



SOMMAIRE

Editorial	1
De nouveaux outils pour la pharmacovigilance	
Vos observations	2
Prise d'AINS et grossesse	
A suivre	3
Erreurs rapportées avec le Rétinol	
Compte rendu enquête du réseau régional des Pharmaciens vigilants	3
Vos questions	4
Modalités d'arrêt des antidépresseurs	

Ont participé à la réalisation de ce numéro : M. Auffret, J. Béné, R. Bordet, M. De Graaf, J. Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, M. Naveau, C. Niot, J. Pamart



Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 56, Avril – Juillet 2017

EDITORIAL : de nouveaux outils pour la pharmacovigilance !

Les nouvelles technologies ont, ces dernières années, révolutionné les modes de communication par l'intermédiaire, entre autres, du développement des réseaux sociaux (Facebook®, Twitter®, forums de patients ...). L'effervescence à propos de certains effets indésirables non décrits dans la notice du MIRENA® (dispositif contraceptif intrautérin au lévonorgestrel) a été l'occasion de prendre conscience de l'impact de ces réseaux dans notre métier. Ainsi, le groupe Facebook® «victimes du stérilet hormonal MIRENA®» a incité les femmes à déclarer les effets indésirables qu'elles pensaient être en rapport avec le stérilet auprès de leur Centre Régional de Pharmacovigilance par l'intermédiaire du « portail des vigilances ». Ces déclarations font écho à celles rapportées dans d'autres pays européens, et constituent actuellement un signal à l'étude (1).

Il est clair qu'au premier abord, la question de la pertinence des effets indésirables rapportés par les réseaux sociaux s'est posée mais plusieurs études françaises ou internationales (2, 3) ont montré que, s'ils sont différents de ceux enregistrés habituellement dans les bases de pharmacovigilance, ces effets n'en sont pas moins pertinents et complémentaires. Ils sont, en général, moins graves mais ont toute leur importance car ils altèrent la qualité de vie du patient et méritent donc, à ce titre, d'être pris en compte.

De plus, l'analyse des données émanant d'internet en général, rend possible, avec un travail de standardisation du vocabulaire, de croisement des différentes sources de données, un repérage précis des posts informatifs l'extraction de renseignements qui peuvent conduire à générer rapidement des alertes à étudier plus précisément ensuite (4).

Dans un monde où l'information est désormais multiple et passe pour beaucoup par internet, on comprend tout l'intérêt d'intégrer ces nouvelles technologies de communication et d'échange, dans nos outils en tant que source de données potentielles, qui peuvent contribuer pleinement à améliorer la connaissance sur les médicaments. (suite p2)

**La 7ème journée de pharmacovigilance et d'addictovigilance
aura lieu**

le jeudi 12 octobre 2017

sur le thème de l'infectiologie.

**Vous trouverez ci-joint le programme et un bulletin
d'inscription**

Suite de l'EDITO

Rappel : le portail des vigilances est accessible aux particuliers et aux professionnels de santé et constitue un outil simplifié et facile à utiliser. <http://www.signalement-sante.gouv.fr/>

Les professionnels de santé qui ont l'habitude de nous faire leurs déclarations par téléphone, mail ou courrier peuvent bien évidemment continuer à procéder selon leur habitude. En effet, les renseignements collectés ainsi peuvent être plus précis et plus complets.

(1) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Information-sur-le-dispositif-intra-uterin-Mirena-Point-d-information>

(2) *Drug Saf.* 2016 May;39(5):443-54

(3) *Therapie.* 2016 Apr;71(2):235-9

(4) *Drug Saf.* 2017 Apr;40(4):317-331.

Vos observations : prise d'AINS unique pendant la grossesse : des conséquences pour le fœtus

Une femme de 39 ans, enceinte de 8 mois, s'est présentée aux urgences après avoir pris par erreur un comprimé d'ibuprofène 400 mg. L'échographie réalisée dans les heures suivantes a révélé une tachycardie fœtale ainsi que la fermeture prématurée du canal artériel, conduisant à la réalisation d'une césarienne en urgence qui a permis l'absence de conséquence pour le bébé.

On connaît bien le risque d'atteintes fœtales suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au cours de la grossesse, en relation avec l'inhibition des cyclooxygénases responsables de la synthèse des prostaglandines impliquées dans le maintien de l'ouverture du canal artériel et de la perfusion rénale (1). La prise d'AINS à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) est d'ailleurs formellement contre-indiquée dans les monographies, française et internationales, et cela, pour toutes les voies d'administration. De même, jusqu'au 5^{ème} mois de grossesse les AINS ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont indispensables, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

En revanche, le fait que ce risque puisse s'exprimer pour une prise unique d'AINS, particulièrement sur le canal artériel en fin de grossesse, est moins connu.

In utero, le canal artériel est crucial pour le maintien de la circulation fœtale. La constriction anténatale de celui-ci expose au risque d'hypertension artérielle pulmonaire et à ses complications cardiaques potentiellement fatales pour le bébé *in utero* ou le nouveau-né, si le traitement a été pris à proximité de l'accouchement (2,3,4). Physiologiquement, le canal artériel se ferme dans les premiers jours de vie du nouveau-né.

