

PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de PharmacoSurveillance
de la région **Auvergne-Rhône-Alpes**

N°2 - Juin 2020



Sommaire

| | |
|--|---|
| PharmacoQuiz..... | 1 |
| Cas clinique | |
| Hypoglycémie sous tramadol..... | 2 |
| Dossier thématique | |
| La pharmaco-surveillance en France..... | 3 |
| Décodeur | |
| Impact des rétributions financières sur les prescriptions médicales..... | 7 |
| Alertes sanitaires..... | 7 |
| Réponses aux PharmacoQuiz..... | 8 |

Chères lectrices, chers lecteurs,

L'épidémie de COVID-19 étant actuellement en nette régression, voilà l'occasion de vous proposer le deuxième bulletin de pharmaco-surveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Ce bulletin a pour vocation de vous apporter une information scientifique indépendante sur les effets indésirables médicamenteux et les cas d'abus et de dépendances liés à la prise de substances psychoactives. Assurer l'indépendance de son contenu nous paraît particulièrement important dans un contexte de défiance de la population vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques et parfois de nos agences règlementaires, de rumeurs et de désinformations de plus en plus prégnantes dans notre société.

Dans ce bulletin trimestriel, vous retrouverez : un dossier thématique, un cas clinique, une rubrique grossesse/allaitement, un décodeur d'infos, des quiz de pharmacologie, des actualités et un résumé des alertes sanitaires récentes les plus marquantes. Le dossier thématique de ce deuxième numéro est consacré à la pharmaco-surveillance en France : son organisation, ses rôles et enjeux actuels.

Bonne lecture !

Le comité de rédaction du bulletin.

Thierry Vial, Florelle Bellet, Chouki Chenaf et Charles Khouri

PharmacoQuiz

Les questions !

Dans le cadre de ses missions de formation et d'information, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) propose tous les vendredis, via son compte Twitter® **@Reseau_CRPV**, un questionnaire à réponse unique, le **#PharmacoQuiz**, abordant des thématiques variées dans le domaine de la pharmacologie : des effets indésirables au bon usage des médicaments en passant par l'addictovigilance. La réponse détaillée est publiée le lundi suivant. Un outil novateur pour réviser de façon ludique la pharmacologie !

Nous vous proposerons dans ce bulletin une sélection de 2 PharmacoQuiz en lien avec l'actualité du médicament. Les réponses seront fournies à la fin de chaque numéro.

Chouchana L, Auffret M, Géniaux H. [Twitter®, un outil de formation médicale continue ?](#) Pédagogie Médicale. 2018;19:91-93.

Scan me



Pour plus d'infos
Découvrez notre
VLOG !

1. Les médicaments suivants peuvent tous être à l'origine de troubles psychiatriques parfois graves sauf un, lequel ?

- Finastéride
- Colchicine
- Méfloquine
- Montélukast

2. L'utilisation des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (ex: ibuprofène) est contre-indiquée chez la femme enceinte au cours de quelle période ?

- Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres
- Dès le début du 6^{ème} mois
- Toute la grossesse
- Les 3 premiers mois

Cas clinique

Hypoglycémie sous tramadol : un effet indésirable rare mais potentiellement sévère !

Madame X, retraitée de 68 ans suivie pour un diabète insulino-dépendant bien équilibré sous LANTUS® (insuline glargine) et NOVORAPID® (insuline asparte), et Monsieur Y, sportif professionnel de 30 ans sans antécédent médical notable, n'avaient a priori rien en commun... Pourtant, tous deux ont été admis aux Urgences pour des épisodes répétés d'hypoglycémies symptomatiques (respectivement <0,50 et <0,70 g/l), apparus dès le lendemain de l'introduction d'un traitement par tramadol, prescrit chez la 1^{ère} pour une périarthrite scapulo-humérale (TOPALGIC® LP 150 mg x2/j), et pris en automédication par le 2nd pour des myalgies (IXPRIM® 37,5 mg/325 mg x4/j). Ces hypoglycémies, ayant récidivé malgré resucrages et diminutions des doses d'insuline dans le cas de Madame X, n'ont finalement évolué favorablement dans les 2 cas qu'après l'arrêt du tramadol.

