

Facultés de Médecine de Toulouse

REUNION DE FMC en PHARMACOLOGIE

« LES MATINALES 2015 DE PHARMACOLOGIE MEDICALE »

FACULTE DE MEDECINE DE TOULOUSE
37 allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

Samedi 28 Mars 2015 de 9h00 à 13h00

Organisée par le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de la Faculté de Médecine de Toulouse

Réunion d'Actualités et d'Informations *Indépendantes* en Pharmacologie Clinique destinée aux Professionnels de Santé :

Médecins, Pharmaciens, Chirurgiens-Dentistes, Sages-Femmes et Internes

Formation Validante DPC

8h30 : Accueil, *Café et viennoiseries* - (Salle Camille SOULA)

9h00-11h00 : Séance Plénière - (Grand Amphithéâtre)

1- Actualités 2014-2015 en Pharmacologie Clinique (Pr JL Montastruc)

2- Foie, Médicaments et Alcool

- Bases Pharmacologiques (Dr F Despas)
- Médicaments de l'hépatite (Dr E Guirton)
- Médicaments de la dépendance alcoolique (Dr M Lapeyre-Mestre)

11h30-13h00 : Ateliers Pratiques

Atelier 1 : Les AVK : encore d'actualité? (Dr H Bogherr, Dr F Montastruc, Dr A Piau, Dr D Abadie)

Atelier 2 : Les Antibiotiques, encore automatiques? (Dr A Sommet, Dr G Moulis, Dr G Durrieu)

Atelier 3 : "Addict" et enceinte ! (Dr I Lacroix, J Benevent, A Maurand, AB Beau, C Hurault-Dejarue, Dr C Damase-Michel)

Atelier 4 : Commentaires d'ordonnances (Pr JM Senard, Dr F Despas, Dr C Brefel-Courbon, Dr E Jeanjous)

13h00 : *Adfissiatz*





FACULTÉS DE MÉDECINE DE TOULOUSE



Actualités 2014-2015 en Pharmacologie Clinique

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Service de Pharmacologie
Médicale et Clinique

Pharmacopôle Midi-Pyrénées
Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance,
de Pharmacoépidémiologie
et d'Informations sur le Médicament, Inserm U 1027

CHU, Faculté de Médecine
Toulouse, France

Médicaments et Diabète

1-Insuline

**2-Médicaments agissant sur
insuline**

**3-Médicaments agissant sur
glucose**

Insuline et Dopage

- **Bodybildeurs**
 - **Association très fréquente à anabolisants**
 - **Injection d'insuline + grande quantité de produits sucrés**
 - tout le sucre absorbé passe directement dans les cellules musculaires
 - **Environ 25% des pratiquants de musculation qui utilisent des anabolisants s'injectent aussi de l'insuline**

Insuline et Dopage

- **Mécanisme**
 - **Stockage musculaire des sucres**
 - **Anabolisant**
 - Augmentation de synthèse protéique
 - **Permet l'activation des autres hormones anaboliques**
- **Effets**
 - **Améliore la récupération**
 - **Forte augmentation de l'endurance**
 - peut être multipliée par 2

Insuline et Cancer

- **Effet stimulants de la croissance de insuline**
 - Affinité pour récepteur IGF-1
- **4 études pharmacoépi 2009**
 - Sein
 - Rein
 - ...
- **Rôles respectifs de**
 - Médicament ?
 - Maladie ?
 - Biais ?
- **A connaitre, à surveiler...**

Médicaments et Diabète

1-Insuline

2-Hypoglycémiant agissant sur insuline

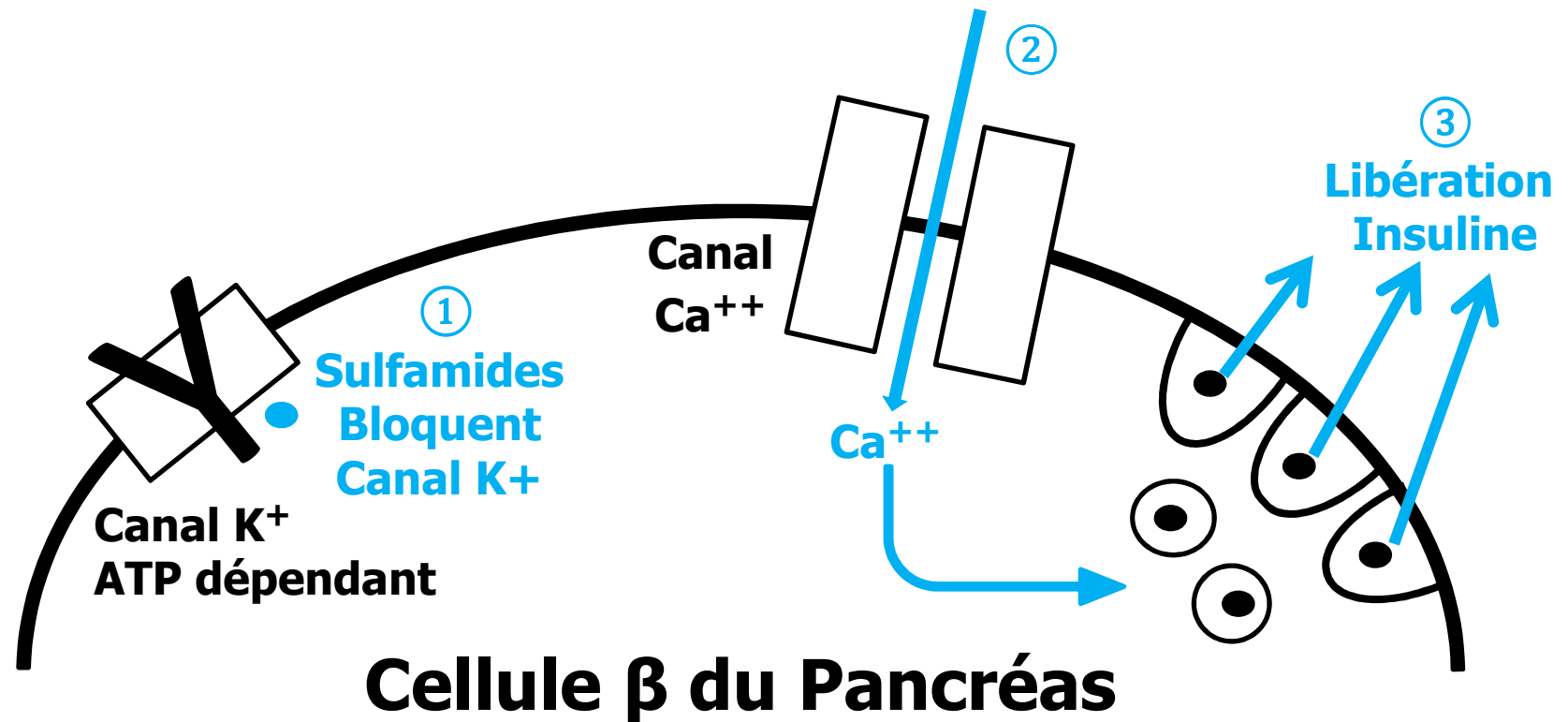
1. Médicaments insulino-sécréteurs

1. Sulfamides hypoglycémiant

- Sulfonylurées

- Glibenclamide DAONIL®, EUGLUCAN®...

MECANISME D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS



Les Sulfamides Hypoglycémiantes bloquent les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β pancréatiques

