



Une année de pharmacovigilance

d' octobre 2018 à octobre 2019

L'équipe du CRPV d'Amiens

Pour un meilleur usage du paracétamol

Le principe actif médicamenteux le plus vendu en France

**consommation en hausse: +53% au cours des 10 dernières années
seul ou en association (tramadol, caféïne, codéïne...)**

à prescription facultative

risques+++ par mésusage et 1^{ière} cause de transplantation hépatique

Mesures régulièrement prises depuis les années 80 (dont doses limitées à 8g / boîte)

Recommandations de bon usage « la dose la plus faible possible, le moins longtemps possibles... »

Communications sur les doses à ne pas dépasser (adulte et enfant de plus de 50kg 3g/j , 4 si sur prescription, 1g max / prise) rappel sur les patients chez qui des doses plus faibles s'imposent <50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, éthylisme chronique...)

17^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance

Pour un meilleur usage du paracétamol

Consultation publique lancée par l'ANSM en août 2018 pour chercher à limiter le mésusage

Près de 2300 personnes ont participé (dont 75% de particuliers, 22% de professionnels de santé, 1% de représentants des associations de patients, 1% de représentants de l'industrie pharmaceutique)

mentions à faire figurer sur la face avant de la boîte

sur la face avant SURDOSAGE=DANGER Dépasser la dose peut détruire le foie

+ sur la face arrière dose maximale /prise et /jour, délai entre 2 prises, exclusion d'un autre médicament contenant du paracétamol...

Pour un meilleur usage du paracétamol

Pas de précautions particulières de conservation

ADRESSE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

Dénomination Paracétamol 1 000 mg

Voie orale Douleurs et/ou fièvre

SURDOSAGE = DANGER

Un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible

8 comprimés Adulte et enfant plus 50 kg

Dénomination Paracétamol 1 000 mg

Voie orale

Mode d'administration : avaler avec une boisson.

Indications : douleurs et/ou fièvre (maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses...)

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 50 kg (soit à partir d'environ 15 ans) :
Prendre 1 seul comprimé à la fois
Respecter un délai de 6 heures entre 2 prises
Ne pas dépasser 3 grammes (soit 3 comprimés) par jour sans avis médical
Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol

Conseils :

Médicament autorisé n° CIP XXXXX XXX XXX X LotCDE00 EXP 31-DEC-2018

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

ADRESSE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

Dénomination Dolirhume Paracétamol+ Pseudoéphédrine 500 mg 30 mg

Voie orale Nez bouché, maux de tête, fièvre

SURDOSAGE = DANGER

Ce médicament contient un vasoconstricteur.
Ne pas associer à un autre vasoconstricteur (voie orale ou nasale).
Dépasser la dose maximale en paracétamol peut détruire le foie.
Ne pas prendre un autre médicament contenant du paracétamol

16 comprimés Adulte et enfant plus 15 ans

Dénomination Paracétamol+ Pseudoéphédrine 500 mg 30 mg

Voie orale

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. Ne pas dépasser 5 jours de traitement. Ne pas dépasser 6 comprimés par jour

Mode d'administration : avaler avec une boisson.

Indications : au cours des rhumes de l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans : des sensations de nez bouché, des maux de tête et/ou fièvre.

Conseils :

Excipients à effet connu : amidon de blé (gluten), lactose.

Composition : paracétamol 500 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg (correspondant à pseudoéphédrine base 24,57 mg) pour un comprimé.

CE MÉDICAMENT + GROSSESSE = DANGER

Ne pas utiliser chez la femme enceinte, l'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

Tenir hors de la vue et de la portée enfants. Lire la notice avant utilisation

Médicament autorisé n° CIP XXXXX XXX XXX X LotCDE00 EXP 31-DEC-2018

Pour un meilleur usage du paracétamol



SURDOSAGE = DANGER

Dépasser la dose peut détruire le foie



SURDOSAGE = DANGER

Ne pas prendre un autre médicament
contenant du paracétamol

Pour un meilleur usage des AINS

Classe thérapeutique très largement utilisée (avec risque iatrogène sous-estimé?)