Un effet indésirable identifié en post-AMM

Le tramadol, antalgique opioïde de palier 2 autorisé en France depuis 1995 dans le traitement des douleurs modérées à intenses (seul ou en association fixe avec le paracétamol), a vu son utilisation croître fortement depuis le retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011¹. Tout comme ce dernier, il fait aujourd'hui partie des médicaments reconnus comme pourvoyeurs d'hypoglycémies. Cet effet indésirable, initialement suggéré dans les années 2000 au travers d'observations isolées, a été confirmé plus récemment par plusieurs études de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologiques²⁻⁸, et figure ainsi dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **L'hypoglycémie induite par le tramadol survient à doses thérapeutiques, préférentiellement durant les 30 premiers jours d'utilisation.**

Le tramadol est susceptible d'induire des hypoglycémies **chez le patient diabétique (type 1/type 2) ou non**. L'âge avancé et l'insuffisance rénale constituent des facteurs de risque toujours débattus.

Un effet de classe des opioïdes ?

Les données de la littérature sur le sujet ne sont pas consensuelles. Deux études cas-témoins et une analyse de disproportionnalité réalisée à partir de la base FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) ont suggéré un risque accru d'hypoglycémie chez les patients traités par tramadol comparativement à ceux traités par

oxycodone³ (en particulier chez les patients non diabétiques, 3,5% vs 1,1%, p<0,001), par codéine (ORa=2,61 ; IC95% [1,61-4,23]) durant les 30 premiers jours d'utilisation², ou plus largement par antalgiques opioïdes (ROR=11,36 ; IC95% [8,23, 15,66])⁵. Une étude de disproportionnalité réalisée à partir de la base de l'OMS VigiBase est quant à elle en faveur d'une augmentation significative du risque de notification d'hypoglycémie avec tous les antalgiques opioïdes (RORa=1,53 ; IC95% [1,52-1,54])⁵.

Quel(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) ?

Deux hypothèses principales, basées sur les propriétés pharmacodynamiques du tramadol, ont été suggérées pour expliquer le risque d'hypoglycémie associé à cet antalgique :

- ✓ **l'effet agoniste sur les récepteurs opiacés de type μ** , qui entraînerait une inhibition de la néoglucogénèse hépatique, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une stimulation de l'utilisation du glucose par les muscles (effet hypoglycémiant du tramadol antagonisé par la naloxone chez le rat) ;
- ✓ **l'effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine**, ce neuromédiateur augmentant la concentration d'insuline immunoréactive chez la souris et la libération de β -endorphine chez le rat, elle-même à l'origine d'une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose.

L'importante variabilité interindividuelle dans l'expression du CYP2D6, isoenzyme impliquée dans la métabolisation du tramadol en métabolite actif M1 (2 à 4 fois plus puissant), pourrait par ailleurs être à l'origine d'un risque d'hypoglycémie variable selon les individus.

Références bibliographiques :

1. ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques – Rapport (27/02/2019). |2. Fournier JP, et al. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med.* 2015;175(2):186–193. | 3. Golightly LK, et al. Hypoglycemic effects of tramadol analgesia in hospitalized patients: a case-control study. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:30. | 4. Li SY, et al. Association of Tramadol and Hypoglycemia in Diabetic Asians. *J Clin Med.* 2018;7(11):380. | 5. Makunts T, et al. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. *Sci Rep.* 2019;9(1):12490. | 6. Chrétien B, et al. Comparative study of hypoglycaemia induced by opioids. Is it a class effect?. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(10):987–992. | 7. Juba KM, et al. A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for Tramadol-Related Hypoglycemia. *Ann Pharmacother.* 2020;54(3):247–253. | 8. Bourne C, et al. Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1063–1067.

Dossier thématique

La pharmaco-surveillance en France

Le terme de "**pharmaco-surveillance**" remplace progressivement celui de **pharmacovigilance** afin de refléter la diversité de nos rôles et missions et notamment d'englober dans un seul terme la **pharmaco-** et l'**addicto-vigilance**.