Plan

1. Insuline

2. Agissant sur insuline

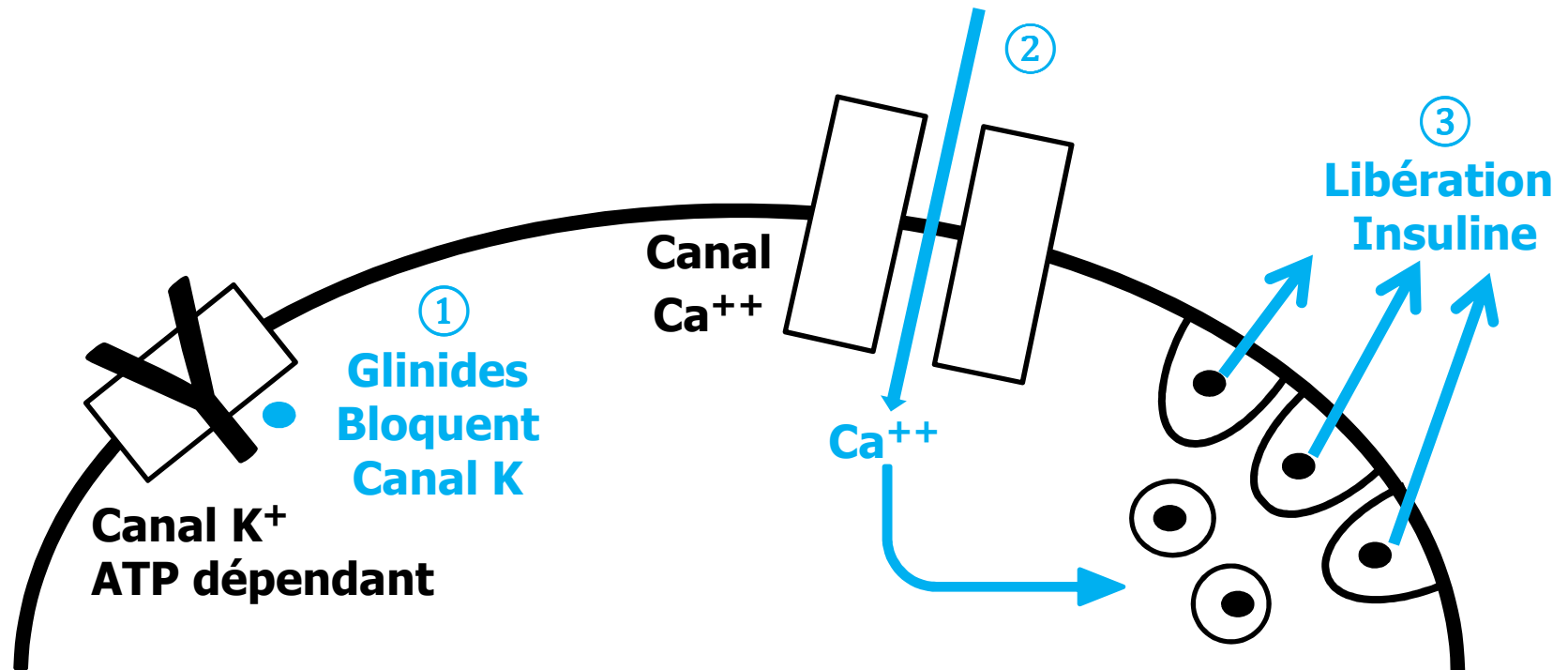
1. Médicaments insulino-sécréteurs

1. Sulfamides hypoglycémiants

2. « Glinides »

Répaglinide NOVONORM®

MECANISME D'ACTION DES GLINIDES



Cellule β du Pancréas

Les Glinides bloquent les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β pancréatiques : effet dépendant du glucose

Plan

1. Insuline

2. Agissant sur insuline

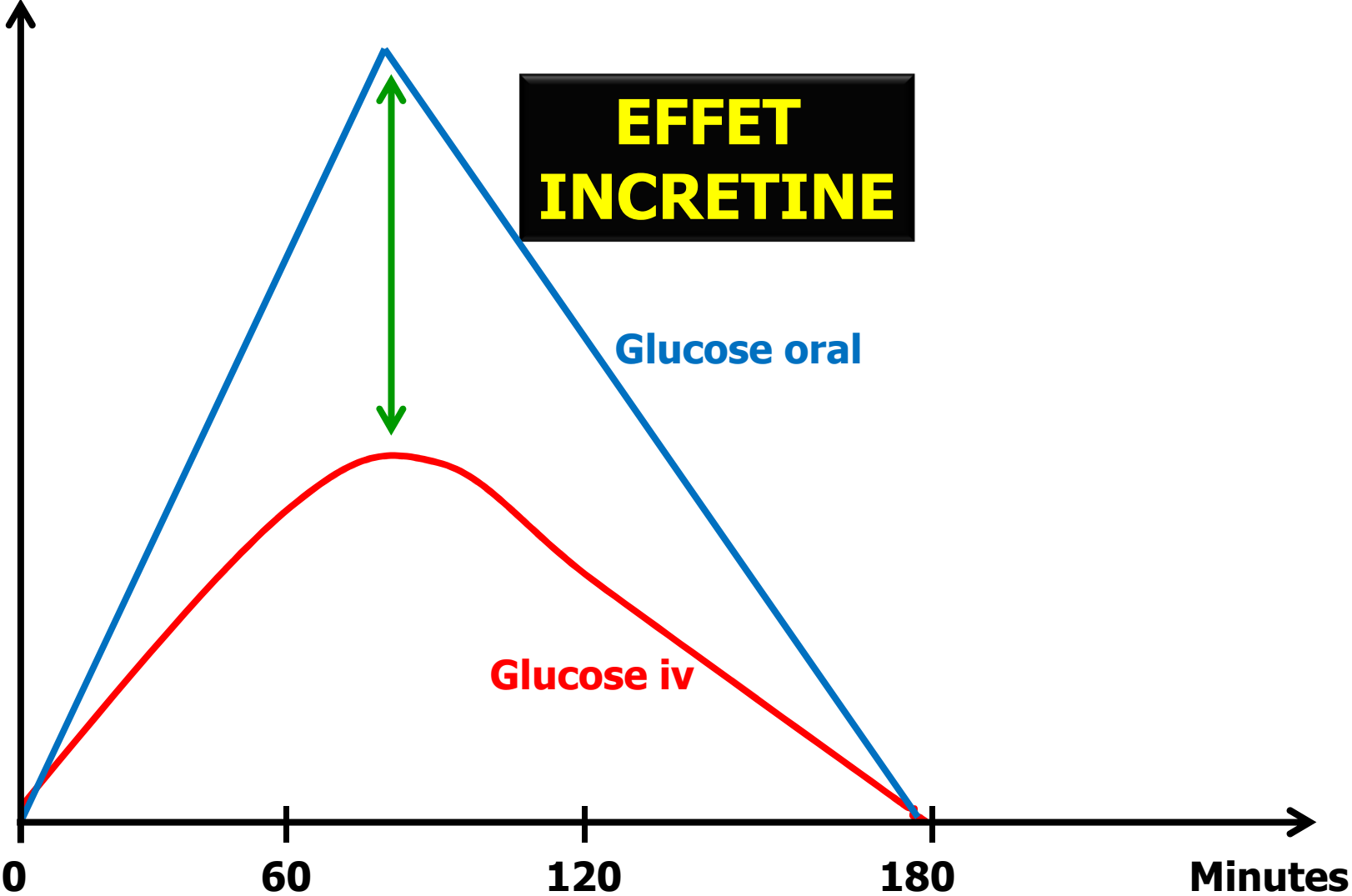
1. Médicaments insulino-sécréteurs

1. Sulfamides hypoglycémiants

2. -Glinides

3. Incrétinomimétiques

Insuline



**EFFET
INCRETINE**

Glucose oral

Glucose iv

Minutes

Les incrétines

Hormones intestinales

GLP-1 Glucagon-Like Peptide	GIP Glucose dépendant Insulinotropic Polypeptide
Secrété par cellules L de partie <i>distale</i> du tube digestif (iléum et colon)	Secrété par cellules K de partie <i>proximale</i> du tube digestif (duodénum)
Stimule libération insuline glucose-dépendante (post-prandiale)	Stimule libération insuline glucose-dépendante (post-prandiale)

