



SYMPOSIUM – THÉMATIQUE « IATROGÉNIE » DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie

Hospices Civils de Lyon

Sabrina PIERRE

Pharmacien – Praticien hospitalier contractuel

sabrina.pierre@chu-lyon.fr

04/03/2021

Objectifs pédagogiques

- Connaître la justification et l'organisation générale du système de pharmacovigilance français
- Savoir ce que peut apporter le service de pharmacotoxicologie dans la pratique quotidienne du médecin généraliste face à la iatrogénie
- Aborder deux cas cliniques
 - L'un concernant la prise en charge de la iatrogénie
 - L'autre concernant la prévention de la iatrogénie

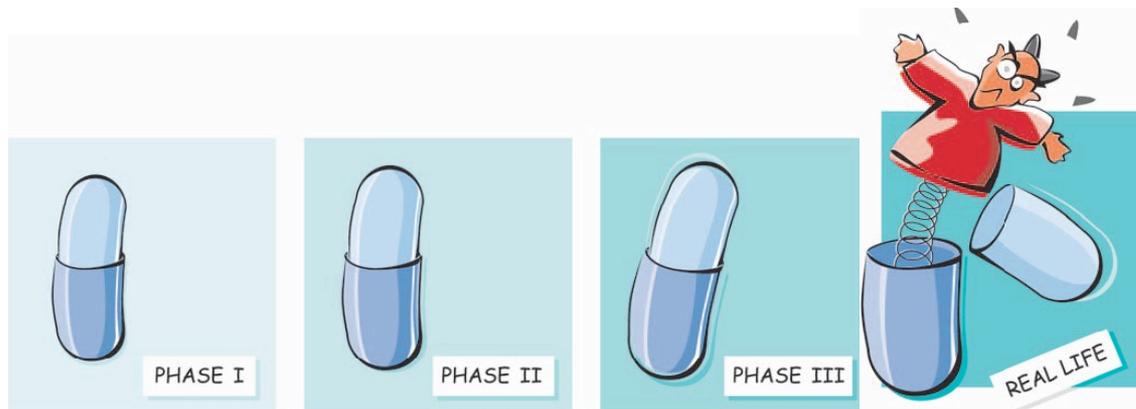
Introduction

- La iatrogénie représente entre la 4^{ème} et la 6^{ème} cause de mortalité
 - En France : \approx 18 000 décès/an
 - Aux Etats-Unis : $>$ 100 000 décès/an
- Etude française EMIR, 2007 (en court séjour) :
 - 3,6% des hospitalisations sont dues à un EI
 - 48% des EI sont potentiellement évitables (dont 20% dus à une erreur médicamenteuse)
 - 30% des EI résultent d'une interaction médicamenteuse
- Etude prospective : 5 jours/254 patients/28530 patients
 - Incidence des effets indésirables graves : 2,6 cas par médecin et par an
 - Obligation de tout professionnel de santé de déclarer les EIG

Justification de la pharmacovigilance

En post- AMM/ essais cliniques :

- Augmentation rapide des effectifs exposés
 - Diversification de l'utilisation
(durée, population, mésusage, interactions)
- ➔ Démasquage de facteurs de risque potentiels
 - ➔ Apparition d'effets nouveaux
 - ➔ Modification de la balance bénéfice / risque



?

