agit très probablement d'un manque de puissance dû à la rareté de cet effet indésirable chez la femme jeune. Dans l'attente d'autres données, la prescription de dompéridone pour stimuler la lactation doit rester très prudente, ce d'autant qu'il s'agit d'une prescription hors AMM. Son rapport bénéfice/risque doit être très soigneusement pesé au cas par cas et il est clair que la dompéridone ne doit pas être prescrite aux femmes ayant une pathologie cardiaque, en particulier rythmique.

(1) *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016;25:1210-1214

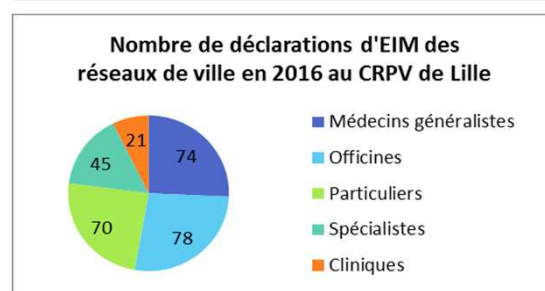
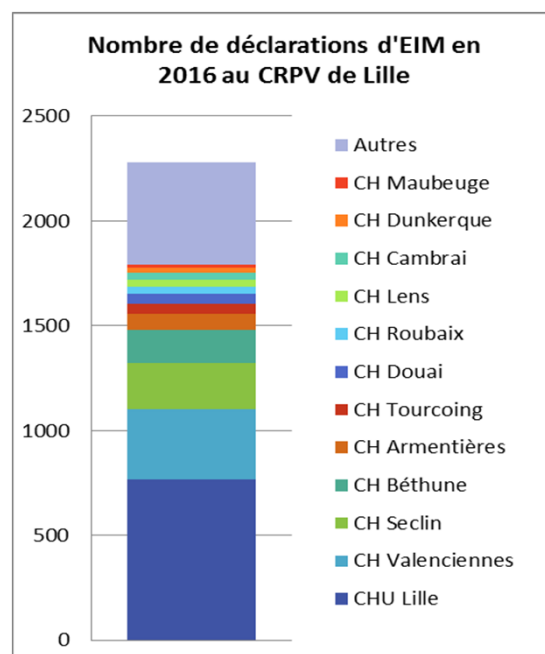
## Bilan de l'année 2016 au CRPV de Lille

Toute l'équipe du CRPV vous remercie d'avoir contribué à la **notification de 2281 effets indésirables** en 2016 (+15%), dont 1450 graves.

La majorité des observations provient des établissements hospitaliers de la région soit un tiers provenant du CHU de Lille et près de la moitié des hôpitaux périphériques, avec en tête les centres hospitaliers de Valenciennes, Seclin et Béthune.

Les réseaux de ville ont été directement à l'initiative de 288 déclarations d'effets indésirables, un chiffre stable par rapport aux années précédentes. A noter que la fin de l'année 2016 a été marquée par la création du *Réseau de Pharmaciens-Vigilants* via l'URPS pharmacien de notre région, déjà à l'origine d'une sensibilisation et de travaux en pharmacovigilance.

Le nombre de demandes de renseignements (aide au diagnostic d'EIM, gestion de l'EIM identifié, interactions médicamenteuses, prescriptions à des populations particulières : sujets âgées, enfants, grossesse...) a également augmenté avec **1702 questions reçues en 2016**, soit une augmentation de 26 %. Une centaine concernait la femme enceinte ou allaitante (74 pour une exposition médicamenteuse in utero et 25 au cours de l'allaitement).



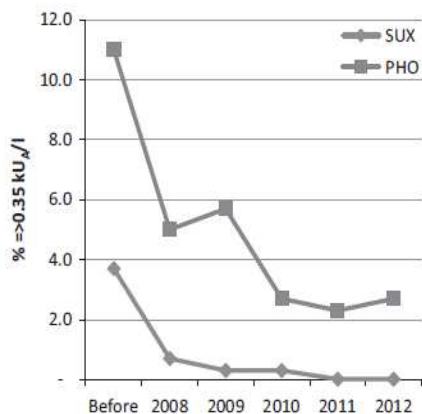
## LITTÉRATURE

### Six ans sans pholcodine : des Norvégiens moins « IgE-sensibilisés » et une meilleure tolérance aux curares !

La publication récente des résultats d'une étude norvégienne est l'occasion de repenser la question d'un lien éventuel entre pholcodine et sensibilisation aux curares (1).