La pharmacovigilance en France

La pharmacovigilance consiste à **évaluer, prévenir** et **gérer** les effets indésirables médicamenteux.

Ce suivi des effets indésirables est nécessaire car le profil de sécurité d'un médicament n'est pas complètement connu lorsqu'il est commercialisé. En effet, les essais cliniques mis en place avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) incluent un nombre limité de patients, sélectionnés pendant une période d'exposition courte. De plus, les pratiques de prescription et d'utilisation des médicaments (indication hors AMM, mode d'utilisation, posologie...) peuvent varier au fil du temps. Ainsi, la pharmacovigilance permet de

suivre "dans la vraie vie" l'émergence de nouveaux effets indésirables ou l'augmentation de la fréquence d'un effet indésirable déjà connu (appelés « **signaux** »).

Les missions de la pharmacovigilance sont exercées au **niveau national**, par l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament** (ANSM) qui assure le pilotage et la coordination de la pharmacovigilance ; et au **niveau régional**, par les **Centres Régionaux de Pharmacovigilance** (CRPV). Les CRPV font partie de réseaux régionaux de vigilances et d'appui (RREVA) coordonnés par les Agences Régionales de Santé (ARS).

En France, comme dans de nombreux pays, la pharmacovigilance est basée sur la **notification spontanée** d'effets indésirables médicamenteux, par les professionnels de santé, mais aussi par les usagers. Cette notification est une obligation pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens.

Ces notifications spontanées sont transmises à l'un des 31 CRPV répartis sur tout le territoire français, au sein des CHU. Les CRPV analysent ces notifications et enquêtent sur le rôle du médicament dans la survenue de l'effet constaté. Le cas est ensuite enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), gérée par l'ANSM, avec une évaluation du lien de causalité à l'aide de la méthode d'imputabilité française. Dans cette base, l'identité du notificateur et celle du patient sont anonymisées, afin de garantir la confidentialité. L'analyse de ces cas permet parfois de mettre en évidence des effets indésirables non connus ou sous-estimés, à l'aide de méthodes statistiques de détection de signaux (**analyses de disproportionnalité**).

Par ailleurs, lorsqu'un cas grave d'effet indésirable inattendu, c'est-à-dire non décrit dans le RCP, ou un groupe de cas similaires (« cluster ») sont notifiés et mis en évidence par le CRPV, ils sont transmis à l'ANSM par un canal particulier, appelé « **cas marquants** ». Ces cas marquants sont analysés

mensuellement à l'ANSM par la formation restreinte « signal » du comité scientifique permanent « surveillance et pharmacovigilance » afin de décider la mise en œuvre de mesures pour améliorer l'information du médicament ou pour prévenir la récurrence de certaines situations : mise en route d'une enquête, demande de modification du RCP, réévaluation de la balance bénéfico-risque d'un médicament, lettres d'information aux prescripteurs...

Les enquêtes de pharmacovigilance sont réalisées par un CRPV, qui analyse les données de la BNPV, des laboratoires concernés et de la littérature médicale. Elles sont ensuite présentées à l'ANSM à la formation restreinte « expertise » du comité scientifique permanent « surveillance et pharmacovigilance » afin de proposer des mesures réglementaires découlant des conclusions de l'enquête.

L'ensemble de ces méthodes permet donc l'identification et l'évaluation en temps réel de signaux de pharmacovigilance afin d'approfondir et de compléter le profil de sécurité des médicaments après leur mise sur le marché.

L'addictovigilance en France

Les **centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance** (CEIP-A) travaillent à la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance psychoactive, médicamenteuse ou non et quel que soit son statut légal, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Ce dispositif, mis en place sur les recommandations de l'OMS, coordonné depuis près de 30 ans par l'ANSM, est constitué par un réseau de 13 centres animés par des pharmacologues, implantés dans les CHU.