Organisation PV en France

Un système centralisé / décentralisé

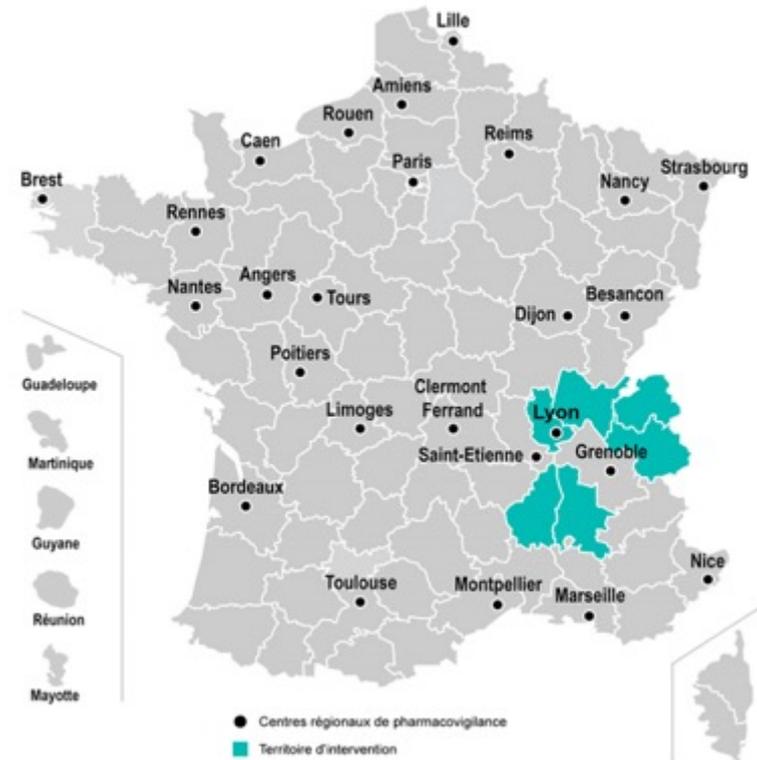
■ Deux niveaux d'organisation

■ Échelon régional avec un réseau de CRPV

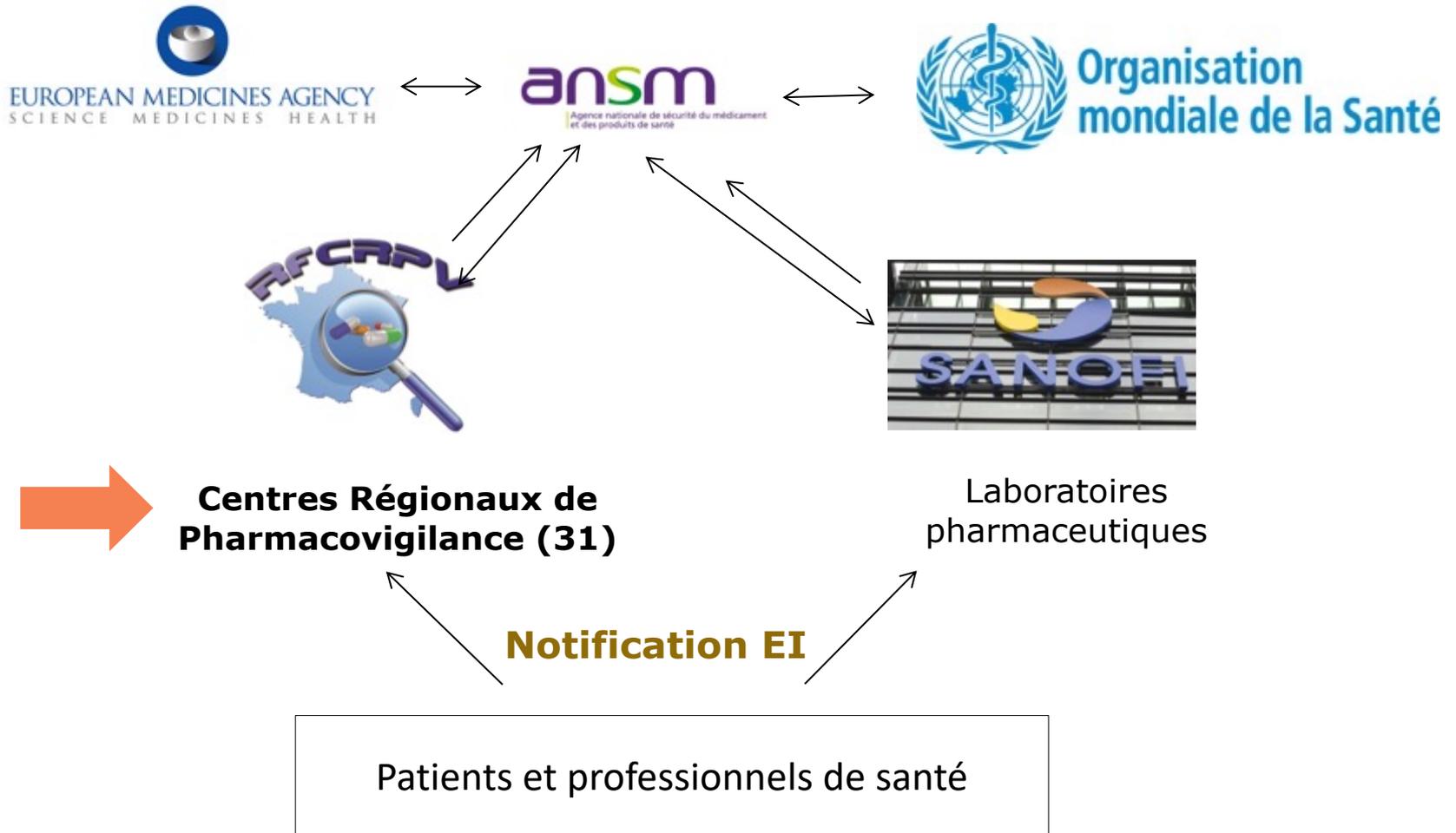
- Favoriser les contacts de proximité
- Favoriser une PV pour les patients

■ Échelon national

- Échanges d'information / Générer rapidement des signaux
- Expertise / Enquête / Suivi
- Communication



Organisation PV en France (hors essai clinique)