3 effets du GLP-1

Glucagon-Like Peptide

1. Augmente sécrétion d'insuline

- Réduction sécrétion de glucagon
- Donc abaisse glycémie

2. Ralentit vidange gastrique

3. Réduit la prise alimentaire

- Diminution du poids

2 familles d'incrétinomimétiques

1-Analogues GLP-1

voie SC

- **Exanotide** BYETTA®
- **Liraglutide** VICTOZA®

2 familles d'incrétinomimétiques

- **1-Analogues GLP-1**

- **2-Inhibiteurs**

DPP-4

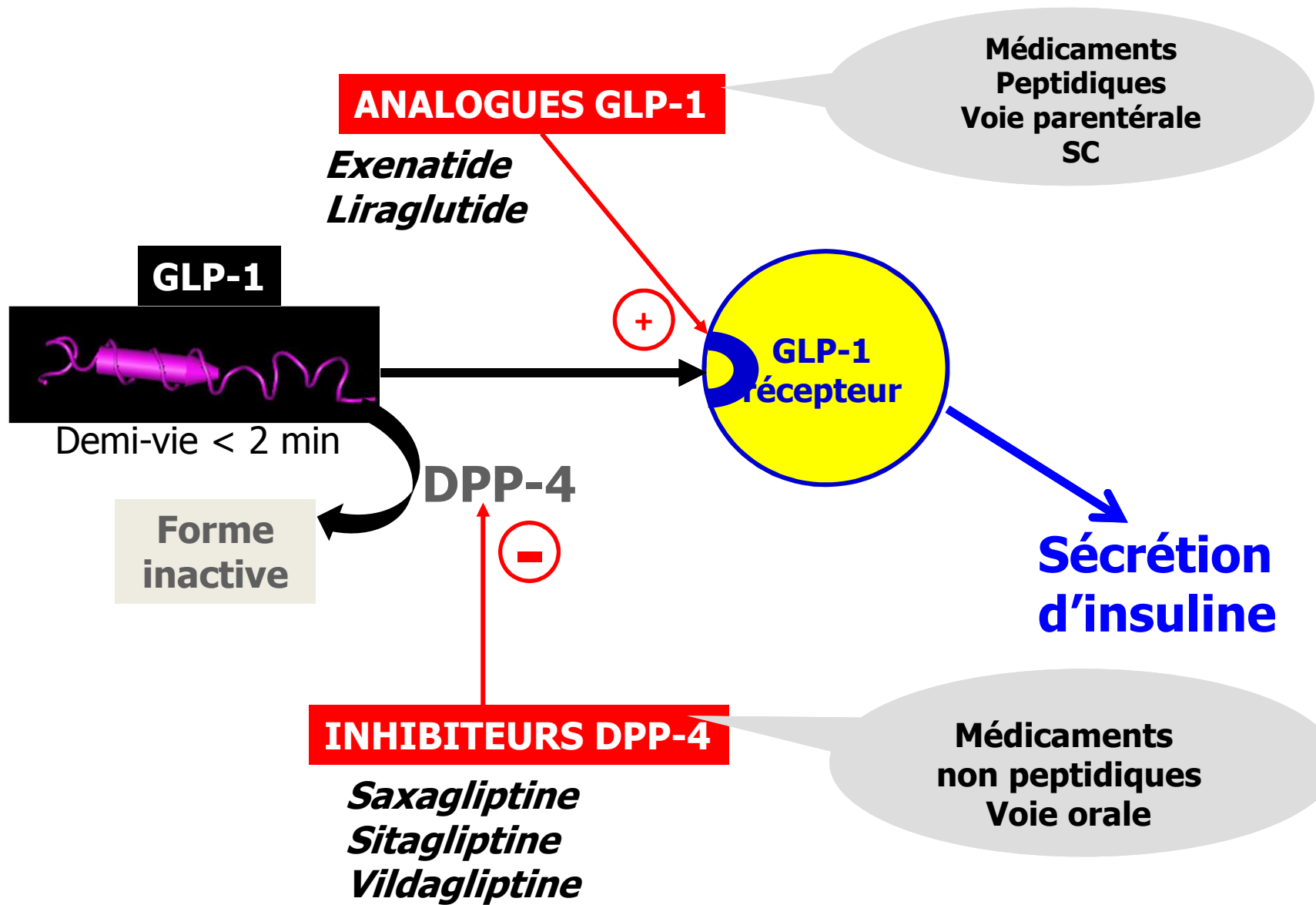
(dipeptidylpeptidase-4)

–« **gliptines** » per os

- Saxagliptine ONGLYZA®

- Sitagliptine JANUVIA®

- Vildagliptine GALVUS®



Effets indésirables des gliptines

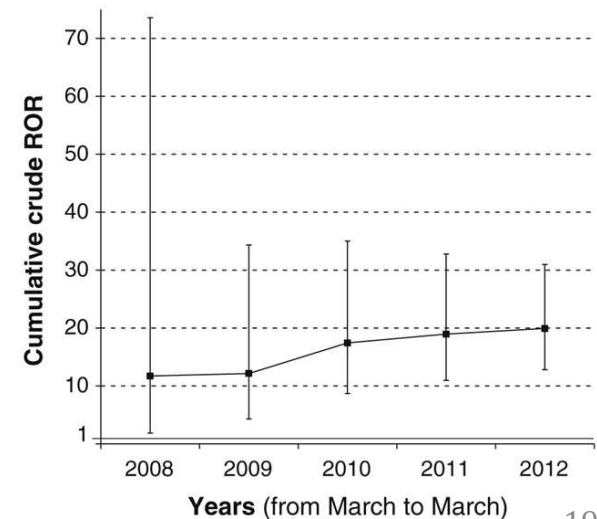
- **1-Hypersensibilités graves**
 - Anaphylaxies, Stevens-Johnson
- **2-Infections**
 - urinaires, respiratoires hautes
- **3-Pancréatites**
 - Cancers du pancréas

Cas / Non Cas: Gliptines et Pancréatites, BNPV 2008-20013

Acta Diabetologica 2014; 51: 491

Drug / therapeutic group	Cases	Non-cases	aROR*	95% CI		p
Exenatide	19	128	28,3	12,8	62,3	<.0001
Liraglutide	39	108	30,4	15,4	60,0	<.0001
GLP-1 agonists	58	89	29,4	16,0	53,8	<.0001
Sitagliptin	53	94	12,4	7,3	21,0	<.0001
Vidagliptin	9	138	7,4	3,1	17,6	<.0001
Saxagliptin	5	142	15,1	4,3	52,7	<.0001
DPP-4 inhibitors	67	80	12,1	7,3	20,0	<.0001
Incretin-based therapies	122	25	15,7	9,8	24,9	<.0001

- **Effet classe**
- **Signal présent dès 1^{ère} année de commercialisation**



Effets indésirables des gliptines

- **Vildagliptine**

- Hépatites
- Troubles de la conduction intracardiaque

- **Saxagliptine**

- Hépatites
- Lymphopénies
- Fractures osseuses
- Surcroit d'insuffisance cardiaque

1. Insuline

2. Hypoglycémiants agissant sur insuline

1. Insulino-sécréteurs

2. Réduisant l'insulino-résistance

- **Chef de file des biguanides**
- **1 seul: Metformine +++**
 - GLUCOPHAGE®, STAGID®, METFORMINE®...

