



BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament et la thérapeutique



# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

### Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France



✧ Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)  
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

### 15èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Docteur Monique Debauche, Médecin Psychiatre. Elle nous parlera de " Médicaments Psychotropes : modes et tendances". Rendez-vous le mercredi 27 novembre 2013 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

## Editorial

### Une absence de preuve d'effet n'est pas preuve d'absence d'effet !

Jean-Louis Montastruc

On entend souvent, ici ou là, cette affirmation péremptoire concernant tel ou tel médicament : « *De toute façon, il est très bien toléré, comme le montrent les essais cliniques !* ». Cette remarque, témoignant du peu d'expérience de la « chose médicamenteuse » (mais aussi du pouvoir de persuasion de certains visiteurs médicaux) appelle, pour le spécialiste de pharmacologie médicale, plusieurs commentaires.

- Tout d'abord, dans la forme : le terme *tolérance* est utilisé ici à tort. En Médecine et en Pharmacologie, tolérance signifie la diminution des effets pharmacodynamiques d'une dose fixe de médicament au fur et à mesure d'administrations répétées. Ce phénomène (autrefois appelé *tachyphylaxie*) conduit à accroître les doses pour maintenir l'effet recherché. Ici, il faut donc utiliser le terme « effet indésirable » ou parler d'« acceptabilité » (voire de l'anglicisme *tolérabilité*) du médicament.
- Ensuite, il faut absolument rappeler les *limites des essais cliniques* en ce qui concerne l'évaluation des médicaments. Ces limites sont nombreuses, mais, malheureusement, incontournables et inévitables. Parmi celles-ci, soulignons la trop courte durée de ces essais ou encore le petit nombre de sujets inclus, sans rapport avec la large population future utilisatrice du médicament\*. De plus, l'étude des effets indésirables n'est pas l'objectif principal des essais cliniques, construits pour étudier les bénéfices et non les risques.

Ainsi, l'absence de mise en évidence d'effets indésirables lors des essais cliniques ne signifie absolument pas (et jamais) innocuité ou absence d'effets fâcheux. Les exemples sont plus que nombreux : bismuth et encéphalopathies, benfluorex Mediator® et valvulopathies, cerivastatine, Staltor® et atteintes musculaires, rofecoxib Vioxx® et infarctus du myocarde, rimonabant Acomplia® et états dépressifs... tous effets indésirables découverts et/ou validés après la mise sur le marché.

Encore une raison pour rester systématiquement plus que prudent vis-à-vis des nouveaux médicaments et se rappeler que « *absence de preuve d'effet n'est pas preuve d'absence d'effet* ». Faisons nôtre cette belle assertion de La Revue Prescrire : « *Le problème n'est pas de savoir de quoi on prive les patients en ne choisissant pas un nouveau médicament, mais de savoir à quoi on expose les patients en choisissant un nouveau médicament* ».

*\*Ainsi, la recherche clinique sur le médicament ne peut se limiter aux seuls essais cliniques des médicaments, mais doit désormais aussi inclure les approches de Pharmacoépidémiologie.*

**Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !**

# Ordonnance

## Les Ordonnances de BIP31.fr... en DCI comme il se doit !

Jean-Louis Montastruc

### 1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP31.fr

- Cette ordonnance associait chez une migraineuse de 42 ans **escitalopram**, **flunitrazéпам**, **bupropion LP** (pour désintoxication tabagique) et **sumatriptan** pour une crise migraineuse. Le tableau clinique regroupait frissons, tremblements et tressautements musculaires, malaise et diarrhées puis hospitalisation dans un état confusionnel avec tachycardie et poussées hypertensives.

#### • Questions

- **Quel est votre diagnostic ?** Le diagnostic est celui d'un **syndrome sérotoninergique**, pathologie médicamenteuse due à l'association de plusieurs médicaments aux propriétés sérotonino-mimétiques. Le tableau de syndrome sérotoninergique associe des signes :

- Psychiques : agitation, confusion, hypomanie voire coma,
- Végétatifs : dysrégulation tensionnelle (avec hyper- ou hypotension artérielle), tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation,
- Moteurs : myoclonies, tremblements, hyperreflexie, rigidité, hyperactivité,
- Digestifs : diarrhées.

Le diagnostic différentiel est celui de syndrome malin des neuroleptiques et on retient le diagnostic de syndrome sérotoninergique en l'absence de prise de neuroleptique (antipsychotique). La plupart des syndromes sérotoninergiques s'avèrent bénins mais, rarement, le tableau peut être grave, pouvant exceptionnellement conduire au décès.

- **Que pensez-vous de cette ordonnance ?** Il existe ici 3 médicaments sérotonino-mimétiques imputables : escitalopram (un inhibiteur de la recapture de sérotonine IRS antidépresseur), le bupropion (un dérivé amphétaminique) et le triptan (un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1D</sub>).

- Les principaux autres médicaments à l'origine de tels syndromes sérotoninergiques sont *tous* les antidépresseurs (imipraminiques, IRS, IRSNA, IMAO ou divers y compris le mille pertuis)\*, certains opioïdes

(tramadol, oxycodone, hydromorphone, fentanyl) et le lithium.

- \*Ce risque de syndrome sérotoninergique explique pourquoi (en dehors de l'absence de démonstration de potentialisation d'effet antidépresseur), il ne faut pas associer 2 antidépresseurs.
- **Que faites-vous ?** Dans le cas de cette patiente : arrêt immédiat de l'escitalopram, du bupropion et du triptan + traitement symptomatique (il n'y a pas d'antidote) +... bien sûr déclaration au CRPV.