Dans le domaine de la santé publique, les données apportées par le réseau des CEIP-A sont fondamentales pour l'**évaluation des risques** liés à la consommation de substances psychoactives. Utiles par leur contenu clinique et documentées au

mieux sur le plan de la toxicologie analytique, elles permettent d'alerter au niveau régional ou national. Elles alimentent aussi régulièrement les dossiers et les rapports présentés lors de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM, contribuant ainsi à la prise de décision et aux actions nationales (classement, informations, retrait du marché, recommandations galéniques) et internationales (EMA, OEDT, OMS et ONU).

L'addictovigilance, activité réglementaire, oblige les professionnels de santé à déclarer aux CEIP-A, les cas d'abus et de pharmacodépendance graves. Cette activité a été complétée, compte tenu du champ exploré et des comportements (nomadisme, falsification d'ordonnances, soumission chimique), par des programmes dédiés sans équivalent, notamment :

- des données issues d'enquêtes menées auprès de personnes dépendantes des structures sanitaires spécialisées **[OPPIDUM]**, existant depuis 1990 ;
- des informations issues des ordonnances falsifiées repérées par un réseau de pharmacies **[OSIAP]**, existant depuis 1997 ;
- des informations sur la prescription d'antalgiques stupéfiants **[ASOS]**, depuis 2001 ;
- des données analytiques toxicologiques, médicolégales et anatomo-pathologiques en cas de décès, en France, d'un patient pharmacodépendant **[Drames]**, existant depuis 1998 ou douloureux **[DTA]**, existant depuis 2013 ;
- des données cliniques, médico-légales et analytiques toxicologiques en cas de « **soumission chimique** », depuis 1998.

Ces programmes permettent de disposer de tableaux de bord actualisés, utiles pour dégager de nouvelles tendances et/ou phénomènes émergents en termes de produits et/ou de modalités de consommation.

Dans son ensemble, ce dispositif de surveillance présente également des vertus pédagogiques, des

restitutions étant faites régulièrement auprès des différents participants, des étudiants en santé mais aussi des usagers ou du public, afin d'optimiser l'interface avec le terrain.

En résumé, le réseau des CEIP-A et ses activités de surveillance sont uniques. Ils permettent au sein du territoire de détecter, collecter, évaluer, caractériser et analyser des signaux relatifs à l'abus, à la dépendance et au détournement de médicaments ou de « drogues ».

Bilan d'activité

L'activité de l'ensemble des **31 CRPV** se caractérise par un nombre de plus en plus important de notifications qui sont enregistrées dans BNPV. Actuellement ce sont près de **50 000 notifications par an** qui sont enregistrées, avec plus de **60% de cas graves**. Les CRPV traitent aussi de nombreuses demandes de renseignement de professionnels de santé ou de patients, représentant plus de **30 000 questions** par an, dont plus de **4 000 concernent la grossesse ou l'allaitement**.

L'analyse de ces notifications donne aux CRPV un rôle privilégié dans la détection des premiers signaux d'alerte d'un risque médicamenteux. De nombreux exemples illustrent cette capacité : certains, anciens, comme fluoroquinolones et tendinites du talon d'Achille ou d'autres plus récents, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (**Mirena®**), méningiomes sous acétate de cyprotérone (**Androcur®**), polymorphisme génétique au 5-fluoro-uracile (**5-FU**) et **risque de toxicité par surdosage**, colites et chocs septiques sous **docétaxel**, **acide valproïque** et grossesse, entéropathies sous **olmésartan**. L'analyse de ces signaux sert ensuite de base aux prises de décision par les agences du médicament française et/ou européenne.

L'activité des **13 CEIP-A** est en partie axée sur l'analyse des notifications d'effets liés à la consommation de substances psychoactives. Cela représente plus de **6 000 cas par an**. Les résultats

des différentes enquêtes nationales pilotées par les CEIP-A permettent de compléter les connaissances en matière de détournement, mésusage, abus et pharmacodépendance. Ceci permet aux CEIP-A d'être, tout comme les CRPV, des acteurs dans la détection des signaux d'alerte et de contribuer aux mesures qui peuvent en découler. Là aussi, de nombreux exemples viennent confirmer l'apport des CEIP-A : délivrance de la **codéine** uniquement sur ordonnance, troubles neurologiques graves sous **protoxyde d'azote**, détournement et dangers de la **prégabaline**, inscription du **kratom** sur la liste des psychotropes, décès liés à la **méthadone**, conséquences somatiques (hyperémèse, troubles cardiovasculaires) du **cannabis**, prescription du **zolpidem** sur ordonnance sécurisée...