1. Insuline

2. Médicaments agissant sur insuline

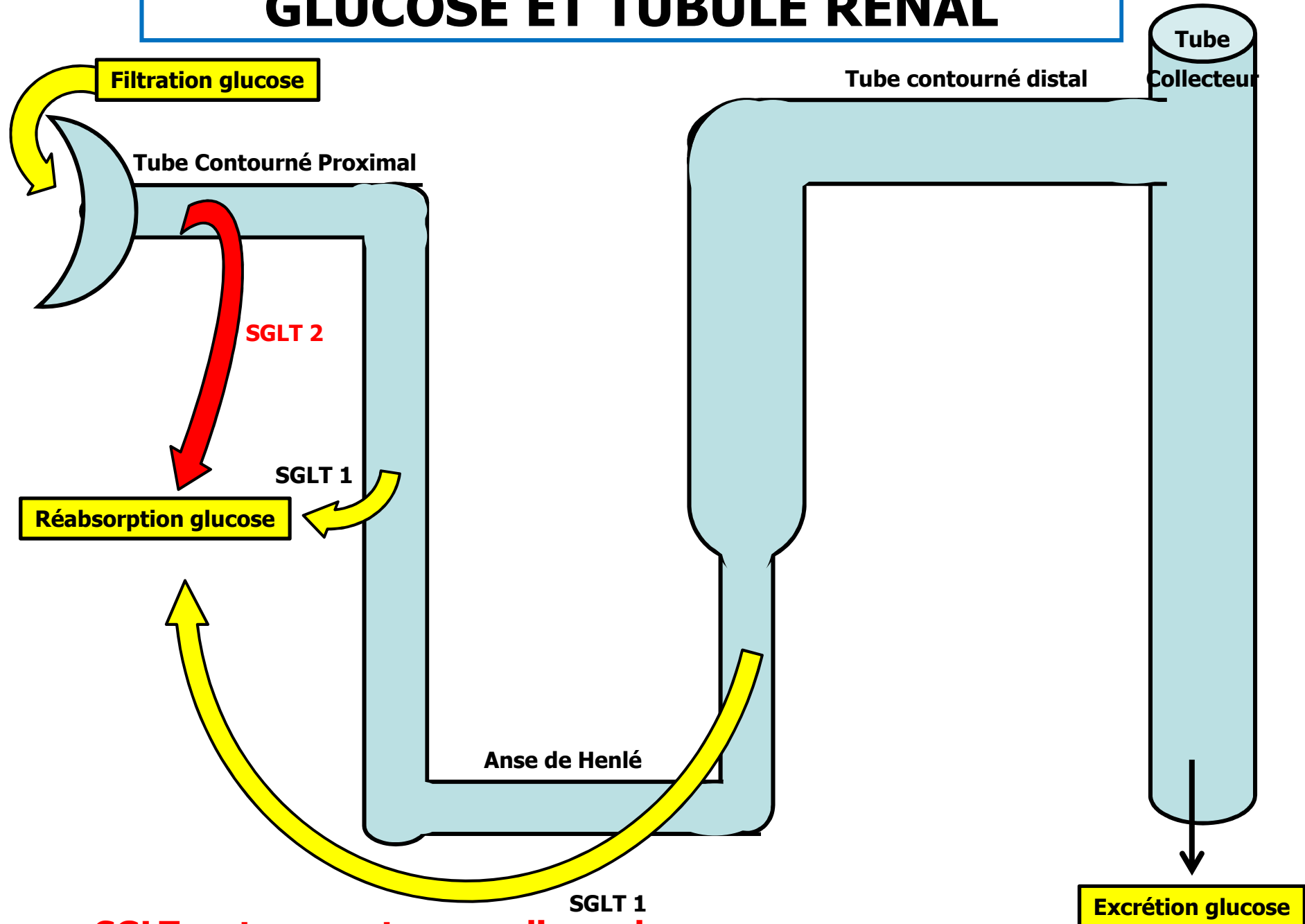
**3. Médicaments agissant sur
glucose**

1. Réduisant Absorption

Acarbose GLUCOR^o

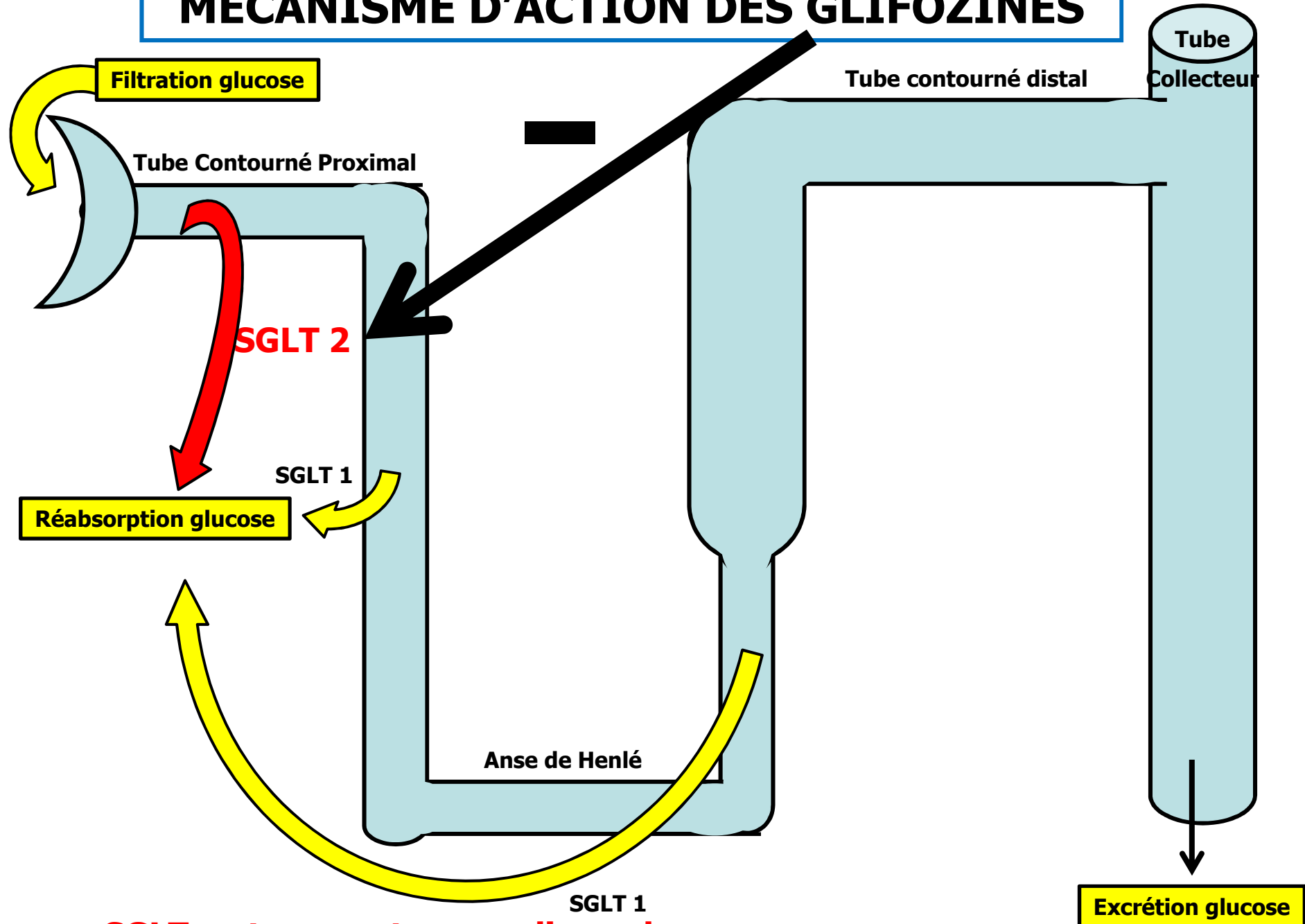
1. Insuline
2. Médicaments insulino-sécréteurs
3. Médicaments agissant sur glucose
 - 3.1-Réduisant Absorption
 - **3.2-Glucosuriques** « glifozines »
 - Inhibiteurs transporteur du glucose SGLT2
 - Dapoglifozine Forxiga®
 - Canaglifozine Invokana®

GLUCOSE ET TUBULE RENAL



SGLT: cotransporteurs sodium-glucose

MECANISME D'ACTION DES GLIFOZINES



SGLT: cotransporteurs sodium-glucose

Effets indésirables des glifozines

- Encore mal connus
- **1-Hypotension artérielle**
 - Diurétiques, natriurétiques
 - Interactions médicamenteuses
- **2-Infections urinaires et génitales**
- **3-Insuffisance rénale**
 - Adulte
 - Grossesse
- **Cancer de la vessie ?**

Pharmacologie Clinique

- **Ne pas confondre**
- **Antidiabétiques: metformine (glibenclamide)**
- **Et**
- **Hypoglycémiants: tous les autres**

Autres médicaments hypoglycémiants

- **Tramadol**
 - Pas codéine

Hypoglycémie associée au tramadol chez un diabétique

Tramadol-Induced Hypoglycemia in a Diabetic Patient

Annie-Pierre Jonville-Bera¹, Aurélie Marie¹,
Didier Magba², Estelle Gedon³ et Elisabeth
Autret-Leca^{1,4}

- 1 Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacopéidiologie et d'Information sur le médicament, CHRU, Tours, France
- 2 Service de Médecine Polyvalente, Centre Hospitalier, Château-Renault, France
- 3 Pharmacie, Centre Hospitalier, Château-Renault, France
- 4 Université François Rabelais de Tours, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Tours, France

pas eu de modification récente des posologies d'insuline. En raison d'une entorse avec immobilisation plâtrée, il est traité par Arixtra® (fondaparinux) et Ixprim® (tramadol et paracétamol). Dès le 1^{er} jour de traitement surviennent plusieurs épisodes d'hypoglycémie coïncidant avec les prises d'Ixprim®. Les hypoglycémies sont traitées par le patient par resucrage et Glucagon®. Mais l'hypoglycémie récidive malgré ces 2 traitements conduisant à l'hospitalisation le soir même. La glycémie est alors à 0,49 g/L environ 3 heures après la dernière prise de tramadol. L'examen clinique est normal. Le patient est apyrétique, ne se plaint d'aucune douleur et n'a pas de signe fonctionnel urinaire. En l'absence d'antécédent, il n'est pas réalisé de bilan hépatique. L'apport de glucose intra veineux (IV) [glucosé 30 % puis perfusion à 10 %] permet l'obtention d'une glycémie à 0,93 g/L. La glycémie est à 1,91 g/L puis 2,7 g/L respectivement 4 et 6 heures après l'admission. L'insulinothérapie est reprise à la posologie habituelle 11 heures après l'admission, la glycémie étant à 2,56 g/L. L'hypoglycémie ne récidive pas au cours de la surveillance hospitalière de 24 heures, ce qui permet un retour à domicile avec poursuite de l'insulinothérapie et de l'Arixtra®, mais arrêt définitif du tramadol.

Plasma Glucose—Lowering Effect of Tramadol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Juei-Tang Cheng,¹ I-Min Lin,¹ Tzong-Fong Tzeng,³ Feng-Hwa Lu,² and Chih-Jen Chang²



ELSEVIER

BRAIN
RESEARCH
BULLETIN

Brain Research Bulletin 67 (2005) 77–86

www.elsevier.com/locate/brainresbull

The effect of tramadol on the plasma glucose level of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats was investigated. A dose-dependent lowering of plasma glucose was seen in the fasting STZ-induced diabetic rats 30 min after intravenous injection of tramadol. This effect of tramadol was abolished by pretreatment with naloxone or naloxonazine at doses sufficient to block opioid μ -receptors. However, response to tramadol was not changed in STZ-induced diabetic rats receiving *p*-chlorophenylalanine at a dose sufficient to deplete endogenous 5-hydroxytryptamine (5-HT). Therefore, mediation of 5-HT in this action of tramadol is ruled out. In isolated soleus muscle, tramadol enhanced the uptake of radioactive glucose in a concentration-dependent manner. The stimulatory effects of tramadol on glycogen synthesis were also seen in hepatocytes isolated from STZ-induced diabetic rats. The blockade of these actions by naloxone and naloxonazine indicated the mediation of opioid μ -receptors. The mRNA and protein levels of the subtype 4 form of glucose transporter in soleus muscle were increased after repeated treatments for 4 days with tramadol in STZ-induced diabetic rats. Moreover, similar repeated treatments with tramadol reversed the elevated mRNA and protein levels of phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver of STZ-induced diabetic rats. These results suggest that activation of opioid μ -receptors by tramadol can increase the utilization of glucose and/or decrease hepatic gluconeogenesis to lower plasma glucose in diabetic rats lacking insulin. *Diabetes* 50:2815–2821, 2001