### 2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

- Monsieur J..., 72 ans, est traité depuis plusieurs mois par **amitryptiline** XXX gouttes (30 mg) le soir au coucher pour insomnie et « petit » état dépressif, **levodopa + carbidopa** (250 mg x 3), **trihexyphenidyle** (5 mg x 2) pour maladie de Parkinson et **oxybutinine** (2,5 mg x3) pour incontinence urinaire. Il vous appelle vers 18h pour douleurs abdominales. Votre examen reste sans signe particulier et vous lui prescrivez, à titre symptomatique, un comprimé de **clidinium + chlordiazépoxyde**. A minuit, son épouse, affolée, vous appelle en urgence: il a pris une arme à feu et la menace dangereusement !
  - Quel est votre diagnostic ?
  - Que faites-vous ?

#### REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr

**Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur la page d'accueil du site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr).**

## PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

### Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) et Troubles Sexuels

Jean-Louis Montastruc

Les troubles sexuels peuvent faire partie de la symptomatologie dépressive mais aussi être causés par les antidépresseurs. C'est ce que vient de montrer, à propos des IRS, l'équipe du CRPV de Reims dans une élégante étude type cas /non-cas réalisée dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

L'utilisation des IRS s'associe à une notification accrue de troubles sexuels (ROR = 4.47). Cette relation se retrouve pour *tous* les IRS étudiés avec des valeurs variant entre 11,72 pour le milnacipram et 2,49 pour la sertraline (*Eur J Clin Pharmacol* 2013, 36, 515).

Malgré les difficultés évidentes de notification de ce type d'effet indésirable, on peut retenir une association entre troubles sexuels et IRS, indépendamment de l'état psychique. A connaître, prévenir et notifier à son CRPV.

## « Sécurité et efficacité des gliptines » : savons-nous bien lire les essais cliniques ?

Jean-Louis Montastruc

Un article du BMJ (2013, 346, f2267) sur la sitagliptine. Cohorte de nouveaux utilisateurs de médicaments du diabète (par voie orale) entre 2004 et 2009 aux US et évaluation sur un critère combiné (pas bon par définition !). Résultats : même taux d'hospitalisation ou de mortalité sous sitagliptine que les patients sans sitagliptine (y compris ceux avec des antécédents de maladie ischémique coronaire ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min). Conclusion : pas de sur risque avec sitagliptine par rapport aux autres hypoglycémifiants...

Regardons plus avant ce travail. Le tableau 2 compare les différents médicaments et montre :

- Une réduction de 22% de mortalité sous metformine (ouf, on est content !),
- Une majoration de mortalité de 53% sous sulfonylurées !!
- Une majoration de mortalité de 229% sous autres hypoglycémifiants (acarbose, meglitinides, pramlintide) !!!

Bien plus intéressant que l'évaluation d'une gliptine (dont ce numéro de BIP31.fr rappelle le pouvoir pancréatotoxique) sur de faux critères (les critères combinés), non ?

### Une Méta-Analyse des études Pharmacoépidémiologiques confirme le risque d'Infarctus sous AINS

Jean-Louis Montastruc

Ce travail a recensé, à partir des études observationnelles publiées entre 1990 et 2011, 31 articles comparant des utilisateurs d'AINS à des non utilisateurs. Le RR est élevé pour tous les AINS, sauf le naproxène (qui est neutre) : + 12% pour le célécoxib, 14% pour l'ibuprofène, 25% pour le méloxicam, 34% pour le rofecoxib, 38% pour le diclofénac, 40% pour l'indométacine, 55% pour l'étodolac, et 97% pour l'étoricoxib. Le risque s'avère dose-dépendant et plus marqué, évidemment, chez les patients avec antécédents coronariens (et chez ces patients même pour une utilisation de moins de 3 mois) (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013, 22, 559).

### La saga des vasoconstricteurs continue

Emmanuelle Bondon-Guitton

La Commission Nationale de Pharmacovigilance du 20 novembre 2012 a recommandé l'inscription sur la liste II des spécialités orales contenant des vasoconstricteurs à visée décongestionnante, d'informer les professionnels de santé et les patients, de faire un état des lieux européen pour connaître la position des autres Etats Membres par rapport à ces médicaments et de réévaluer la sécurité d'emploi de l'ensemble de ces spécialités 2 ans après la mise en place de ces mesures. En juillet 2013, l'ANSM a publié un plan d'action en 3 axes.

En Suède, en Finlande et au Danemark, l'ensemble de ces médicaments est soumis à « prescription médicale obligatoire ». Au Royaume-Uni, certains sont accessibles en dehors des pharmacies et

de tout contrôle de la chaîne pharmaceutique (grande distribution, etc.). L'ANSM a demandé aux autres pays européens des précisions quant à la nature exacte des médicaments autorisés dans chacun d'entre eux.

En raison d'un détournement d'usage de la pseudoéphédrine (transformation et fabrication illicite de métamphétamine qui est un stupéfiant), l'ANSM a décidé de soumettre à prescription médicale obligatoire les spécialités orales contenant seulement de la pseudoéphédrine, correspondant en France à Sudafed® et Humex Rhinite Allergique®.

Du fait de la grande rareté des effets indésirables « graves » avec ces médicaments et de l'absence d'identification de facteurs de risques particuliers qui justifieraient la nécessité d'une prescription, l'ANSM a demandé aux firmes concernées de mettre en place des études de sécurité post-autorisation, de type pharmaco-épidémiologie. Ces études devront préciser l'existence, la nature, la fréquence, d'éventuels effets indésirables graves vasculaires, cardiaques et neurologiques des spécialités orales et nasales. Les résultats sont attendus pour 2015. Des mesures seront prises en fonction de ces résultats. A suivre...