Enjeux actuels

Les enjeux actuels des systèmes de pharmaco- et d'addictovigilance sont de s'adapter à la diversité et à la masse des données utilisables pour détecter ou évaluer des signaux. De nombreux travaux de recherche sont menés à travers le monde afin d'apprendre à extraire de l'information pertinente de **nouvelles sources de données** dans le but de détecter des signaux de pharmacovigilance. L'analyse textuelle, par exemple, via des méthodes d'**intelligence artificielle** permet d'extraire des informations de données non structurées comme les cas publiés dans la littérature, les dossiers médicaux, les observations de pharmacovigilance, mais aussi les forums et les réseaux sociaux. Nous devons également apprendre à extraire et synthétiser l'information de tous les **appareils connectés**, montres, smartphones, lentilles digitales...

D'autres travaux actuels visent à améliorer la détection automatisée de signaux : fusion de bases de données de santé à l'échelle internationale, amélioration des méthodes de **pharmaco-épidémiologie**, création de plateformes permettant l'interrogation simultanée de plusieurs bases de données. L'objectif des agences des

médicaments comme la FDA et l'EMA est en effet de pouvoir interroger directement ces plateformes afin de répondre à une question avec une très grande puissance. Ces réseaux de bases de données sont déjà utilisés aux États-Unis (**réseau SENTINEL**) pour évaluer des signaux de pharmacovigilance.

Dans le contexte actuel de volonté des agences et des patients d'accélérer les phases de développement des médicaments et de l'avènement de nouveaux designs d'essais cliniques (essais monobras par exemple), le rôle de la pharmaco-surveillance et de la pharmaco-épidémiologie sera de plus en plus prégnant, afin de définir précisément la balance bénéfico-risque en vie réelle.

En parallèle de ces approches, il paraît indispensable de **renforcer nos réseaux sur le terrain**, notamment en addictologie où l'identification de nouvelles substances psychoactives est cruciale et passe nécessairement par la collecte d'informations auprès des usagers. Enfin, **l'amélioration de notre visibilité** afin d'atteindre le maximum de professionnels de santé et de patients est un objectif quotidien.

Impact des rétributions financières sur les prescriptions médicales

La question de l'influence des liens d'intérêts sur la prescription médicale a fait couler beaucoup d'encre et de nombreux travaux ont été réalisés sur le sujet. Récemment, une équipe rennaise a publié un article sur le sujet dont les résultats ont été repris et débattus dans les médias (*Goupil et al. BMJ 2019*). Nous le décodons pour vous !

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'influence des rétributions financières sur le coût et la qualité des prescriptions médicales. Les auteurs ont apparié la **base de données de transparence**, qui recense les rétributions financières des laboratoires pharmaceutiques aux médecins français (transparence.org), aux données de la **base de données de l'Assurance Maladie** (Système National des Données de Santé), qui contient notamment toutes les données de remboursements des médicaments en France. Les auteurs ont ensuite corrélé le montant de ces cadeaux au montant moyen de remboursement de médicaments par consultation et à 11 critères utilisés par l'Assurance Maladie pour apprécier la performance de prescription des médecins (proportion de génériques de statines, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou durée de prescription de benzodiazépines (BZD) supérieure à 12 semaines par exemple). Les résultats de cette étude suggèrent de manière assez claire **un lien entre le montant des cadeaux et ces différents critères**. Le montant moyen des médicaments remboursés par consultation est par exemple de 45,8 € chez les médecins n'ayant reçu aucun cadeau versus 53,2 € chez les médecins ayant reçu plus de 1000 € en 2016 ; le taux de génériques de statines est de 77,6% chez les premiers et de 65,3% chez les derniers ; et la proportion de BZD prescrites pour une durée supérieure à 12 semaines est de 14% versus 14,8%. Cette étude suggère également un « **effet dose** » avec une qualité de prescription inversement corrélée au montant des cadeaux. Cependant, les résultats sont significatifs chez les médecins n'ayant reçu que 10 à 69 € de cadeaux, l'influence de ces petits cadeaux, via des mécanismes sociaux de « **redevabilité** », est bien décrite dans la littérature. **Au total, ces résultats sont assez probants et en faveur d'une influence des rétributions financières, même modestes, sur la rationalité des prescriptions médicales.**

Goupil B et al. Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016: retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. *BMJ*. 2019 Nov 5;367:l6015. doi: 10.1136/bmj.l6015.