Message ANSM 18 / 04/ 19 suite à une enquête sur 386 cas notifiés en pharmacovigilance de complications infectieuses sous ibuprofène et kétoprofène à l'origine d'hospitalisations, de séquelles et de décès (42)

cas observés après parfois très courtes durées de traitement (même si antibiotiques associés), soit prescrits soit en automédication, des cas rapportés dans le cadre d'une varicelle

Dans les mesures prises récemment

passage au statut à prescription obligatoire des spécialités à base de flurbiprofène en pastilles utilisé dans le traitement symptomatique des maux de gorge (Strefen et génériques)

03/10/19 annonce de mesures visant à imposer le rôle de conseil du pharmacien pour les spécialités à base d'ibuprofène, d'aspirine et de paracétamol disponibles en automédication (passent de devant le comptoir derrière)

17ème Journée Régionale de Pharmacovigilance

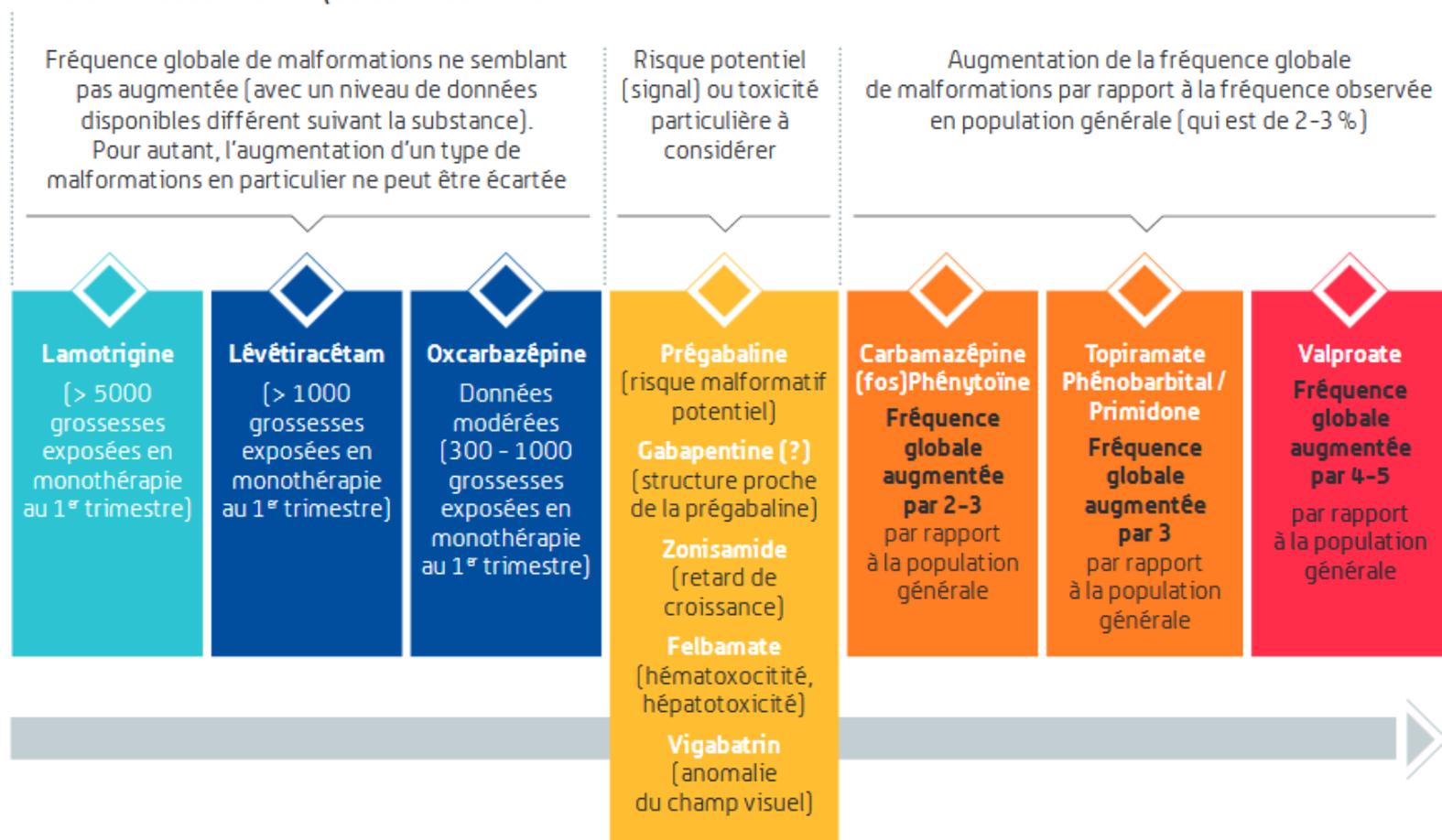
Médicaments et grossesse (1)