Unlike the analgesic effects of opioids, their effects on glucose metabolism in diabetes have received little attention. In diabetic patients, β -endorphin stimulates insulin secretion (1). Also, β -endorphin is known to be involved in plasma glucose homeostasis (2,3). Opioid receptors in the pancreas have been investigated for this regulation of plasma

glucose (4,5). However, the effect of opioids on glucose homeostasis does not depend entirely on insulin. In our previous study (6), we found that β -endorphin is also responsible for the reduction of plasma glucose during cold exposure in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats, which were used as a type 1 diabetes model. Actually, injection of exogenous β -endorphin lowered plasma glucose in STZ-induced diabetic rats (6). Moreover, we demonstrated that loperamide, an agonist of opioid μ -receptors, could lower plasma glucose in STZ-induced diabetic rats (7). Thus, it has been shown that activation of opioid μ -receptors may produce a plasma glucose-lowering effect in diabetic rats lacking insulin. Clinically, tramadol has widely been used as an analgesic through activation of opioid μ -receptors (8–11) and others (9). In the present study, we investigated the effect of tramadol on plasma glucose and characterized the role of opioid μ -receptors in the action of tramadol during the absence of insulin, both in vivo and in vitro. We also examined the influence of repeated treatments with tramadol on the mRNA and protein levels of the glucose transporter subtype 4 (GLUT4) form in skeletal muscle (12) and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), a rate-limiting enzyme of gluconeogenesis in the liver (13), in STZ-induced diabetic rats.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Animal models. Male Wistar rats weighing 200–250 g were obtained from the Animal Center of National Cheng Kung University Medical College, STZ-induced diabetic rats, used as a type 1 diabetes model, were prepared by administering an intravenous injection of STZ (Sigma Chemical, St. Louis, MO) (60 mg/kg) to male Wistar rats aged 8–10 weeks after the animals were fasted for 3 days. Rats with plasma glucose concentrations ≥ 20 mmol/L, in addition to polyuria and other diabetic features were considered to have type 1 diabetes. All studies were carried out 2 weeks after the injection of STZ. All animal procedures were performed according to the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* of the National Institutes of Health as well as the guidelines of the Animal Welfare Act.

Experimental protocols.

Experiment 1. Effect of tramadol on plasma glucose. The rats were divided into two groups for the investigation. After fasting overnight, STZ-induced diabetic rats in group 1 received an intravenous injection of tramadol (Paiou Pharmaceuticals, Kaohsiung City, Taiwan) at the desired doses, and blood samples (0.1 ml) were collected under sodium pentobarbital anesthesia (30 mg/kg, i.p.) from the tail vein for measurement of plasma glucose. In the preliminary experiments, tramadol was found to produce the maximal plasma glucose-lowering effect in STZ-induced diabetic rats 30 min after injection. Thus, the effects of tramadol on plasma glucose, insulin, and C-peptide were determined using blood samples collected at 30 min after the injection. STZ-induced diabetic rats receiving a similar injection of vehicle at the same volume were used as controls and defined as group 2. Further experiments were performed with pharmacological inhibitors, either naloxone or naloxonazine, which were obtained from Research Biochemical (Natick, MA).

Tramadol enhances hepatic insulin sensitivity via enhancing insulin signaling cascade in the cerebral cortex and hypothalamus of 90% pancreatectomized rats

Soo Bong Choi^a, Jin Sun Jang^b, Summin Park^{b,*}

^a Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konkuk University, Republic of Korea

^b Department of Food & Nutrition, College of Natural Science, Hoseo University, Republic of Korea

Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France

Delphine Abadie¹, Geneviève Durrieu¹, Anne Roussin¹, Jean-Louis Montastruc¹ et le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance²

1 Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, et Centre Midi-Pyrénées d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, Centre hospitalier universitaire, Toulouse, France
2 Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Texte reçu le 21 janvier 2013; accepté le 15 février 2013

Mots clés :

pharmacovigilance ;
effet indésirable ;
suivi national ;
tramadol ;
hypoglycémie ;
hyponatrémie

Résumé - Objectif. Le tramadol est un opioïde de palier 2 indiqué en France dans les douleurs modérées à sévères. Une enquête nationale de pharmacovigilance a été mise en place après le retrait du dexpropoxyphène. **Méthodes.** Nous avons analysé les notifications françaises d'effets indésirables « graves » (EIG) imputées au tramadol et parvenues aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou aux firmes pharmaceutiques entre le 1^{er} août 2010 et le 31 juillet 2011. **Résultats.** Durant la période d'enquête, 296 cas d'EIG ont été notifiés aux CRPV et 59 aux firmes. Outre les EIG opioïdes, nous avons identifié plusieurs EIG sérotoninergiques, dont des convulsions et des syndromes sérotoninergiques. Nous avons aussi mis en évidence des EIG « inattendus », certains méconnus des professionnels de santé (hypoglycémie, hyponatrémie), d'autres n'ayant jamais fait l'objet de publications (cédèmes des membres inférieurs, pancréatites). **Conclusion.** Ce suivi montre qu'à côté des EIG opioïdes ou sérotoninergiques bien décrits, le tramadol peut aussi déterminer 2 autres EIG relativement peu connus : hypoglycémie et hyponatrémie.

Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs

Cécile Bouammi,¹ Jérôme Esnarmon,¹ Amélie Dorvaloy,¹ Aurélie Cranchaillat,¹ Pascal Saurats,¹ Jacques Descostes,¹ Thierry Maillet,¹ the French Association of Regional Pharmacovigilance Centres²

Centre de Pharmacovigilance, Centre de Pharmacopépidémiologie (France Méditerranée Occidentale), Centre de Pharmacovigilance, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France
² Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, France

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

Tramadol is a step 2 analgesic drug. It has been associated with hypoglycaemia and hyponatraemia, which are relatively rare adverse effects with tramadol.

In the context of our knowledge, there is no large study comparing the occurrence of hypoglycaemia and hyponatraemia associated with other step 2 analgesic drugs.

WHAT THIS STUDY ADDS

The aim of this study was to compare the occurrence of hypoglycaemia and hyponatraemia associated with tramadol and other step 2 analgesic drugs. The results show that the occurrence of hypoglycaemia and hyponatraemia associated with tramadol is similar to that of other step 2 analgesic drugs.

Correspondence:

Dr Thierry Maillet, Centre de Pharmacovigilance, Centre de Pharmacopépidémiologie, Université de Toulouse, Faculté de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France.
Tel: +33 (0) 5 61 10 6097
Fax: +33 (0) 5 61 10 6080
E-mail: thierry.maillet@univ-toulouse.fr

Keywords:

adverse drug reactions, analgesic drugs, hypoglycaemia, hyponatraemia, tramadol

Received:

30 June 2012

Accepted:

18 August 2012

Accepted Article Published Online:

4 September 2012

AIMS

The risk of hypoglycaemia with tramadol (TM) is not well described. Our aim was to analyse spontaneous reports of hypoglycaemia reported to the French Pharmacovigilance database and to compare these data with two other step 2 analgesic drugs.

METHODS

Cases of hypoglycaemia associated with TM, hydrocodone/pseudoephedrine (HP) and codeine (CO) reported between 1997 and November 2012 in the French pharmacovigilance database were compared.

RESULTS

Seventy-two cases of hypoglycaemia associated with HP (and 4) with TM were retained for evaluation. The age range reported with CO) was 40 and 76 years (median 60). Most subjects were elderly people with no significant difference in age between CO) and TM cases (patients: 67 (3.31 vs 89.4 = 22.1 years), respectively) occurred after a median of 4 and 3 days with CO) and TM treatment, respectively. The

Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol)

Neda Tavassoli,^{1,2} Maryse Lapeyre-Mestre,^{1,2} Agnès Sommet,^{1,2} Jean-Louis Montastruc^{1,2} & the French Association of Regional Pharmacovigilance Centres³

Pharmacoépidémiologie

Méthode Cas / Non-Cas

Mesure de disproportionnalité
à partir d'une hypothèse pharmacodynamique

Original Investigation

Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain

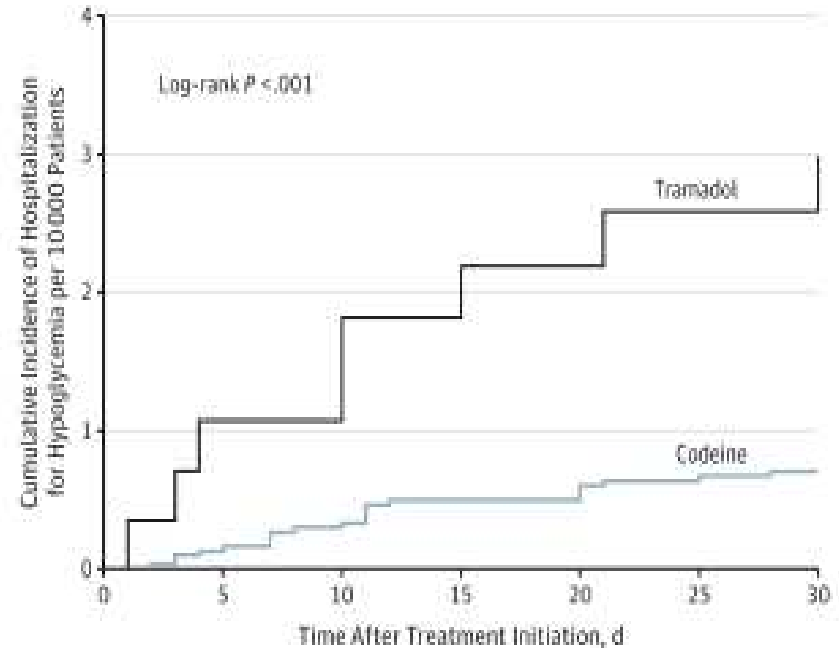
**JAMA
2015**

Jean-Pascal Fournier, MD, PhD; Laurent Azoulay, PhD; Hui Yin, MSc; Jean-Louis Montastruc, MD, PhD; Samy Suissa, PhD