*Pour rappel, les réactions anaphylactiques au cours des anesthésies générales sont rares mais souvent sévères et non prévisibles. Leur incidence est estimée à 1/5200 anesthésies en cas d'utilisation des curares, principale famille thérapeutique impliquée dans ce type d'évènements indésirables. En cas de sensibilisation préalable avec présence d'IgE anti-suxaméthonium, cette incidence est 20 fois plus importante. En effet, l'ion ammonium substitué est un épitope fortement inducteur de la production d'IgE. La plupart des patients développant une réaction anaphylactique aux curares n'ayant jamais subi d'anesthésie générale auparavant, il a été supposé que la sensibilisation préalable s'effectuait par un autre mode d'exposition. La pholcodine, un antitussif possédant un ion ammonium quaternaire, a été supposée comme pouvant être impliquée. Cette hypothèse semblait notamment probable devant la différence d'incidence des réactions anaphylactiques peranesthésiques entre les pays consommateurs et non-consommateurs de pholcodine. Une revue de la littérature avait alors été effectuée par l'European Medicines Agency à partir des données des études cliniques et pré-cliniques, des études post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), épidémiologiques et des articles de la littérature. Au terme de ses résultats parus en 2011, il avait été conclu à un niveau de preuves insuffisant et le rapport bénéfice/risque de la pholcodine restait en faveur de son maintien sur le marché (2). La réalisation d'études complémentaires était néanmoins recommandée.*

Les Norvégiens avaient fait le choix, dès mars 2007, de ne pas renouveler l'AMM des médicaments contenant de la pholcodine dans leur pays. L'étude réalisée pendant 9 ans, de 2005 à 2013, a confirmé la diminution du nombre total de réactions anaphylactiques lors des anesthésies générales qui avait déjà été objectivée trois ans après l'arrêt de la pholcodine en Norvège. En termes de nombre (de 18/100 000 à 12/100 000) et de sévérité (de 2 % de décès et 49 % de grade 3 et 4 pendant la période d'utilisation de la pholcodine à respectivement 0 % et 34 % six ans après son arrêt), la diminution des réactions anaphylactiques est manifeste, assortie d'une diminution de la sensibilisation aux IgE (figure ci-dessous).



**Figure 2** Prevalences (%) of IgE sensitization to pholcodine (PHO) and suxamethonium (SUX) in sera from patients suspected to be allergic measured when PHO was on the market (before) and yearly up to 5 years after its withdrawal in 2007. Prevalence (%) on the vertical axis were estimated from 300 consecutive, anonymized sera sampled each year from the 1st of April onward from sera submitted for routine allergy diagnostics.

Même si les données de l'étude norvégienne doivent être confirmées par d'autres études, ces résultats justifient pleinement les interrogations concernant un possible lien entre pholcodine et réactions anaphylactiques aux curares.

Ainsi, en France, une étude nationale coordonnée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy est actuellement en cours. Cette étude de type cas-témoin, intitulée ALPHO pour AnaphyLaxie aux curares et exposition à la PHOLcodine, a pour objectif de rechercher une association entre l'exposition à la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique peranesthésique liée à un curare. Il est prévu d'inclure 780 patients, n'hésitez plus à rapporter vos cas!



(1) [Allergy](https://doi.org/10.1111/all.13081). 2016 Nov 9. doi: 10.1111/all.13081. [Epub ahead of print]

(2) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Pholcodine\\_31/WC500117795.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pholcodine_31/WC500117795.pdf)