Présentation de notre service

- Mission : informer sur le bénéfice et le risque des xénobiotiques
- Structuration unique en France, regroupant au sein du même service :
 - CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance)
 - CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance)
 - CAP-TV (Centre Antipoison – Toxicovigilance)
- S'appuie sur une plateforme de réponse commune
 - Fonctionnement 7j/7 / 24h/24
 - Interlocuteurs : grand public et professionnels de santé

Comment nous contacter/rester informés

- **Comment déclarer un EI ? 7j/7 – 24h/24**
 - Portail ministériel de déclaration des événements indésirables : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
 - Par mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
 - Par téléphone au 04.72.11.69.97
 - Par fax au 04.72.11.69.85

- **Comment nous poser une question ?**
 - Idem
 - Privilégier le mail ou le téléphone (priorisation et échange d'informations rapides possible)

- Site internet : <http://www.shupt-lyon.org/>

- Compte Twitter du service : https://twitter.com/shupt_lyon?lang=fr

Cas clinique n° 1

- Patient âgé de 16 ans sans antécédents notables
- 15/01/21: prescription de Smecta® 1 sachet 3 fois/j et Primpéran® 10 mg 1 comprimé trois fois/j pendant 5 jours pour une diarrhée associée à des nausées
- 2 heures après la 1^{ère} prise des deux médicaments
 - Il présente des mouvements rotatoires de la tête avec protrusion de la langue
 - Il consulte aux urgences et est hospitalisé pour la nuit pour surveillance avec disparition progressive des symptômes

Cas clinique n° 1 : Questions

- Quelle hypothèse diagnostique évoquez-vous / quel diagnostic retenir comme EI ?
- Quel est le critère de gravité ?
- Évitable de l'effet ?



Cas clinique n° 1 : Réponses

- Quelle hypothèse diagnostique / EI évoquez-vous ?
 - Symptômes extrapyramidaux liés au métoclopramide
- Quel est le critère de gravité ?
 - Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Évitable ?
 - Prescription de Primpéran® hors AMM



Cas clinique 2

- Femme de 29 ans, suivie depuis plusieurs années pour une épilepsie généralisée idiopathique (EGI) par un neurologue, bien équilibrée sous traitement
- Traitement en cours
 - LAMICTAL : 100 mg le matin et 100 mg le soir – augmentation de posologie envisagée en cours de grossesse par le neurologue
- **Souhaite savoir si elle pourra allaiter son enfant étant donné son traitement de fond par lamotrigine**