### Que savoir sur les Médicaments allongeant le QT ?

Jean-Louis Montastruc

Il existe de nombreuses listes et sites internet de médicaments allongeant le QT. Mais, le prescripteur de terrain manque de données simples. La Revue Médicale Suisse (2013, 9, 1538) publie un tableau intéressant avec 3 groupes de médicaments :

1. *A risque de torsade de pointe (TdP)*: certains anti arythmiques (amiodarone, ibutilide, quinidine, sotalol), antibiotiques (clarithromycine, érythromycine, moxifloxacine) ou neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol, domperidone, droperidol) ainsi qu'un anti-infectieux (pentamidine), un antimalarique (chloroquine) et un opiacé (méthadone) ;
2. *Possible risque de TdP*: certains anti arythmiques (dronedarone), antibiotiques (azithromycine, levofloxacine), neuroleptiques (clozapine, quétiapine, rispéridone) ou antiviraux (atazanavir, foscarnet) ainsi que d'autres psychotropes (hydrate de chloral, lithium, l'antidépresseur venlafaxine), un dopaminergique antiparkinsonien (amantadine), un alpha 1 bloquant utilisé dans les troubles urinaires (alfuzosine), un analogue de la somatostatine (octréotide), un antagoniste des récepteurs 5HT3 antiémétique (ondansétron), un immunosuppresseur (tacrolimus), un antioestrogène (tamoxifène), un inhibiteur des phosphodiésterases (vardenafil) et un antifongique (voriconazole) ;

3. *Risque conditionnel de TdP* : 3 antidépresseurs (fluoxétine, citalopram, sertraline), l'antifongique fluconazole et l'antibiotique triméthoprime + sulfaméthoxazole.

Une liste bien utile pour la pratique en sachant discuter aussi le rôle favorisant éventuel du terrain et des pathologies sous-jacentes. Prudence donc avec beaucoup d'anti-infectieux, psychotropes et anti-arythmiques. A déclarer aussi au CRPV !

### **Antagonistes du TNF : moins d'infections graves sous etanercept que sous infliximab ou adalimumab**

*Guillaume Moulis*

On sait que l'éta-nercept (ETN) expose à un moindre risque d'infection mycobactérienne que l'infliximab (IFX) ou l'adalimumab (ADA). Mais qu'en est-il des infections à pyogènes ? La survenue d'une première infection grave (entraînant hospitalisation, nécessitant un antibiotique intraveineux, menaçant le pronostic vital ou entraînant une incapacité) a été recherchée en fonction de l'exposition aux divers anti-TNF chez 2356 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde suivis prospectivement dans un registre hollandais (DREAM) (*Ann Rheum Dis* 2013,72, 895). Les patients ont été exposés à un anti-TNF pendant 16 mois en médiane. Cent vingt-et-un événements ont été analysés. Il s'agissait le plus souvent d'infections pulmonaires (36%) et cutanées (18%). Les analyses étaient ajustées sur les facteurs de confusion suivants : âge, durée d'exposition aux anti-TNF, co-morbidités (notamment leucopénie, BPCO, diabète), exposition à d'autres immunosuppresseurs, durée et activité de la maladie). Le risque ajusté était moindre sous éta-nercept que sous infliximab (HR 0.49 IC95% [0.29-0.83]) et que sous adalimumab (HR 0.55 IC95% [0.44-0.67]). L'hypothèse physiopathologique serait l'incapacité de l'éta-nercept à induire l'apoptose des cellules présentatrices d'antigènes *via* le récepteur membranaire au TNF.

### **Narcolepsie et vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009: Nouvelles données**

*Geneviève Durrieu*

Diverses études pharmacoépidémiologiques réalisées en Europe ont suggéré un risque accru de narcolepsie chez des enfants et des adolescents après administration du vaccin Pandemrix®. Une récente étude française (*Brain* 2013, 136, 2486) a montré une augmentation de ce risque chez les jeunes adultes vaccinés par Pandemrix®. L'évaluation pour le vaccin Panenza® n'a pas été possible en raison du faible nombre de sujets vaccinés. Ce résultat chez l'adulte a été confirmé par 2 autres études, l'une conduite en Suède et l'autre en Finlande.

Plusieurs investigations ont été initiées pour comprendre les éventuels mécanismes biologiques, la « plausibilité biologique » de cet effet indésirable « inattendu ». Une des questions concerne le rôle du virus H1N1pdm2009 dans l'augmentation soudaine des cas de narcolepsie. Les premières données, issues d'une étude finlandaise (*Plos ONE*, 2013, 8, e68402), ne confirment pas cette implication du virus. Selon les chercheurs finlandais, l'infection grippale à virus

H1N1pdm2009 ne paraît pas être un facteur contributif majeur dans l'étiologie de ces narcolepsies. A ce jour, le mécanisme biologique reste inconnu. A suivre.

### **Baies de Goji: attention aux patients sous anti-vitamine K**

*Delphine Abadie*

Vous avez peut-être pu constater au cours de ces dernières années l'engouement croissant pour les baies de Goji, un "superfruit" qui posséderait pour certains des vertus exceptionnelles. A l'origine, plusieurs légendes prêtent à ce fruit des effets miraculeux sur la longévité, comme celle du Professeur Li Chung Yun, un éminent chercheur herboriste chinois, dont la consommation quotidienne de ces fameuses baies, et ce à partir de l'âge de 50 ans, lui aurait permis d'atteindre l'âge de...256 ans !