## VOS OBSERVATIONS

### Troubles du comportement, du mouvement et déclin cognitif associés à la prise de valproate de sodium et ses dérivés.

*Un homme de 70 ans a été hospitalisé en raison d'une ataxie cérébelleuse rapidement évolutive associée à des myoclonies et à un déclin cognitif. A son entrée, la station debout s'avérait impossible du fait d'une rétropulsion majeure et permanente. Puis, secondairement, sont apparus des myoclonies permanentes et très angoissantes ainsi que des troubles vasomoteurs et des hallucinations visuelles pluriquotidiennes. En parallèle, le patient présentait une rigidité majeure des 4 membres et une détérioration cognitive (mini mental state à 21/30). Depuis 2 mois, ce patient rapportait une réduction progressive de sa capacité de conduite automobile et en 2015, un bilan neuropsychologique objectivait des troubles mnésiques très discrets et des troubles dysexécutifs modérés. Les examens complémentaires (EEG, IRM, TEP cérébrale) ont rapporté une atrophie cortico-sous-corticale importante à l'IRM cérébrale associée à quelques hypersignaux ponctiformes de substance blanche d'allure vasculaire, un hypométabolisme diffus bilatéral asymétrique à prédominance du cortex associatif. Il n'était pas retrouvé d'argument en faveur d'une maladie de Creutzfeldt Jakob ni d'une néoplasie solide évolutive. Ce patient prenait au long cours différents traitements dont notamment depuis quelques années, 500 mg par jour de divalproate de sodium (Depakote®) en raison d'un trouble bipolaire évoluant depuis 1969. Devant le bilan étiologique négatif de cette ataxie cérébelleuse, la responsabilité du Depakote® était évoquée. Ce traitement a alors été arrêté et une amélioration de la symptomatologie neurologique a été observée.*

Les troubles du mouvement et de la cognition sont des tableaux bien décrits dans la littérature et au niveau des bases nationales et internationales de pharmacovigilance avec le valproate de sodium et ses dérivés. Ils peuvent s'accompagner d'une « pseudo » atrophie cérébrale, le plus souvent cortico-sous corticale, qui peut amener à tort à des diagnostics de démence ou de parkinsonisme. Quelques études spécifiques sur l'impact direct du valproate de sodium sur le volume cérébral (1-3) démontrent un effet neurotoxique net de celui-ci. Les délais de survenue de ces effets indésirables neurologiques sont variables, parfois rapidement après la mise sous traitement mais le plus souvent de façon insidieuse, progressive, après plusieurs années de traitement, ce qui accroît encore la difficulté du diagnostic de iatrogénie.

La symptomatologie clinique régresse à l'arrêt du traitement, de façon spectaculaire parfois et de façon curieuse, l'atrophie cérébrale régresse également, le plus souvent en quelques mois avec l'arrêt du traitement. Les mécanismes par lesquels le valproate de sodium pourrait induire ces troubles neurocomportementaux et cette atrophie sont peu compris mais plusieurs hypothèses sont évoquées : altération des fonctions pituitaires comme celles que l'on peut observer avec les cortico-stéroïdes, perte de l'eau cérébrale liée à des modifications osmotiques de part et d'autre de la barrière encéphalique, diminution du flux sanguin cérébral par un vasospasme diffus ou un œdème cérébral diffus réversible, toxicité mitochondriale (4).

Il est donc important à notre avis, devant un tableau comme celui de notre patient et malgré une atrophie cérébrale qui peut faire évoquer un processus physiopathologique autre, de ne pas écarter un risque iatrogène en cas de traitement par valproate de sodium et ses dérivés!

(1) *Neurology* 1996;47:626–35;

(2) *Neuropsychopharmacol.* 2010;35(SUPPL.1):S318- S319;

(3) *Neurology* 2013 ;80:1895-1900;

(4) *Can J Neurol Sci.*1987;14(3):294-6.

### Rappel important : IEC, sartans et Grossesse

Et de 4 malheureusement... C'est le nombre de grossesses exposées à un médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion ou à un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (un sartan) au-delà du premier trimestre de grossesse qui ont été déclarées en un an à notre CRPV, alors qu'il s'agit d'une contre-indication formelle et que les conséquences pour le fœtus sont bien réelles (deux décès, un enfant né avec des séquelles rénales et une grossesse en cours à suivre attentivement).

**Prescripteurs et pharmaciens, soyons attentifs à cette contre-indication absolue pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse !!!!**

Ces molécules sont en effet fœtotoxiques, responsables d'une toxicité rénale fœtale qui se traduit par un oligo-amnios ou un anamnios chez le fœtus et par de possibles conséquences rénales chez le nouveau-né.