▪ Antiépileptiques et grossesse

- **En 2018-2019, ré-analyse des données disponibles, avec confirmation**
 - que **le valproate est le plus à risque** mais aussi topiramate, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et la (fos)phénitoïne
 - que **les données sont limitées** (en dehors du risque avéré pour valproate) sur le **risque de troubles neuro-développementaux des autres antiépileptiques**
- **Mai 2019 : Comité d'experts (CSST) et propositions de mesures**
 - **carnet de suivi, consultation annuelle obligatoire, document d'information signé, mention date signature sur l'ordonnance et registre national de ces grossesses...**
- **Formulaire spécifique de signalement (signalement-sante.gouv.fr) .**

Médicaments et grossesse (2)

FIGURE 1 :
VUE D'ENSEMBLE SUR LE RISQUE GLOBAL DE MALFORMATIONS⁽²⁾



<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

17ème Journée Régionale de Pharmacovigilance

Médicaments et grossesse (3)

FIGURE 2 :
VUE D'ENSEMBLE SUR LE RISQUE DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX⁽²⁾

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive <i>(Pas de signal en terme de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)</i>	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampanel, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

Absence de données :



Eslicarbazépine, éthosuximide, lacosamide, pérampanel, rétigabine, rufinamide, tiagabine

Une absence de données ne signifie pas une absence de risque, mais une absence de connaissance, ce qui ne permet aucune conclusion et impose la prudence

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

17ème Journée Régionale de Pharmacovigilance

Médicaments et grossesse (4)

// INFORMATION PATIENTES //

Antiépileptiques et grossesse : recommandations à destination des femmes en âge d'avoir des enfants traitées par un antiépileptique



Vous êtes enceinte : consultez sans délai votre médecin qui vous dira s'il faut modifier votre traitement

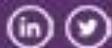


Vous envisagez une grossesse : consultez votre médecin pour réévaluer votre traitement avant d'être enceinte



Dans tous les cas :

- N'arrêtez pas et ne modifiez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin ou pharmacien
- Votre traitement doit être réévalué par un professionnel de santé régulièrement même en l'absence de projet de grossesse
- Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions



@ansm



ansm.sante.fr

ansm

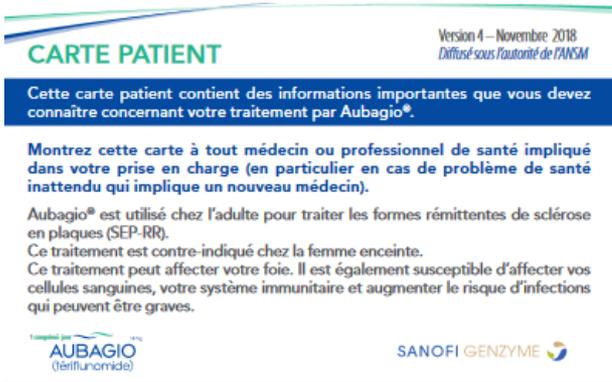
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

17ème Journée Régionale de Pharmacovigilance

Médicaments et grossesse (5)

■ Rappel tératogénicité du tériflunomide (Aubagio®)

- ➔ **Contraception efficace** pendant et après un traitement par tériflunomide, **tant que la concentration plasmatique en tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/l.**
- ➔ **A l'arrêt, procédure d'élimination du médicament, sinon toujours dans l'organisme 8 mois à 2 ans après**
- ➔ **Etude « SPAM (Safety-Pregnancy-Aubagio®-Multiple sclerosis) »**