Les baies de Goji sont le fruit de *Lycium barbarum*, un arbuste largement répandu de l'Europe méridionale à l'Asie. Ces baies sont consommées depuis plus de 2000 ans en Chine sous forme de thé pour leurs propriétés bienfaisantes. Ces dernières années, les baies de Goji ont fait leur apparition sur le marché en Occident, commercialisées sous la forme du fruit lui-même, d'infusions, de jus ou de confitures. Plusieurs publications récentes prêtent aux constituants de ces baies, et en particulier aux polysaccharides qu'elles renferment, de multiples effets bénéfiques sur la santé (activité antioxydante, immunomodulatrice, antitumorale, neuroprotectrice, radioprotectrice, hépatoprotectrice, antiostéoporotique...) (*Int J Biol Macrogol* 2013, 54, 16).

Une fois n'est pas coutume avec la phytothérapie, la prudence est de mise chez les patients sous anti-vitamine K (AVK). En effet, plusieurs observations d'augmentation de l'INR et de saignements et ont été publiées chez des patients sous warfarine suite à la prise de baies de Goji, sous forme d'infusions ou de jus (*Pharmacotherapy* 2012, 32, 50; *Food Chem Toxicol* 2008, 46, 1860; *CJOM* 2002, 13, 10; *Ann Pharmacother* 2001, 35, 1199). Selon le centre de pharmacovigilance allemand indépendant Arzney-Telegramm, la prise de 3 ou 4 tasses par jour de tisane de Goji, ou de 30 ml de jus Goji 2 fois par jour, est susceptible d'augmenter l'effet anticoagulant de l'AVK (*Arzney-Telegramm* 2012, 44, 47). Une interaction pharmacocinétique est évoquée: les baies de Goji inhibent l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P 450, voie métabolique majeure de la warfarine (*CJOM* 2002, 13, 10). Pensez à prévenir vos patients sous AVK.

#### **- CONFLITS D'INTERETS**

- Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit ni lien d'intérêt.

## Sur d'autres bonnes tables

### Marketing pharmaceutique : influence néfaste de la "visite médicale" sur les prescriptions

La Revue Prescrire Juin 2013

L'influence néfaste de la visite médicale sur la qualité et le coût des prescriptions est établie depuis longtemps par des études réalisées dans le monde entier.

Une étude réalisée en Bretagne en 2009-2010 donne un exemple concret de l'influence de la visite médicale sur les médecins. Selon cette étude menée sur 179 médecins, ceux qui recevaient le plus de visiteurs médicaux avaient un temps de consultation plus court et davantage de consultations quotidiennes. Ils étaient installés depuis plus longtemps, lisaient davantage de presse médicale gratuite et moins de presse médicale payante.

Ces médecins prescrivaient davantage de sartans, de glitazones, de gliptines et certains antibiotiques tels que la moxifloxacine (Izilox°), la lévofloxacine (Tavanic° ou autre) et la télichromycine (Ketek°). Autant de substances dont les visiteurs médicaux font la promotion au détriment de substances mieux évaluées, moins dangereuses, ou moins chères.

Cette étude a également montré une corrélation statistiquement significative entre le nombre de visiteurs médicaux reçus par les médecins, et le nombre et le coût de leurs prescriptions.

L'influence néfaste de la visite médicale détourne les soignants d'un objectif fondamental : proposer aux patients de bénéficier de soins plus appropriés. Raison de plus pour les médecins de suivre l'exemple des 17 % de médecins généralistes interrogés qui refusaient la visite médicale <http://www.prescrire.org/fr/3/31/48579/0/NewsDetails.aspx>

### D'abord ne pas nuire avec les médicaments de l'obésité et les autres médicaments

Bruno Toussaint

Directeur de la rédaction de la Revue Prescrire

Sur la question de l'obésité, nous nous félicitons de la décision prise par l'Agence européenne des médicaments (EMA) de refuser l'autorisation de commercialisation de la combinaison à dose fixe de topiramate (un antiépileptique) et de phentermine (une amphétamine coupe-faim).

La perte de quelques kilos ne peut justifier d'exposer les patients à des effets indésirables connus de ces deux médicaments combinés, tels que les troubles psychiatriques, les arythmies cardiaques et l'acidose métabolique. Pourtant, compte tenu de l'attractivité du marché de l'obésité, des demandes d'approbation de commercialisation sont attendues pour d'autres anorexigènes même dangereux (tels que lorcaserine, lisdexamphétamine), le liraglutide, et l'association bupropion + naltrexone.

L'EMA a clairement priorisé la sécurité des patients et la santé publique en refusant à cette combinaison dangereuse et en formulant une recommandation diamétralement opposée à celle de la Food and Drug Administration étatsunienne.

Mais, beaucoup d'autres médicaments à risque sont en revue à l'EMA, y compris le stimulant respiratoire almitrine, l'AINS diclofénac, l'antiémétique dompéridone, l'anti-anémique fer dextran, la benzodiazépine tétrazépam, ainsi que les troisièmes et quatrièmes générations de contraceptifs oraux.

Tous les yeux sont rivés sur l'EMA. Le principe de précaution prévaudra t'il et les leçons tirées des catastrophes de santé publique dernières seront elles prises en compte? Est-ce que l'agence va emboîter le pas, s'en tenir à ses canons, et "d'abord, ne pas nuire?" (BMJ 28 May 2013).

### Les incrétinomimétiques et le pancréas

Dr Sabrina CREPIN

CRPV de Limoges

Depuis quelques années, une nouvelle classe d'antidiabétiques est commercialisée dans le diabète de type 2, « **les incrétinomimétiques** » :

- les *agonistes du récepteur* du glucagon-like peptide-1 ou *GLP-1* (analogues des incrétines : exénatide et liraglutide)

- les *inhibiteurs* de la dipeptidylpeptidase-4 ou *DPP4* (inhibition de la dégradation du GLP-1 endogène : sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine).