Au-delà de 27 SA, le risque de constriction prématurée du canal artériel fœtal sous AINS augmente avec l'âge gestationnel et serait majeur après 34 SA. Cet effet peut s'observer dès la 4^{ème} heure suivant une prise et ne dépend pas de la dose. Il est, en principe, réversible en 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement.

L'exposition de femmes enceintes aux AINS après la fin du 5^{ème} mois de grossesse est une réalité, le plus souvent par automédication, et traduit une méconnaissance du risque des AINS en général, et très certainement de celui lié à une prise unique. C'est pourquoi l'ANSM a récemment rappelé (en janvier 2017) dans un point d'information, la contre-indication absolue des AINS à partir de 24 SA.

Devant des observations comme celle présentée (la deuxième en un an), il est donc primordial de rappeler aux professionnels de santé comme aux patients que les AINS ne font décidément pas bon ménage avec la grossesse même pour une prise.

(1) *J Perinat Med* 2015 Mar; 43:657

(2) *Pediatr Cardiol* 2013 Aug; 34:1925-7

(3) *J Perinat Med* 1998; 26:231-4

(4) *Pan Afr Med* 2016 Dec; 21:1-3

Compte rendu de la première enquête du Réseau Régional des Pharmaciens Vigilants de l'URPS Pharmaciens Hauts-de-France

Comme nous vous en avons informés dans nos brèves n°54 (dans la rubrique « à suivre »), la première enquête effectuée auprès du Réseau Régional des Pharmaciens-Vigilants de la région Hauts-de-France qui concernait la délivrance sans ordonnance des antalgiques et le conseil associé à cette délivrance a eu lieu fin 2016. Le compte-rendu de cette enquête, à laquelle 82 officines sur les 185 inscrites au réseau ont participé (soit 44,3 %), a montré que :

- sur une journée, 10 % des patients en moyenne demandent un antalgique par voie orale ;
- 89 % des officines conseillent en première intention le paracétamol seul (8,5 % conseillent l'ibuprofène et 2,4 % d'autres associations à base de paracétamol), à une posologie de 3 ou 4 grammes par jour. Chez les sujets âgés, la posologie conseillée est, dans 68 % des cas, de 3 grammes par jour ;
- aucune ne conseille l'aspirine en 1^{ère} intention.

Les arguments pris en compte lors du choix du traitement antalgique à délivrer sont :

- les indications (un traitement par paracétamol est plutôt conseillé en cas de maux de tête, de fièvre, de douleurs dentaires, d'états grippaux, de douleurs musculaires et de courbatures, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étant plutôt réservés pour des règles douloureuses, des maux de gorge ou des douleurs articulaires);
- l'état physiopathologique du patient (présence d'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, antécédents de saignement, d'ulcères, grossesse, allaitement, âge du patient etc...);
- la prise concomitante d'un autre antalgique, les risques de surdosage et d'interactions médicamenteuses.

Ainsi, il apparaît de cette enquête déclarative que les conseils délivrés dans les officines à propos de la délivrance des antalgiques sont bien adaptés. Cette enquête a cependant soulevé quelques points qui pourraient être améliorés, particulièrement le fait que 47,6 % des pharmacies reconnaissent ne pas avoir mis en place de concertation entre les

différents membres de l'équipe pour l'uniformisation des conseils. Enfin, quelques pistes de réflexion se dégagent :

- la suggestion de demander la carte vitale de manière systématique afin de dépister plus facilement les interactions médicamenteuses ;
- la question d'un accès moins facile aux spécialités associant du paracétamol et de la codéine afin de limiter les abus ;
- la distribution à chaque délivrance d'une « carte de visite patient/antalgique » afin d'éveiller l'attention du patient sur le bon usage de l'antalgique délivré.

On peut préciser que des cartes d'information sur l'antalgique délivré sont en cours d'élaboration par le groupe de travail et qu'elles seront prochainement distribuées aux officines du réseau des Pharmaciens Vigilants.

A SUIVRE

Nous éveillons votre attention sur 2 erreurs identiques qui nous ont été récemment rapportées à propos de la prescription de capsules molles de rétinol (vitamine A synthétique) (A313®). Ces capsules, dosées à 50 000 UI, sont indiquées dans le traitement de la carence en vitamine A à raison de 1 à 2 capsules par prise, **tous les 10 jours**, jusqu'à reconstitution du stock hépatique normal, sans prolonger inutilement le traitement afin d'éviter une intoxication chronique.

Un médecin et un pharmacien de la région nous ont signalés les cas de 2 ordonnances qui stipulaient de prendre 1 capsule par jour **10 jours par mois**... soit une prise de 500 000 UI par mois, exposant les patients à un risque de surdosage. Une des deux ordonnances concernait une femme enceinte : à ce jour, il est considéré que la dose quotidienne de vitamine A à risque tératogène est probablement supérieure à 25 000 voire 50 000 UI par jour mais toute exposition à plus de 25 000 UI par jour d'une femme enceinte justifie la réalisation d'échographies soigneuses ciblant l'ensemble des organes....