CARTE PATIENT

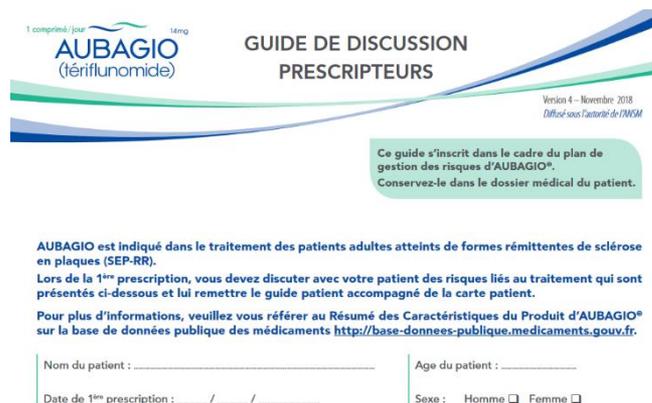
Version 4 – Novembre 2018
Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Cette carte patient contient des informations importantes que vous devez connaître concernant votre traitement par Aubagio®.

Montrez cette carte à tout médecin ou professionnel de santé impliqué dans votre prise en charge (en particulier en cas de problème de santé inattendu qui implique un nouveau médecin).

Aubagio® est utilisé chez l'adulte pour traiter les formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).
Ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte.
Ce traitement peut affecter votre foie. Il est également susceptible d'affecter vos cellules sanguines, votre système immunitaire et augmenter le risque d'infections qui peuvent être graves.



AUBAGIO
(tériflunomide)

1 comprimé/jour 14mg

**GUIDE DE DISCUSSION
PRESCRIPTEURS**

Version 4 – Novembre 2018
Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Ce guide s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'AUBAGIO®.
Conservez-le dans le dossier médical du patient.

AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).
Lors de la 1^{ère} prescription, vous devez discuter avec votre patient des risques liés au traitement qui sont présentés ci-dessous et lui remettre le guide patient accompagné de la carte patient.
Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'AUBAGIO® sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Nom du patient : _____ Age du patient : _____
Date de 1^{ère} prescription : ____/____/____ Sexe : Homme Femme



Version 4 – Novembre 2018
Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

1 comprimé/jour 14mg

AUBAGIO
(tériflunomide)

GUIDE PATIENT

POUR BIEN SUIVRE VOTRE TRAITEMENT AUBAGIO®

Médicaments et grossesse (6)

- **CI contre-indication du fingolimod (Gylenya®) la femme enceinte et en âge de procréer sans contraception efficace**
 - **Risque de malformations congénitales deux fois plus élevé en comparaison au taux observé dans la population générale (2-3%; EUROCAT[1]).**

[1] European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (<http://www.eurocat-network.eu>)

Médicaments et grossesse (7)

- **Extension de la contre-indication des rétinoïdes à l'ensemble des formes topiques**
- **modafinil (Modiodal®) et malformations congénitales**
 - **Données issues d'un registre US et analyse EMA et ANSM**
 - ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse
 - nécessité d'une contraception efficace + 2 mois après arrêt

Restrictions d'utilisation de l'alemtuzumab (Lemtrada)

- **Anticorps indiqué dans les formes actives de la SEP rémittente-récurrente**
- **Restrictions préconisées suite à des notifications d' EI graves**
- **Information ANSM d'avril 2019**
 - À réserver pour les nouveaux trt à des formes très actives de SEP
 - Surveillance des signes vitaux et de la fonction hépatique

Acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur® et génériques) et méningiomes (suites)

→ Communication ANSM du 08/10/18

→ **Utilisation à réserver pour la prise en charge des patientes présentant un hirsutisme sévère avec retentissement sur la vie psycho-affective et sociale**

Recommandations

- indications (hors AMM) à proscrire: acné, séborrhée, hirsutisme modéré
- non recommandé chez l'enfant et la femme ménopausée,
- Surveillance IRM cérébrale à réaliser
- prescription à réévaluer annuellement (en fonction du B/R), utiliser la dose minimale efficace

Acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur® et génériques) et méningiomes (suites)

- Début 2019, publication des résultats finaux de l'étude ANSM - Assurance Maladie menée avec l'Hôpital Lariboisière
 - **279 678 patientes exposées à l'acétate de cyprotérone entre 2007 et 2014, évaluation de la survenue de méningiomes sur un suivi de 7 ans**
 - *Risque dose- dépendant,*
 - *Augmentation du risque avec la durée d'utilisation*
- **Enquête de pharmacovigilance**
 - **298 cas déclarés en PV en France entre 01/01/2014 et 31/10/18 (78% en 2018)**
- Pour les 2 enquêtes, utilisation hors AMM (acné et/ou contraception dans 56% des cas), durée moyenne d'exposition 14,7 ans

Acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur® et génériques) et méningiomes (suites)

- **Mesures supplémentaires prises par l'ANSM (12/05/19)**
 - Contre-indication en cas d'antécédent de méningiome
 - Fiche d'information à remettre et expliquer à la (au) patiente
 - Attestation d'information sur ce risque remplie annuellement
 - Arrêt impératif si découverte d'un méningiome
 - Courriers adressés par l'ANSM aux médecins et aux patient(e)s
- **Réévaluation du rapport B/R au niveau de l'EMA (en cours)**

Acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur® et génériques) et méningiomes (suites)

- **Androcur 100mg**

- 2 cas déclarés au CRPV d'Amiens pour 2 hommes traités pour cancer de la prostate
- Arrêt de commercialisation de ce médicament

Méningiomes médicamenteux: pas seulement la cyprotérone ?

- Des cas rapportés avec d'autres molécules ayant effets progestatifs
- En particulier avec
 - Chlormadinone (Lutéran et génériques)
 - Nomégestrol (Lutényl et génériques)
- Ces 2 médicaments sont contre-indiqués si existence ou antécédents de méningiome, arrêt si diagnostic de méningiome posé.

Erreurs médicamenteuses

Exemples et mesures prises

→ Confusion entre Lytos[®] et Lithos[®]

- **Lytos[®]** : clodronate de sodium, biphosphonate utilisé en relais de la forme iv dans le traitement des hypercalcémies malignes et celui des ostéolyses avec ou sans hypercalcémie
- **Lithos[®]** : complément alimentaire, citrate de potassium et de magnésium
- Recommandations ANSM :
 - Bien faire figurer la dci (mention théoriquement obligatoire) ou la notion de complément alimentaire sur l'ordonnance
 - Pour le pharmacien, si doute vérifier la prescription auprès du médecin, échanger avec le patient sur l'indication...

Erreurs médicamenteuses

Exemples et mesures prises

→ **Xyrem® (oxybate de Na)**

- Dégradation possible des marquages sur la seringue doseuse
- Mesures : information par le pharmacien ; si effacement, retour à la pharmacie qui contacte le laboratoire pour échange

→ **Siklos® (hydroxycarbamide)**

- Risques de confusion entre les formes 100 et 1000mg de ce traitement préventif des crises de drépanocytose
- Mesures : Information du patient notamment sur la dose prescrite, vigilance dans les délivrances

Retraits du marché

Prioderm[®] : médicament anti-poux à base de malathion (insecticide organophosphoré) disponible en automédication. Devant les risque d'effets indésirables neurologiques dont des convulsions en particulier chez l'enfant, limitation à la prescription médicale. Arrêt de commercialisation par le laboratoire dans ce contexte.

fenspiride (Pneumorel[®]) : indiqué dans le traitement symptomatique de de la toux et de l'expectoration au cours bronchopneumopathies bénignes. Signalements de cas d'allongement du QT et torsade de pointes, risque confirmé sur cœur isolé de cobaye. Suspension d'AMM en 02/2019 (France) puis 05/2019 (UE), retrait le 01/08/2019.

méphénisine (Décontractyl[®]) : traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses disponible en automédication . Signalement de cas d'abus et de dépendance, sensations vertigineuses, réactions anaphylactiques... sans preuve objective d'efficacité. Retrait le 28/06/2019.