Les incrétines et les incrétinomimétiques *stimulent la sécrétion d'insuline* (glucose dépendante) *par le pancréas*, permettant un contrôle de la glycémie.

Le risque de pancréatite aiguë a été identifié assez précocement pour les incrétinomimétiques (1<sup>ière</sup> alerte de la FDA en 2007 pour l'exénatide). Plusieurs études, que ce soit chez l'animal (1,2), dans les essais cliniques ou les études pharmaco-épidémiologiques (3), mettent en évidence un **risque d'atteinte pancréatique**.

Précisément, un article de Butler et montre, sur des pancréas humains prélevés après décès de diabétiques non insulino-dépendants et traités par incrétinomimétiques, une hyperplasie des tissus endocrines et exocrines, des métaplasies, des modifications cellulaires précancéreuses (Pancreatic Intraepithelia Neoplasia-PanIN), des microadénomes et une tumeur neuroendocrine. Ces anomalies étaient plus fréquentes dans ce groupe en comparaison aux groupes témoins (patients non diabétiques et patients diabétiques traités par d'autres antidiabétiques).

Des récepteurs du GLP-1 sont retrouvés au niveau des cellules ductales et des cellules PanIN des pancréas humains<sup>1</sup>. La stimulation de ces récepteurs induit des phénomènes inflammatoires et prolifératifs. Pour ce qui est du mécanisme de survenue d'une *pancréatite aiguë*, la prolifération des canaux pancréatiques pourrait conduire à leur occlusion (en particulier en cas de lésions dysplasiques préexistantes). Cette occlusion générerait une hypertension qui, en agressant les cellules acineuses, les activerait et libérerait les enzymes qu'elles contiennent.

Plus que le risque de pancréatite aiguë, c'est le **risque de cancer du pancréas** qui est préoccupant pour ces molécules. Ces médicaments agiraient en favorisant la prolifération cancéreuse par un effet « facteur de croissance ».

La FDA et l'EMA ont lancé, en début d'année, une évaluation globale du risque de pancréatite et de cancer du pancréas pour l'ensemble de la classe. En attendant, aucune modification des recommandations d'utilisation de ces médicaments n'a été prise à celle déjà existantes dans l'information du médicament (*Bull CRPV Limoges 2013, 87, 3-4*).

1. *Gier B. et al, Diabetes 2012. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the KrasG12D mouse mode.*

2. *Nachnani JS et al, Diabetologia 2010. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas.*

3. *Singh S et al, JAMA Intern Med 2013. Glucagon like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type-2 diabetes mellitus.*

4. *Butler AE et al. Diabetes 2013. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors.*

### Les autres effets indésirables des incrétinomimétiques

Dr Sabrina CREPIN  
CRPV de Limoges

En plus du risque d'atteinte du pancréas, d'autres effets indésirables communs à l'ensemble des incrétinomimétiques ou plus « spécifiques » des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou des inhibiteurs des DPP4 sont rapportés :

#### Pour les incrétinomimétiques :

- une *mauvaise tolérance gastro-intestinale* essentiellement en début de traitement (diarrhées, vomissements,...),

- *une insuffisance rénale aiguë*, survenant souvent rapidement après l'introduction du médicament (déshydratation liée à la mauvaise tolérance gastro-intestinale, association avec d'autres médicaments ayant un retentissement sur la fonction rénale comme les diurétiques, les IEC/sartans).

**Pour les agonistes des récepteurs du GLP-1 (exénatide et liraglutide) :**

- un *ralentissement important du transit gastro-intestinal* voire une occlusion intestinale.

**Pour les inhibiteurs des DPP4 (sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine) :**

- des **effets cutanés** avec notamment les pemphigoïdes bulleuses, les DRESS,

- des oedèmes ou angio-oedèmes (*Bull CRPV Limoges 2013, 87, 3-4*).

## Pharmacologie Clinique

### Efficacité et effets indésirables comparés des neuroleptiques : une méta analyse des essais cliniques avec tirage au sort

François Montastruc

On discute souvent de l'efficacité et des effets indésirables des divers neuroleptiques (alias antipsychotiques). L'équipe de Cipriani vient de publier

les résultats d'une méta analyse de 212 essais cliniques avec tirage au sort (*Lancet 2013, 382, 951*).

Pour l'efficacité, les différences sont modestes, mais robustes avec, en tête, la clozapine puis l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone.

Parmi les évènements indésirables, les arrêts (toutes causes) ont été les plus fréquents sous halopéridol, la prise de poids sous olanzapine et clozapine, les effets extra pyramidaux sous halopéridol et chlorpromazine (mais la rispéridone arrive ensuite !), l'augmentation de prolactine avec la rispéridone et l'halopéridol, la prolongation du QT sous amisulpride puis rispéridone et enfin la sédation sous clozapine et chlorpromazine.

Des données bien en accord avec les profils pharmacodynamiques de ces divers neuroleptiques, même si elles doivent être prises avec prudence, car résultant uniquement des essais cliniques, et non de la vraie vie (pharmacologie sociale) du médicament ! Le neuroleptique « idéal » n'existe toujours pas...

### Hypoglycémiant et bénéfice cardiovasculaires

Jean-Louis Montastruc

Parmi les raisons habituelles invoquées pour la prescription des hypoglycémiantes figurent le bénéfice cardiovasculaire escompté. On sait depuis le retrait de la rosiglitazone que cette association n'est pas automatique.