Table 2. Crude and Adjusted Odds Ratios of Hospitalization for Hypoglycemia Comparing Use of Tramadol With Codeine in the Primary Nested Case-Control Approach

Use ^a	No. (%)		Crude OR ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c
	Cases (n = 1105)	Controls (n = 11 019)		
Codeine	192 (17.4)	1454 (13.2)	1.00	1 (Reference)
Tramadol hydrochloride	48 (4.3)	151 (1.4)	2.07	1.52 (1.09-2.10)
Time since first tramadol prescription, d ^d				
≤30	19 (1.7)	32 (0.3)	3.20	2.61 (1.61-4.23)
>30	29 (2.6)	119 (1.1)	1.68	1.17 (0.78-1.75)

Figure 2. Cumulative Incidence of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients Newly Treated With Tramadol Hydrochloride and Codeine in the First 30 Days After Treatment Initiation



Pharmacoépidémiologie
étude cas-témoin

Autres médicaments hypoglycémiants

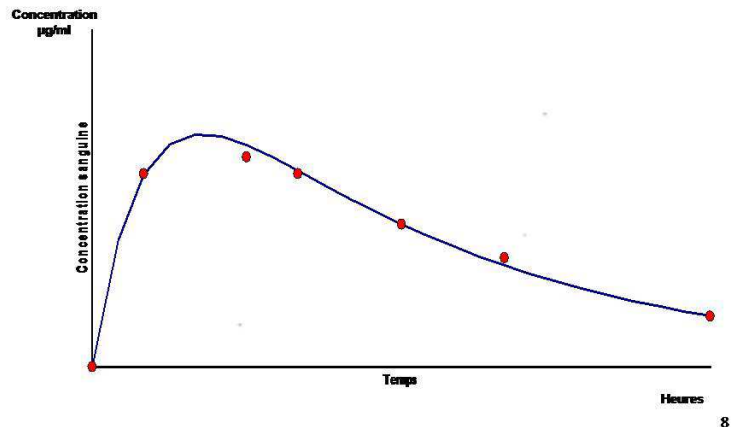
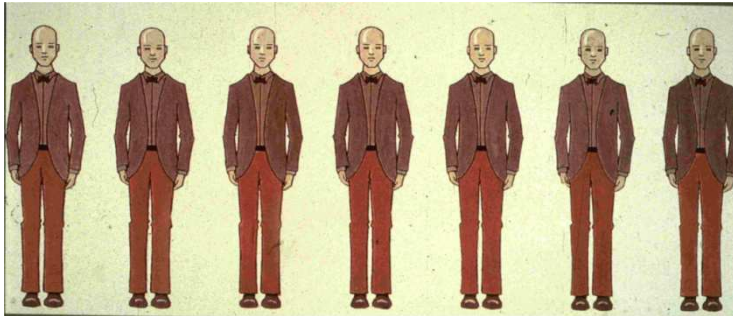
- **Tramadol**
 - Pas codéine
- **Sulfamides antibactériens**
- **Alcool**
- **Aussi, chez diabétique (attention)**
 - IRS
 - IEC

Actualités de PharmacoVigilance

Insuffisance des Essais Cliniques Nécessité de la Pharmacoépidémiologie

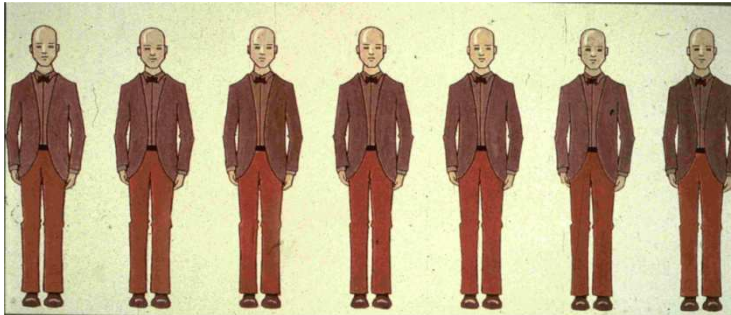
Essais cliniques

Compare sujet moyen
à sujet moyen

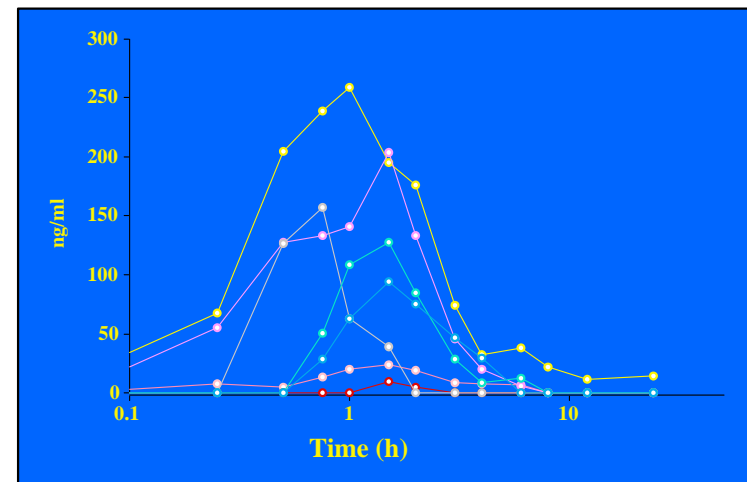
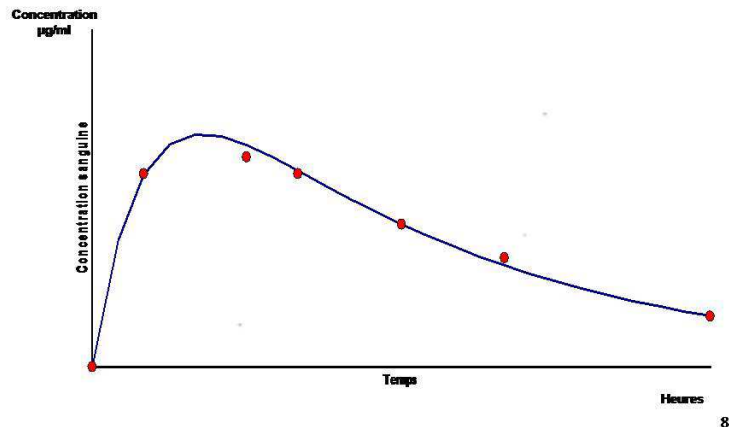
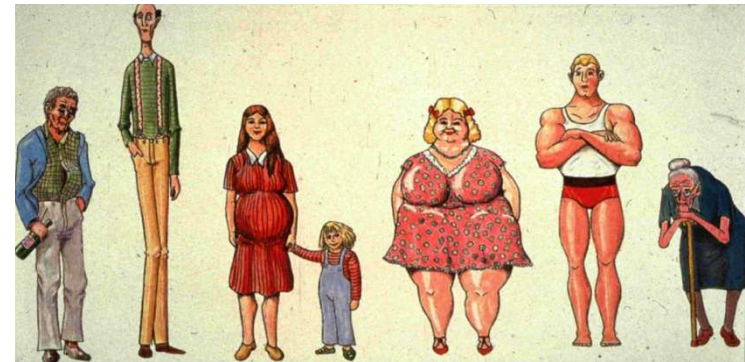