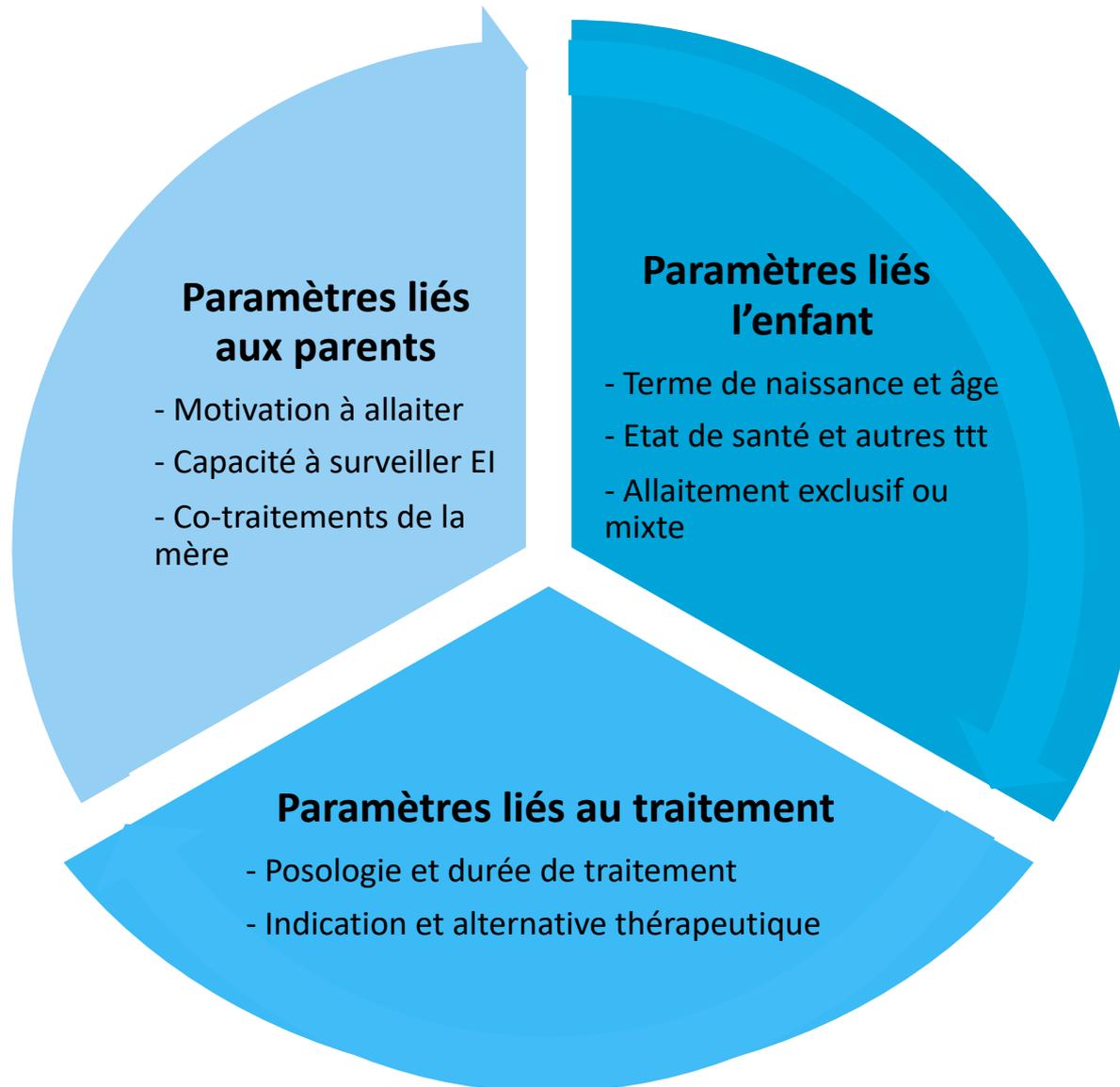


Allaitement et lamotrigine (1)

- Pas de réponse type sur la compatibilité d'un médicament avec l'allaitement
- Réponse individualisée en fonction du contexte



Allaitement et lamotrigine (2)



Allaitement et lamotrigine (3)

- Lamotrigine : une des molécules de 1^{ère} intention chez la femme en âge de procréer

Source : recommandations HAS « Epilepsie : prise en charge des adultes et des enfants » (08/10/2020) R.73 « Le traitement de première intention sera le valproate de sodium chez le garçon, et quel que soit le sexe du patient la lamotrigine ou le lévétiracétam »

- Posologie usuelle en monothérapie : 100 à 200 mg par jour, jusqu'à 500 mg/jour
- Question sur la compatibilité avec l'allaitement = fréquente



Allaitement et lamotrigine (4)

- Propriétés pharmacocinétiques
 - Absorption digestive rapide et quasi complète
 - Passage dans le lait important
 - Forte variabilité interindividuelle
 - Accumulation possible chez le nouveau-né par immaturité des enzymes impliquées dans son métabolisme (++) prématurité)
- Profil d'effets indésirables
 - Existence de réactions de type DRESS, potentiellement graves
- Données biologiques
 - La quantité journalière de lamotrigine pouvant être ingérée par l'enfant pour une posologie maternelle de 200 mg/jour serait de 4mg/jour, soit > posologies initiales utilisées en pédiatrie
 - Mesures plasmatiques chez l'enfant : 30% de la concentration maternelle voire 50% chez certains enfants
 - Suivis lyonnais (n=88), dosages plasmatiques disponibles pour n=47. Taux sanguins > 1mg/L (soit taux thérapeutiques) chez n = 19



Allaitement et lamotrigine (5)

- Données cliniques : environ une centaine de suivis d'enfant disponibles (case report et séries de cas isolées, assez hétérogènes)
 - Pas d'EI de type DRESS publié ni d'effets indésirables graves dans les suivis disponibles
 - Description d'EI bénins : difficultés de succion, mauvaise prise de poids, sédation, pleurs persistants, troubles gastro-intestinaux, irritabilité, élévation des transaminases et thrombocytose modérée sans répercussion clinique,



Allaitement et lamotrigine – conclusion

- L'allaitement peut s'envisager mais doit être limité aux situations suivantes :
 - Nouveau-né en bonne santé
 - Surveillance attentive de l'enfant, en particulier sédation et signes cutanés
 - Dosage plasmatique à prévoir entre 2 et 3 semaines après l'instauration de l'allaitement ou avant si présence de signes cliniques
 - Poursuite de l'allaitement à réévaluer en fonction du résultat du dosage (si $>$ ou proche des taux thérapeutiques 1 mg/L) et/ou devant toute suspicion d'effet indésirable chez le nouveau-né



Conclusion

- En pratique quotidienne, ne pas hésiter à nous contacter pour :
 - Déclarer un effet indésirable
- MAIS AUSSI :
 - Nous interroger sur la possibilité d'une origine iatrogène dans la survenue d'un évènement chez un patient
 - Nous interroger sur une question relative à l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement





Hospices Civils de Lyon



■
votre santé,
notre engagement