Deux articles publiés dans le NEJM viennent confirmer ces données. Ils concernent tous les deux les gliptines

(saxagliptine <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1307684?query=OF> et alogliptine

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1305889?query=OF> ).

Rappelons le mécanisme d'action de cette classe pharmacologique : il s'agit d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), enzyme hydrolysant les hormones augmentant la synthèse et la libération d'insuline, alias incrétines [glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)], en produits inactifs.

Deux gros essais cliniques (16 500 et 5 400 patients environ) étudiant les conséquences cardiovasculaires en terme de critères combinés (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire ou insuffisance cardiaque). Pour les 2 médicaments, on ne retrouve aucune différence par rapport au placebo. Sous saxagliptine, on observe plus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque... alors que l'hémoglobine glyquée était plus basse sous gliptine, évidemment !

Un bel exemple à retenir. Pour quelle raison prescrivons-nous ? Dans quel but ? Pour faire baisser des paramètres biologiques ou pour le bien de nos malades ? Pensons toujours « Pharmacologie Clinique » pour nos patients.

### L'hypnotique idéal ?

Pietro-Luca Ratti

L'insomnie est un trouble du sommeil dû à une hyper activation des systèmes de l'éveil. Parmi ceux-ci, un rôle capital est joué par les oréxines (ou hypocrétines), qui stabilisent les transitions entre veille et sommeil, et en particulier entre veille et sommeil

paradoxal. Un déficit hypocrétinergique provoque la narcolepsie, caractérisé par une somnolence diurne due à l'intrusion du sommeil paradoxal dans la veille. Une nouvelle classe d'hypnotiques, les Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs), antagonistes des récepteurs ORX1 et ORX2, actuellement en phase III, sembleraient représenter une alternative thérapeutique aux hypnotiques GABAergiques (benzodiazépines et « Z-drugs »). A la différence de ces derniers, les DORAs n'auraient pas un impact négatif sur le sommeil paradoxal, dont un rôle est évoqué sur l'effet récupérateur du sommeil, la mémoire et l'humeur. Les DORAs sont donc les hypnotiques idéaux ? Seule l'utilisation à long terme sur de larges populations permettra d'évaluer si ces médicaments sont préférables aux traditionnels et leur emploi sûr (*Science 2013, 340, 36*).

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse  
Courriel : gorsse@cict.fr

## Pharmacologie Sociale

### Ventes de Médicaments en France en 2012 : les données de l'ANSM et l'avis du Pharmacologue Médical

Jean-Louis Montastruc

« Chaque année, l'ANSM publie un rapport d'analyse des ventes de médicaments, remboursables ou non, réalisées en officines et dans les hôpitaux, à partir des données exhaustives transmises par les laboratoires. Les données pour 2012 font apparaître un arrêt de la croissance en valeur du marché pharmaceutique national, qui représente environ 27,2 milliards d'euros (21,1 milliards d'euros de ventes destinées aux officines et environ 6,1 milliards d'euros de ventes aux hôpitaux). Ce marché subit un recul global de -1,5 %, mais il n'a pas la même évolution en ville ou à l'hôpital, puisque si les ventes réalisées en officines ont reculé de 2,8 %, celles destinées aux établissements hospitaliers ont progressé de + 3 % en valeur.

Le marché des génériques, en recul en 2011, a quant à lui progressé en 2012, les mesures adoptées pour favoriser la substitution des génériques au début de l'été 2012 ayant très largement contribué à cette reprise. Il représente désormais 14 % du marché en valeur (10,9% en 2011) et plus de 26 % en quantités. (23% en 2011) L'amoxicilline est la substance active la plus utilisée parmi les génériques.

Parmi les grandes tendances de 2012, on note que :

- 2 800 substances actives sont disponibles en France, ce qui correspond à 11 000 médicaments différents ;
- Les formes orales sèches représentent toujours plus des 2/3 du marché de ville alors qu'à l'hôpital la première place est tenue par les médicaments injectables ;
- La substance active la plus vendue en ville (en chiffre d'affaire ou en nombre de boîtes) reste le paracétamol. A l'hôpital, c'est un antinéoplasique (anticancéreux), le bévacizumab (Avastin®) qui réalise le chiffre d'affaires le plus important ;

- Les spécialités soumises à prescription obligatoire sont les plus vendues et représentent plus de 81 % du chiffre d'affaires et 53 % des quantités vendues ;
- Le marché des spécialités non remboursables progresse et représente 9 % des ventes en valeur et 15 % en quantités.

La consommation de médicaments reste importante et on estime qu'en 2012, comme en 2011, chaque habitant a consommé en moyenne 48 boîtes de médicaments ».

Il peut être intéressant de discuter ; à la lumière des données de pharmacologie de base et de leurs bénéfices et risques démontrés, les médicaments les plus vendus ;

En ville, il s'agit du paracétamol suivi de la codéine en association et de l'ibuprofène. Ce top 3 s'accorde avec les données rappelées au fil des numéros par [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr), notamment en ce qui concerne la codéine comme antalgique de référence du palier 2. On trouve ensuite l'amoxicilline, l'aspirine et la lévothyroxine. Deux grands médicaments et un substitut hormonal pour lequel il faut s'interroger à propos de surprescription éventuelle... Y a-t-il tant d'hypothyroïdiens ? Ce classement en sixième position ne témoigne-t-il pas aussi de détournement ou de mésusage ?

On trouve ensuite le tramadol en association (trop prescrit par rapport à la codéine), le phloroglucinol Spasfon®, la vitamine D3, le paracétamol en association, la metformine (ah quel plaisir de voir que ce grand antidiabétique le premier des hypoglycémisants prescrits) et le diclofenac (qui est en réalité un coxib « diclocoxib » dont les risques cardiovasculaires récemment mis en évidence devraient en limiter l'emploi désormais).