Alertes des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

Picato (mébutate d'ingénol) : suspension de l'AMM (risque potentiel de cancer de la peau)

Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France (limitation de la durée maximale de prescription à 3 mois)

Implant contraceptif Nexplanon : renforcement des mesures de réduction du risque de migration notamment dans l'artère pulmonaire

Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020

L'ANSM renforce l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux **vasoconstricteurs**

Lutényl/Lutéran et génériques : confirmation du sur-risque de méningiome

1. Les médicaments suivants peuvent tous être à l'origine de troubles psychiatriques parfois graves sauf un, lequel ?

Seule la colchicine n'est, à ce jour, pas connue pour entraîner des effets indésirables psychiatriques.

Le **finastéride**, indiqué dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'alopecie androgénétique, est associé à des troubles psychiatriques à type d'anxiété, changements de l'humeur, dépression et pensées suicidaires ; en lien avec son action inhibitrice de la 5- α réductase (diminution des taux de neurostéroïdes)^{1,2}.

Le **montélukast**, antagoniste des récepteurs aux leucotriènes indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie, est susceptible d'induire des troubles neuropsychiatriques à type de rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation, dépression, hyperactivité psychomotrice, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, tics, hallucinations, désorientation, idées suicidaires et tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs et dysphémie^{3,4}.

La **méfloquine**, indiquée dans le traitement prophylactique et curatif du paludisme, est associée à des troubles neuropsychiatriques pouvant survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament (en raison de la longue demi-vie de la méfloquine) : anxiété, paranoïa, dépression, hallucinations, psychose, idées suicidaires et tentatives de suicide^{5,6}.

Références bibliographiques :

1. ANSM. L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1 mg utilisé contre la chute de cheveux - Point d'Information (10/12/2019). | 2. Gray SL, Semla TP. Post-finasteride syndrome. *BMJ*. 2019;366:l5047. Published 2019 Aug 9. | 3. ANSM. Montélukast (Singular et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques - Point d'information (24/02/2020). | 4. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. [Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase®](#). *Drug Saf*. 2016;39(1):69-78. | 5. ANSM. LARIAM® (méfloquine) : actualisation du profil de tolérance Information importante de Pharmacovigilance - Lettre aux professionnels de santé (08/07/2013) | 6. Ringqvist Å, Bech P, Glenthøj B, Petersen E. Acute and long-term psychiatric side effects of mefloquine: a follow-up on Danish adverse event reports. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(1):80-88.

2. **L'utilisation des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (ex : ibuprofène) est contre-indiquée chez la femme enceinte**

Les AINS sont FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUÉS à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24^{ème} semaine d'aménorrhée) en raison d'un risque fœtotoxique à type d'atteintes rénales et cardio-pulmonaires.

Avant le 6^{ème} mois, leur utilisation est DÉCONSEILLÉE¹.

Afin de sécuriser l'utilisation des AINS, l'ANSM a décidé qu'à compter du 15 janvier 2020, ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès dans les pharmacies².

Références bibliographiques :

1. ANSM. Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse - Point d'Information (26/01/2017). | 2. ANSM. Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020 - Point d'Information (15/01/2020).

Pour une information éclairée sur le médicament,
pensez à nous déclarer vos effets indésirables !!

Pour contacter votre CRPV

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr

Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr

Pour contacter votre CEIP

Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : flibert@chu-clermontferrand.fr

Site Internet : www.addictauvergne.fr

Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : addictovigilance@chu-grenoble.fr

Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de
Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter [@reseau_crpv](https://twitter.com/reseau_crpv)



<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>