En plus de la vigilance accrue lors de la prescription et de la délivrance d'A313® qu'imposent ces erreurs, on peut s'étonner que les capsules d'A313® soient vendues en boîte de 30 capsules, c'est-à-dire pour 5 mois de traitement voire 10 mois selon la posologie prescrite !!!

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

🐦 @crpv_lille

Vos questions : Modalités d'arrêt des antidépresseurs : intérêt de la substitution?

Le syndrome d'arrêt des antidépresseurs ou « antidepressant discontinuation syndrome » (ADS), anciennement nommé syndrome de sevrage, désigne l'ensemble des symptômes qui peuvent apparaître à la suite de l'arrêt brutal ou d'une réduction marquée de la posologie d'un traitement antidépresseur (inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase). Les symptômes (vertiges, troubles de l'équilibre, nausées, céphalées, irritabilité, insomnie voire hallucinations auditives ou visuelles) sont, en général, modérés et surviennent dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. La survenue d'un ADS ne concerne que les traitements dont la durée a été supérieure à 4 semaines et dépend principalement de la demi-vie de la molécule concernée (plus la demi-vie est courte comme notamment la paroxétine et la venlafaxine, plus le risque de développer un ADS est élevé) et de la vitesse de métabolisation par les cytochromes P450 des patients.

Bien qu'il n'existe pas de véritable consensus concernant les modalités d'arrêt de ce type de traitement, des experts ont néanmoins émis, à partir de revues de la littérature (1, 2), les recommandations suivantes :

- arrêter progressivement le traitement sur une période allant, selon les auteurs, de quelques semaines à quelques mois. Pour les patients traités par une molécule à demi-vie courte (paroxétine, venlafaxine), la réduction de posologie devra être encore plus progressive ;
- chez les patients qui présentent des symptômes sévères d'ADS, ne pas hésiter à réadministrer le traitement ou réaugmenter la posologie en cours pour ensuite la rediminuer mais de manière encore plus progressive.
- certains auteurs recommandent, avant d'envisager l'arrêt du traitement, de le changer pour une molécule à longue demi-vie (par exemple la fluoxétine) et ceci particulièrement en cas de traitement initial par une molécule à demi-vie courte.

Bien que ces recommandations soient probablement celles que beaucoup de praticiens pratiquent, il nous semblait important de refaire le point sur ce sujet en précisant plus particulièrement que le changement de traitement pour une molécule à demi-vie plus longue peut constituer une alternative intéressante pour gérer ces ADS.

(1) *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Dec;5(6):357-368;

(2) *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Apr;51(4):403-40

Nous vous informons que le CRPV s'est doté d'un site internet et d'un compte twitter

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



@crpv_lille

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 !

PROGRAMME

7^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 12 octobre 2017 « Pharmacovigilance et Infectiologie »

Amphithéâtre C de l'Institut Gernez Rieux – CHU Lille

8h45 - Accueil des participants

9h15 - Introduction (ARS, Pr Bordet, Directeur du CRPV et du CEIP)

9h30 - 11h00 : Pharmacovigilance

Actualités de pharmacovigilance en infectiologie (Dr Gautier)

Nouveaux antibiotiques : vraie innovation ou me too ? (Pr Faure)

11h00 – 11h15 : Pause

11h15 – 12h30 : Addictovigilance

Actualités (Dr Caous)

Drogues et infections (Dr Deheul)



13h45 – 15h : Pharmacovigilance

Antibiotiques : quels outils pour l'adaptation à des situations cliniques (obésité, enfants, grossesse...) ? (Dr Moreau)

Hypersensibilité aux antibiotiques : mythe ou réalité ? (Dr Prevotat)

15h – 15h15 : Pause

15h15 – 16h45 : Pharmacovigilance

Grippe et vaccination (Dr Salembier)

Cas cliniques (Dr Béné, Dr Gaboriau)

16h45 - 17h00 : Bilans des CRPV/CEIP – Tableau d'honneur 2017

Questions, réactions et conclusions. CRPV du Nord-Pas de Calais



**INSCRIPTION à la 7^{ème} JOURNEE REGIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE
12 octobre 2017 à Lille
(Amphithéâtre C de l'Institut Gernez Rieux, CHU Lille)
Thème : Pharmacovigilance et Infectiologie**

Nom :
Prénom :
Profession :

Adresse :

Téléphone :
Mail :

Pas de frais d'inscription

- Souhaite participer à la journée du 12 octobre 2017
- Mangera au self de l'Institut Gernez Rieux

Fait à _____ , le _____

Signature

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :
03.20.44.56.87
avant le 30 septembre 2017
Ou de l'envoyer par mail à l'adresse suivante :
pharmacovigilance@chru-lille.fr**