Le premier IPP vient en 14<sup>ème</sup> position : esoméprazole qui n'est pas l'IPP de référence ! Et la première statine (atorvastatine, elle aussi non requise en première intention comme maintes fois dit dans [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr)) et 21<sup>ème</sup> rang. Il reste beaucoup à faire encore pour promouvoir, encore et toujours, les grands vrais médicaments !

### A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées en première page). <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

## Médicaments & Reproduction

### Antidépresseurs en fin de grossesse : Y-a-t-il plus de risque d'hémorragie du post-partum (HPP) ?

Florence Perret et Christine Damase-Michel

Entre 3/4 et 2/3 des consommateurs d'antidépresseurs en France sont des femmes (ANSM) et l'usage de ces médicaments pendant la grossesse concerne 2% d'entre-elles environ, soit près de 200 femmes en Haute-Garonne chaque année (cohorte EFEMERIS). Plusieurs études ont évoqué les effets antiagrégants plaquettaires des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et leurs conséquences en terme de risque hémorragique.

Une équipe Etasunienne a évalué le risque d'HPP dans une cohorte de 106 000 femmes enceintes souffrant de troubles de l'humeur, traitées ou non par antidépresseurs à différentes périodes de la grossesse (*BMJ* 2013, 347, 4877). Les auteurs montrent que le risque d'HPP est majoré par la prise d'antidépresseur au moment de l'accouchement qu'ils soient IRS, IRSNA ou imipraminiques. L'excès de risque concernerait 1 femme sur 100 traitée par antidépresseur au moment de l'accouchement.

La prise d'antidépresseur en fin de grossesse doit donc conduire à une surveillance étroite du risque hémorragique chez la jeune accouchée.

### Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation : un rapport bénéfice/risque défavorable

Isabelle Lacroix

Une enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables de la bromocriptine réalisée en 2011 a recensé 228 notifications d'effets indésirables dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, dont 92 cardiovasculaires et 66 neuropsychiatriques. Parmi les effets indésirables « graves », on a retrouvé 11 infarctus du myocarde, 34 Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), 17 hypertensions artérielles sévères, 4 cas de convulsions, 3 épisodes d'hallucinations, 1 épisode maniaque et 2 décès (1 infarctus, 1 AVC). Notons, dans plus de 70% des effets indésirables cardiovasculaires, une utilisation non conforme aux recommandations (présence d'un facteur de risque vasculaire, dosage inadapté ou traitement trop long, absence d'arrêt rapide de la bromocriptine en cas de signes vasculaires ou neurologiques, association à un neuroleptique ou à un sympathomimétique, augmentation progressive de la posologie non respectée).

Compte tenu de ces résultats et des données d'efficacité controversées, l'ANSM a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable de ce médicament dans l'indication "inhibition de la lactation". Les prescripteurs ne doivent plus initier la bromocriptine dans cette indication.

L'utilisation de petits moyens (compresses froides...) et d'antalgiques si douleur doit être proposée en première intention. L'utilisation de lisuride ou cabergoline, médicaments également indiqués dans l'inhibition de la lactation, ne doit être envisagée qu'en 2<sup>ème</sup> intention si nécessaire. En effet, ces médicaments, également agonistes dopaminergiques ergotés, sont

susceptibles d'entraîner des risques similaires à ceux de la bromocriptine. Ces médicaments sont d'ailleurs déconseillés chez les femmes présentant des facteurs de risque vasculaires. Lors de leur prescription, les patientes doivent être informées des risques potentiels.

### Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) rassemble des informations validées et indépendantes sur le médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de Pharmacovigilance ou d'Addicto Vigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

La procédure est simple. Après vous être connecté sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) :

1. cliquer page de garde du site sur « Recherche par mots clés » et inscrire dans la case « Google » le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...
2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).
3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case « Rechercher » (située juste au-dessus du titre « BIP31.fr »). Cliquer et l'article s'affiche.

Nous espérons que cette nouveauté vous permettra une utilisation facile et pratique du bulletin BIP31.fr et du site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr).

## Bon Usage du Médicament Les médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du médecin « Dé-prescripteur »

Sur [www.BIP31.fr](http://www.bip31.fr) <http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>, retrouvez la liste actualisée des médicaments à éviter pour un bon usage du médicament. Il s'agit de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable (liste non exhaustive). Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients !

## Brèves de l'ANSM et de l'EMA

A retrouver sur BIP31.fr <http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.ph>

- Retrait du **tetrazepam Myolastan®**, une benzodiazépine avec excès de risque d'effets indésirables cutanés et balance bénéfices / risques défavorables
- Nouvelle indication du **lénalidomide Revlimid®** dans l'anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées. Le lénalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer (risque tératogène) (à moins que toutes les conditions

du programme de prévention des grossesses du lénalidomide soient remplies). Autres effets indésirables : myélosuppression, thromboembolies, risque de progression en LAM