Insuffisance des Essais Cliniques Nécessité de la Pharmacoépidémiologie

Essais cliniques



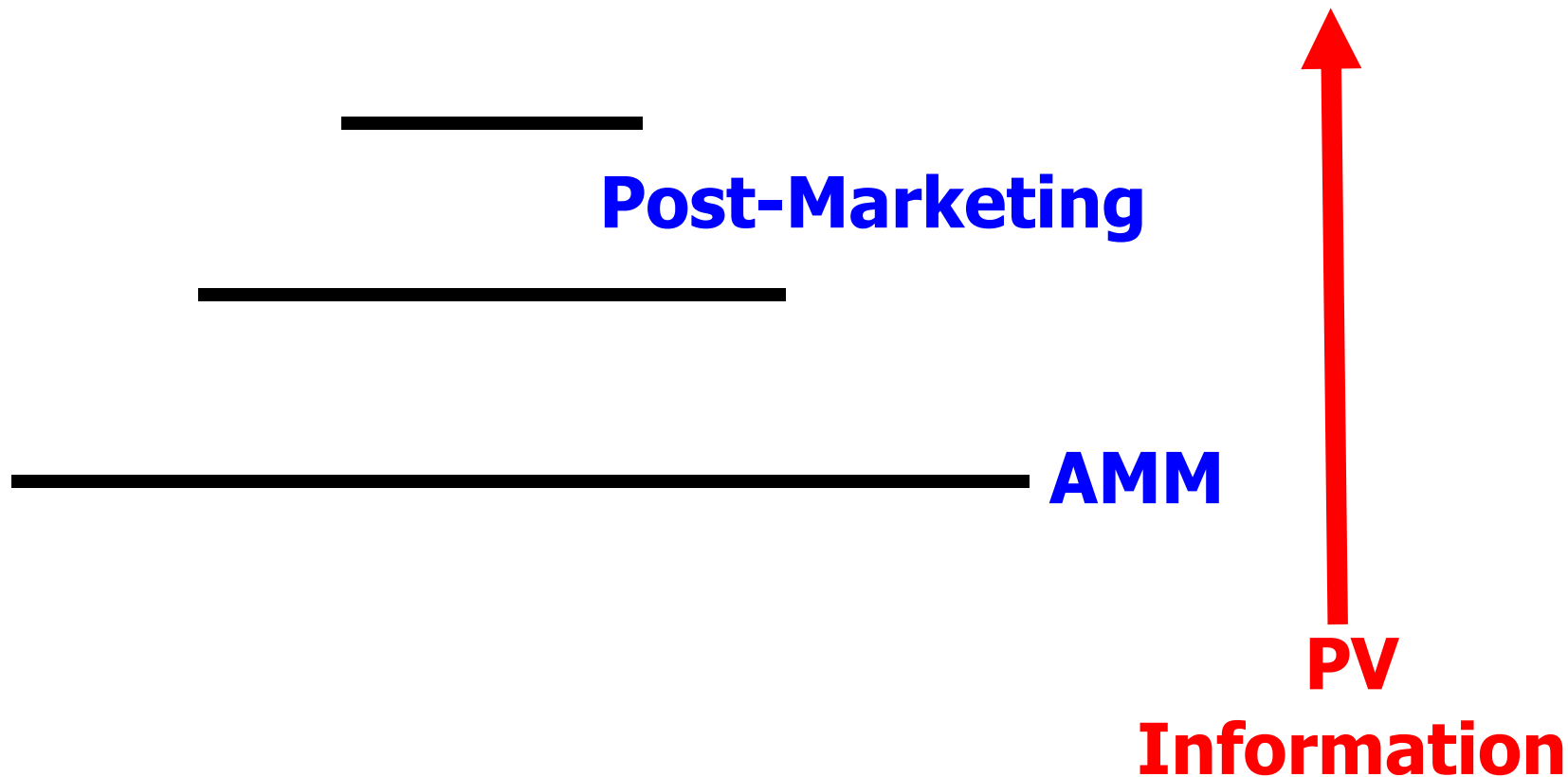
« Vraie vie »



Désastres Répétés de Santé Publique

PharmacoVigilance moderne

Diminuer **l'incertitude** dans la balance Bénéfice /
Risque des Médicaments pour une prescription
plus sûre pour nos patients





VigiBIP
Toulouse



VigiBIP
Toulouse

Déclaration d'effet(s) indésirable(s)
médicamenteux
Information(s) sur le médicament ou la
pharmacodépendance



Déclarer



Question



Profil

Mentions légales



Les Effets



Que décrire ?

Date de survenue



Date de fin



Evolution



Ajouter des photos



Caméra



Album



Soumettre au CRPV



Disponible sur

App Store



DISPONIBLE SUR

Google play

Disponible depuis le
06/01/15

CONSULTATION

« Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance »

- **Lundi matin 8h30**
- **Pavillon Turiaf, Hôpital Purpan**
- **Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90**

- **Permanence CRPV: 05 61 25 51 12**
- **pharmacovigilance@chu-toulouse.fr**

Amphétamines « cachées »
Encore et toujours !

Coupe-faim : médicaments sous surveillance

La France s'oppose à l'autorisation en Europe de Mysimba, un nouveau médicament anti-obésité.

ANNE PRIGENT

OBÉSITÉ La France ne veut pas de Mysimba. Pour les autorités sanitaires françaises, ce médicament contre l'obésité qui associe le bupropion et la naltrexone comporte plus de risques qu'il n'apporte de bénéfices. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) fait part de ses craintes dans un courrier adressé à l'Agence européenne du médicament (EMA), qui est en passe d'autoriser ce médicament. Le directeur de l'ANSM, Dominique Martin, y explique ses doutes sur la sécurité cardio-vasculaire du médicament et sur les possibles risques de dépression et suicides.

« Les risques liés à ces molécules, même s'ils sont minimes, ce qui reste à démontrer, sont inacceptables au regard du bénéfice faible sur la perte de poids. Mais les autres pays européens n'ont pas connu les problèmes liés au Mediator qui était un médicament français. Ils sont donc moins prudents », explique le professeur Jean-Louis Montastruc, pharmacologue au CHU de Toulouse. En effet, si la France a

Michel Krempf, endocrinologue au CHU de Nantes. Sans doute. Mais jusqu'à présent, alors que la plupart des produits commercialisés depuis des décennies se sont révélés au mieux peu efficaces (Xenical) et au pire dangereux (Acomplia, ou rimonabant), il y a toujours eu un emballage pour ces molécules qui affichent la promesse de kilos en moins. Le mirage de la pilule miracle pour maigrir n'est pas près de s'évanouir.

Dernière molécule à la mode : le bupropion, médiatisé dans la prise en charge de l'alcoolisme, est aujourd'hui expérimenté par des boulimiques ou... pour per-

Le mirage de la pilule miracle pour maigrir n'est pas près de s'évanouir. ZARETSKAYA/FOTC

dre simplement quelques kilos. « Le bupropion, myorelaxant, agit sur certains récepteurs des neurones en coupant l'envie irrépressible de recherche d'alcool. Il peut avoir le même mécanisme d'action sur l'envie irrépressible de nourriture rencontrée dans la boulimie », explique Gilles Mithieux, directeur de recherche de l'unité Inserm 655 Nutrition et cerveau à Lyon.

Peut-on pour autant prescrire le bupropion à des boulimiques ? « Cette molécule pourrait être intéressante dans certains troubles du comportement alimentaire. Elle n'a cependant fait l'objet d'aucune étude scientifique dans ce cadre et nous devons donc rester très prudents. Mais il est certain que nous avons besoin de nouvelles approches », affirme le professeur Philip Got-

DR JEAN-MICHEL LECERF



ENDOCRINOLOGUE-NUTRITIONNISTE (INSTITUT PASTEUR DE LILLE, CHRU DE LILLE)

L'obésité n'est pas considérée comme une vraie maladie et la recherche pharmacologique en pâtit

Faut-il s'inquiéter de l'usage des coupe-faim hors autorisation

Comment expliquez-vous l'absence de médicaments efficaces et sans risque?

« Il y a un hyper-tendu de se forcer à se tendre, par exemple »

Amphétamines « cachées » Encore et toujours !

- **Méthylphénidate** Ritaline® , Concerta®
 - **Des notifications**
 - d'Hypertension Artérielle Pulmonaire
 - et de Valvulopathies...
 - **Risque faible...**
 - **A réserver aux cas graves...**

N'abusons pas du paracétamol

Ce médicament généralement bien toléré présente des risques lorsqu'il est pris à haute dose et à long terme.

Fig ASO
49 ARS 2015



Selon une étude, le paracétamol augmenterait le risque de maladies cardio-vasculaires. ANNA SUBBOTINA/FOTOLIA

pharmacovigilance, nous nous appuyons toujours sur un faisceau de preuves », note-t-il, rappelant que le paracétamol reste l'antalgique de référence, car il est très bien toléré.

Attention au surdosage

La quantité maximale de paracétamol autorisée est de 4 g par jour pour un adulte. Au-delà, le surdosage expose à des lésions hépatiques graves potentiellement mortelles, bien documentées. Il faut néanmoins ajuster le raisonnement au profil du consommateur : une dose quotidienne normale de 3 g de paracétamol peut s'avérer toxique à long terme chez une personne âgée qui s'alimente peu, quand elle n'aura pas d'effets indésirables chez un sujet bien portant.

S'il n'est pas question d'alarmer les usagers ponctuels de paracétamol, qui en prennent l'espace de quelques jours pour soigner une fièvre, une migraine ou une poussée de dents, la question est plus complexe pour les consommateurs de long terme - des personnes souffrant d'arthrose pour la plupart.