Traitement par fluoropyrimidines

Recherche d'un déficit en DPD systématique

- Action entamée suite à des notifications d'EI graves (cytopénies sévères, diarrhées, vomissements, EI cardiaques...) chez des patients se révélant déficitaires en cette enzyme responsable de la dégradation du 5-FU.
- Obligation de la recherche d'un déficit génétique en dihydropyrimidine déshydrogénase avant tout traitement par fluorouracile (5-FU) ou son précurseur, la capécitabine (Xéroda®)
- Par test phénotypique (dosage d'uracilémie, uracile étant métabolisé par la DPD)
- Mention « résultats d'uracilémie pris en compte » sur la prescription, à vérifier par le pharmacien avant toute délivrance
- Décision du PRAC attendue pour fin novembre 2019

Effets indésirables des anti-infectieux (I)

Amoxicilline iv: cristalluries

- ➔ Hématurie macroscopique avec oligo-anurie et dégradation de la fonction rénale
- ➔ Précipitation de cristaux d'amoxicilline dans les tubules rénaux (tubulopathie aiguë) ou les voies excrétrices (lithiase)
- ➔ Enquête sur les données de la base nationale de PV: cas en nette augmentation
 - Toujours après utilisation iv (seul ou avec acide clavulanique) pour infection aiguë ou prophylaxie avant chirurgie
 - Mise en évidence de cristaux dans les urines
 - Dépendance du débit de perfusion
 - Risque diminué si altération de la fonction rénale (arrivée moins rapide de l'amoxicilline dans les tubules rénaux)
- ➔ **Autres bêta-lactamines...?**

Effets indésirables des anti-infectieux (II)

Fluoroquinolones: atteintes tissulaires autres que tendineuses

- **Nouvelles données pharmaco-épidémiologiques sur les conséquences possibles d'altérations de la synthèse du collagène et de l'élastine**
- **Atteintes rétiniennes avec risque de décollement**
- **Atteintes de l'aorte ascendante: anévrismes, dissections**
 - Risque relatif pour les anévrismes x1,9 par rapport à l'amoxicilline (x2,9 dans les 10j de ttt), risque augmenté avec la durée de ttt
 - Effet reproduit expérimentalement (données récentes)
 - Lettre ANSM du 16/10/18 : analyse du rapport B/R si
 - HTA, athérosclérose
 - ATCD personnels ou familiaux d'anévrisme ou dissection aortique,
 - syndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, maladie de Horton, Beycet



Merci de votre attention

17^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE DES ANTI-INFECTIEUX

17 octobre 2019
de 8h15 à 16h40

Amphithéâtre de l'IFSI
CHU Amiens Picardie - Site Sud
entrée secondaire :
30 avenue de la Croix Jourdain
80054 amiens cedex 1

Comité d'organisation :
Dr Kamel MASMOUDI, Pr Michel ANDREJAK,
Dr Valérie GRAS, Dr Youssef BENNIS

INSCRIPTION :
Journées pharmacovigilance: limequery.com
Date limite d'inscription : 5 Octobre 2019

MATIN

8H15 ACCUEIL DES PARTICIPANTS
Modérateur : Pr Marcel PELTIER

9H - Ouverture de la journée

9H20 - Effets secondaires au long cours des anti-rétroviraux
Pr Jean-Luc SCHMIT, service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Amiens-Picardie

9H40 - Résistance d'Aspergillus fumigatus aux azolés, mythe ou réalité ?
Dr M-Charlotte QUINTON-BOUVIER, laboratoire de Pharmacologie, CHU Amiens-Picardie

10H - PAUSE CAFÉ

10H30 - Politique de lutte contre l'antibio-résistance
Dr Corinne DUPONT, ARS Hauts-de-France

10H50 - Utilisation des antibiotiques dans la petite enfance et risque de maladie atopique
Dr Benjamin BATTEUX, CRPV, CHU Amiens-Picardie

11H20 - Vos cas cliniques

APRÈS-MIDI
Modérateur : Dr Jean-Philippe LANNOK

14H - Infections bactériennes graves rapportées aux AINS
Dr Annie-Pierre JONVILLE-BERA, CRPV, CHU Tours

14H40 - Infection urinaire basse chez la femme
Dr Youssef EL SAMAD, service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Amiens-Picardie

15H - Vos cas cliniques

16H - Les interactions médicamenteuses des anti-infectieux
Dr Youssef BENNIS, laboratoire de pharmacologie, CHU Amiens-Picardie

16H20 - Une année de pharmacovigilance
Equipe CRPV, CHU Amiens-Picardie

RENSEIGNEMENTS :
Centre Régional de Pharmacovigilance
Téléphone : 03 22 08 00 92
boilet.odie@chu-amiens.fr

CHU Amiens - Picardie, l'excellence prend une nouvelle dimension www.chu-amiens.fr