- Eviter le **Diclofenac Voltarene®** en raison de ses effets thrombotiques liés à sa qualité de coxib (« diclocoxib »)
- Entéropathies « graves » sous **Olmésartan Alteis®, Alteisduo®, Axele®, Olmetec®, CoOlmetec®, Sevikar®**
- Retrait bien venu de **almitrine Vectarion®**, un activateur du chémoréflexe, pour effets indésirables « graves » : perte de poids importante et neuropathie périphérique alors que le bénéfice dans la prise en charge actuelle de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) s'avère insuffisant. Ainsi, le rapport bénéfice-risque de l'almitrine par voie orale est considéré comme défavorable. Ce médicament faisait partie de médicaments de BIP31.fr à éviter <http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>
- **Nouveaux anticoagulants oraux** : publication par la Haute Autorité de Santé d'une fiche de bon usage à l'attention des prescripteurs <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Nouveaux-anticoagulants-oraux-publication-par-la-Haute-Autorite-de-Sante-d-une-fiche-de-bon-usage-a-l-attention-des-prescripteurs-Point-d-information>
- Risque de syndrome de fuite capillaire associé au **Filgrastim Neupogen® et au Pegfilgrastim Neulasta®** chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains
- Fasciites nécrosantes (infections des tissus mous), rares mais parfois mortelles, sous l'anticorps monoclonal **bévacizumab Avastin®**
- Majoration du risque cardiovasculaire sous **diclofénac Voltarène®** qui, rappelons-le, se comporte sur le plan pharmacodynamique comme un coxib. Il doit donc désormais obéir aux mêmes précautions d'emploi et contre-indications que les coxibs. Et pour BIP31.fr, il doit clairement, comme les coxibs être évité.
- Effets indésirables graves cardiovasculaires (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hypertension artérielle), neurologiques (principalement convulsions) et psychiatriques (hallucinations, confusion mentale) chez les femmes sous **bromocriptine Parlodel®**, **Bromocriptine Zentiva®** pour prévenir ou interrompre la montée laiteuse après un accouchement ou une interruption de grossesse. Indication déjà mentionnée depuis longtemps dans la liste des médicaments à éviter de BIP31.fr !
- **Diane 35®**. Décision de la Commission européenne : Restriction d'indication à l'acné modérée à sévère, chez les femmes en âge de procréer
- Le PRAC (Comité de Pharmacovigilance Européen de l'EMA) a recommandé la suspension de l'AMM des agonistes bêta 2 adrénergiques **salbutamol Salbumol® Salbumol fort®, terbutaline Bricanyl®** utilisés dans les menaces d'accouchement prématurés

(MAP) en raison d'une efficacité limitée et d'effets indésirables cardiovasculaires « graves ». Ceci ne concerne, ni les formes par inhalation ni les indications en pneumologie

- Risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) sous **rispéridone Risperdal® ou palipéridone Xepion®** chez les patients devant subir une chirurgie de la cataracte
- Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du **piribédil Trivastal 20 mg comprimé enrobé et Trivastal 50 mg comprimé enrobé à libération prolongée**, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a considéré que les études relatives aux indications vasculaires (déficit pathologique cognitif et neurosensoriel, artériopathie des membres inférieurs et manifestations ischémiques en ophtalmologie) ne permettent plus de répondre aux critères diagnostiques et d'efficacité actuels. Ces spécialités orales de piribédil sont désormais réservées uniquement à la maladie de Parkinson.
- **La mort des ergotés ou presque !** Suspension d'AMM des médicaments par voie orale contenant **dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine, nicergoline**. Une évaluation européenne de ces médicaments a été réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP). La survenue de cas graves de fibrose et d'ergotisme identifiés par les autorités sanitaires françaises avec ces dérivés de l'ergot de seigle a déclenché cette évaluation. Celle-ci a mis en évidence une efficacité limitée des quatre spécialités avec des risques non contrebalancés par leurs bénéfices. Ces dérivés ergotés ne doivent donc plus être utilisés.

**IMPORTANT** : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr) en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

## ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du Service Médical Rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

### ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :

- **PERJETA® (pertuzumab)** 420 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'indication :
  - « En association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique ».

### ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu) :

- **CERTICAN® (évérolimus)** dans l'extension d'indication :
  - « Prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, CERTICAN doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes. »
- **ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne)** 250 mg, comprimés dans l'extension d'indication :
  - « Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée »

### ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)

- **CILOXADEx® (ciprofloxacine, dexaméthasone)** 3 mg/1mg par ml, suspension pour instillation auriculaire dans les indications :
  - « Traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants
    - Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques.
    - Otites aiguës externes. »
- **COLOBREATHÉ® (Colistiméthate de sodium (colistine))** 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule dans l'indication :
  - « Colobreathe est indiqué pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. »
- **INSpra® (éplérénone)** 25mg - 50 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication :
  - « L'éplérénone est indiquée en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 30%). »
- **KOMBOGLYZE® (saxagliptine)** 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication :
  - « Patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie **en association avec**

l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie. »

- **MONOPROST® (latanoprost)** 50 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose dans l'indication :
  - « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire »
- **ONGLYZA® (saxagliptine)** 5 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication :
  - « Patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie **en association avec l'insuline (avec ou sans metformine)**, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie. »



The poster features a vertical stone-textured bar on the left side. At the top, there are logos for Université Paul Sabatier, Hôpitaux de Toulouse, and CESAIE. The main title is 'XVes RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE' in white text on a dark orange background. Below this, it lists the organizing groups: 'Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMIP)', 'Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse', and 'Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, la Revue Prescrire, du Pôle santé Société du CHU et de l'UMR INSERM 1027'. The speaker is 'Autour du Docteur Monique DEBAUCHE, Médecin Psychiatre, Free Clinic, Bruxelles'. The location is 'Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse'. The date and time are 'MERCREDI 27 NOVEMBRE 2013 à 19 heures'. The program includes: '19h00 - Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC', '19h15 - Conférence du Dr Monique DEBAUCHE « Médicaments Psychotropes : modes et tendances »', and '21h00 - Conclusion : Pr Jean-Pierre VINEL (Doyen de la Faculté de Médecine) Et rencontre avec la conférencière'. A note at the bottom says 'Parking assuré à l'intérieur de la Faculté'.