« Cela pose une vraie question : que peut-on leur offrir si on s'interdit le paracétamol, à l'heure où 5 médicaments anti-arthrosiques viennent d'être déremboursés ? », s'interroge le Pr. Bégaud, qui appelle les autorités sanitaires à lancer une étude fiable sur les effets à long terme de ce médicament. ■

Douleur, fièvre, mode d'emploi

Le paracétamol reste le médicament de référence contre la douleur et la fièvre, qui peut être donné aux bébés et aux femmes enceintes. Il est bien toléré et présente peu d'interactions avec les autres médicaments. La dose maximale autorisée ne doit toutefois pas être dépassée sous risque d'atteinte grave du foie. L'ibuprofène ne doit son action antalgique indirecte qu'à ses propriétés anti-inflammatoires. Son usage doit donc être réservé à des états inflammatoires (otites, angines, douleurs articulaires...), souligne

le Pr Jean-Louis Montastruc, pharmacologue à Toulouse. L'ibuprofène est déconseillé en cas d'antécédents d'ulcères de l'estomac, d'hémorragies digestives et à partir du début du 6^e mois de grossesse. L'aspirine est désormais sur tout utilisée comme « antiagrégant plaquettaire » et n'a plus vraiment sa place dans l'automédication, poursuit le Pr. Montastruc. Pour ces trois molécules, l'Agence du médicament recommande de consulter si les symptômes persistent. P.F.

PAULINE FRÉOUR @Pauline_Freour

PHARMACOVIGILANCE Le paracétamol est la molécule la plus vendue en France, le médicament du quotidien par excellence que l'on garde au fond du sac par précaution et qu'on offre sans réticence à un collègue ou un enfant se plaignant de maux de tête. En vente libre, le paracétamol a été largement présenté, y compris par les médecins, comme sans danger... Pourtant, comme tout principe « actif », c'est-à-dire efficace, il n'est pas dénué d'effets indésirables, et sans doute même davantage qu'on ne le pensait, conclut une étude britannique parue lundi (*Annals of the Rheumatic Diseases*).

Les auteurs, des experts de l'université de Leeds, ont réuni quelque 1900 études déjà publiées sur les effets toxiques du paracétamol. Ils en ont retenu huit, les seules jugées assez robustes scientifiquement pour être analysées, ce qui, de leur propre aveu, est peu et affaiblit légèrement la portée de leurs conclusions statistiques. Néanmoins, leur bilan est clair : « Au vu des résultats présentés ici, nous pensons que le risque réel associé à la prescription de paracétamol est supérieur à ce qui est perçu par la communauté médicale », écrit le Pr Philipp Conaghan.

Selon cette étude, les personnes prenant quotidiennement une dose acceptable mais élevée de paracétamol (3 g par

jour) ont un risque de décès prématuré accru jusqu'à +60 %. Elles présentent aussi une probabilité plus élevée de connaître un accident cardio-vasculaire (+19 %), une hémorragie intestinale (+11 à 49 %) ou des atteintes rénales. « Les risques du paracétamol ont longtemps été sous-estimés », confirme le Pr Bernard Bégaud, pharmacologue à l'université de Bordeaux. Certains dangers mis en évidence dans cette étude ne sont néanmoins pas une surprise. « Au vu de statistiques ambigües, nous suspicions déjà une toxicité rénale et hépatique de cette

molécule à doses normales », précise-t-il. Le Pr Jean-Louis Montastruc, pharmacologue à Toulouse, est plus réservé sur la validité des résultats. « Cette étude est la seule à établir ce lien de cause à effet, qui n'a jamais, par exemple, été notifié par des médecins au cours de leur pratique. Or, en

Le Pr Jean-Louis Montastruc, pharmacologue à Toulouse.

L'ibuprofène est déconseillé en cas d'antécédents d'ulcères de l'estomac, d'hémorragies digestives et à partir du début du 6^e mois de grossesse.

L'aspirine est désormais sur tout utilisée comme « antiagrégant plaquettaire » et n'a plus vraiment sa place dans l'automédication, poursuit le Pr. Montastruc.

Pour ces trois molécules, l'Agence du médicament recommande de consulter si les symptômes persistent.

P.F.

Médicaments et Personnes âgées

Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs!

François Montastruc · Virginie Gardette ·
Christelle Cantet · Antoine Piau ·
Maryse Lapeyre-Mestre · Bruno Vellas ·
Jean-Louis Montastruc · Sandrine Andrieu ·
REAL.FR Group

Eur J Clin Pharmacol (2014) 70:1147–1148
DOI 10.1007/s00228-014-1717-7

LETTER TO THE EDITORS

Atropinic burden of prescription forms in France: a study in community pharmacies in 2013

François Montastruc · Elodie Retailleau · Vanessa Rousseau ·
Haleh Bagheri · Jean-Louis Montastruc

Trop d'atropiniques Et de benzodiazépines



Potentially Inappropriate Drug Prescribing and Associated Factors in Nursing Homes



Charlène Cool MSc^{a,b,c,*}, Philippe Cestac PharmD, PhD^{a,c},
Charlotte Laborde PharmD, PhD^c, Cécile Lebaudy PharmD^c,
Laure Rouch PharmD^{a,c}, Benoit Lepage MD, PhD^{a,d}, Bruno Vellas MD, PhD^{a,e},
Philippe de Souto Barreto PhD^{e,f}, Yves Rolland MD, PhD^{a,e},
Maryse Lapeyre-Mestre MD, PhD^{a,b}

^aUMR INSERM 1027, University of Toulouse III, Toulouse, France

^bService de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (CHU de Toulouse), Toulouse, France

^cPôle Pharmacie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^dService d'épidémiologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^eGérontopôle de Toulouse, Institut du Vieillessement, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

^fUMR 7268 ADES, Aix-Marseille Université/EFS/CNRS, Marseille, France

MEDICAMENTS ATROPINIQUES (ANTIMUSCARINIQUES)

1. ATROPINE

2. ATROPINIQUES

1. Antinaupathiques: scopolamine SCOPODERM®
2. Antispasmodiques
 1. Urinaires: oxybutinine DITROPAN® DRIPTANE®
 2. Digestifs: clidinium + chlordiazépoxyde LIBRAX®
3. Bronchodilatateurs
 - ipratropium ATROVENT® tiotropium SPIRIVA®
4. «Centraux» antiparkinsoniens: trihexyphenidyle ARTANE®
5. Collyres mydriatiques: tropicamide MYDRIATICUM®



3. PROPRIETES LATERALES ATROPINIQUES

1. Anti-H1 de première génération
2. Neuroleptiques (phenothiazines)
3. Tous les Antidépresseurs imipraminiques
 - clomipramine ANAFRANIL®, amitriptyline LAROXYL®
4. Antalgique: néfopam ACUPAN®
5. Autres en automédication: aérophagie, hémorroïdes...

Autres Actualités de PV

Médicaments à éviter BIP31.fr

- **Glucosamine Voltaflex®**
- **Strontium Protelos®**
- **Kétoprofène gel Ketum ®**
 - Déremboursement début 2015

Autres Actualités de PV

Médicaments à éviter BIP31.fr

- **Domperidone** Motilium® Peridys®
 - Troubles du rythme cardiaque
- **Olmésartan**
 - Entéropathies graves

Autres Actualités de PV

Médicaments à éviter BIP31.fr

- **Ivabradine Procoralan®**
 - **Anticalcique, Inhibiteur du courant I_{KF}**
 - **Patients angor stable**
 - **Surcroît de mortalité**

Autres Actualités de PV

Médicaments à éviter BIP31.fr

- **Thiocolchicoside Coltramy®**
 - **Génotoxique et tératogène**
 - **Diarrhées, photodermatoses, hypersensibilité...**

Benzodiazépines et dérivés

- **Hypnotiques**
 - **Benzodiazépines**
 - **Estazolam** Nuctalon®
 - **Loprazolam** Havlane®
 - **Lormetazepam** Noctamide®
 - **Nitrazepam** Mogadon ®
 - **Témazépam** Normison®
 - **« Z drugs »**
 - **Zopiclone** Imovane®
 - **Zolpidem** Stilnox®
- **SMR « faible »: remboursement 15%**

Pour terminer...

- **Dérangeant ou incroyable que**
 - Un médicament prescrit depuis longtemps soit moins efficace qu'on ne le croyait et qu'il provoque des EI parfois graves
 - On découvre à médicamente réputé anodin (*« Si cela ne lui fait pas de bien, cela ne lui fera pas de mal ! »*) des EIG
 - Avoir prescrit ou dispensé pendant toute une carrière professionnelle un médicament à des centaines de patients, sans avoir relevé d'EIG, ne prouve pas l'inocuité de ce médicament

Pour terminer...

- **Dérangeant ou incroyable que**
 - Les arguments de vente des firmes puissent s'éloigner de la vérité
 - Les Agences du Médicament manquent de rigueur pour évaluer la balance bénéfices / risques pour AMM
 - Les Agences du Médicament manquent de célérité pour réévaluer les médicaments en cas d'EIG avéré
 - Les scandales successifs entraînent une défiance du public vis-à-vis du médicament et des soignants

Pour terminer...

- **Réflexe Iatrogène+++**
- **Et si c'était le Médicament ?**

Pierre Biron¹
Professeur honoraire
de pharmacologie,
Faculté de médecine,
Université
de Montréal

Mots clés : effets
indésirables ; effets
des médicaments
et substances
chimiques ;
enseignement
médical (Adverse
Effects; Drug Effects;
Education, Medical)

Les maladies médicamenteuses, ces oubliées du cursus des études médicales



Petit manuel
des **Troubles**
d'Origine
Médicamenteuse

Prescrire