



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 Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; pharmacovigilance@chu-toulouse.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 ; ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr
✧ *Site Internet* : www.bip31.fr

Nouveau : une Consultation des « Pathologies Médicamenteuses et de PharmacoVigilance » au CHU de Toulouse

Une consultation médicale des « Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance » est mise en place par le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse. Elle doit aider à la prise en charge des patients atteints de troubles d'origine médicamenteuse.

La consultation est une consultation de recours, elle se fait à la demande du patient et de son médecin.

Quand ?

La consultation est ouverte le Lundi matin de 8h30 à 12h et sera assurée par le Docteur François Montastruc, Chef de Clinique de Pharmacologie Médicale et Clinique.

Où ?

- Hôpital Purpan, Pavillon Turiaf, 1er étage, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9
- Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90

Pour Qui ?

A la demande de leur médecin, les patients ayant présenté un effet indésirable médicamenteux résolu ou non résolu peuvent être pris en charge en consultation.

Pourquoi ?

- Pour écouter, comprendre et diagnostiquer le possible effet indésirable lié à la prise de médicament (histoire de l'effet, évaluation de la sémiologie et de la chronologie de l'effet, dosage du médicament...);
- Pour aider le patient, *en lien avec son médecin* à comprendre la prescription médicamenteuse et promouvoir l'observance médicamenteuse ;
- Pour à prévenir les effets indésirables médicamenteux ;
- Pour aider à la prescription d'alternative médicamenteuse en cas d'effet indésirable médicamenteux ;
- Pour aider le patient et son médecin, à réévaluer les prescriptions difficiles (ajustement de la fréquence des prises médicamenteuses, envisager les interactions médicamenteuses...);
- Pour aider le patient, en lien avec son médecin, à une possible démarche de déprescription.

NB : La consultation n'aide pas à la prise en charge des sevrages des dépendances graves (addiction aux opiacés, détournement de médicaments...).

Comment fonctionne la consultation ?

La prise de rendez-vous se fait au secrétariat des consultations (tél : 05 61 77 21 90)

La consultation se fait à la demande du patient et de *son médecin*. Cette consultation est une consultation de recours permettant une expertise médicale pharmacologique. Elle s'inscrit dans *une démarche confraternelle*.

Principes et valeurs de la consultation

- La consultation est soumise au secret professionnel.
- La consultation se fait en lien avec le médecin adressant le patient.

Informations Pratiques

Transports en commun, l'hôpital Purpan est desservi :

- Le tramway, « arrêt Purpan »
- Lignes de bus 45, 64, 66

DECLAREZ OU INTERROGEZ LE CRPV MIDI-PYRENEES AVEC VOTRE SMARTPHONE OU TABLETTE !

François Montastruc

En téléchargeant l'application mobile VigiBIP (sur AppStore ou Googleplay), vous pourrez, après vous être enregistré, poser vos questions sur le médicament et aussi déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV de Toulouse.

C'est simple et facile! Une première en France. N'hésitez pas !

NB : Cette possibilité ne concerne évidemment que les déclarants de Midi-Pyrénées. Pour les autres régions, déclarez et interrogez le CRPV ou le CEIP-A de votre région.



Erratum

Dans l'article "Pharmacogénétique" page 50 du BIP31.fr 2014, 21(4), il fallait lire CYP2C9 et non CYP2D6.

Les vrais nouveaux médicaments en Médecine générale en 2014

Une erreur s'est glissée dans les noms de 2 médicaments :

- *L'anticorps monoclonal canakinumab s'appelle Ilaris®* : il est dirigé contre l'interleukine 1 bêta et diminue le taux d'interleukine 6 et la synthèse hépatique de la CRP et du fibrinogène, exerçant ainsi une action anti-inflammatoire. Ce médicament est indiqué dans les crises de goutte en cas d'échec des AINS ou de la colchicine et en cas d'impossibilité d'utiliser les corticoïdes. En raison de la faible qualité méthodologique des essais (analyse post-hoc en sous-groupe) et des possibles effets indésirables, la Commission de la transparence a attribué une ASMR IV (« mineure »).
- *L'antiglutamate pérampanel Fycompa®* est commercialisé comme antiépileptique. Pour la Commission de la Transparence, il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres antiépileptiques utilisés dans les épilepsies partielles réfractaires avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus.

Nous remercions les nombreux lecteurs vigilants qui nous ont signalé cette erreur et nous demandons à nos fidèles lecteurs de bien vouloir nous pardonner.

L'Ordonnance de BIP31.fr

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

Monsieur T. 63 ans, 98 kg est diabétique de type 2 traité par metformine, insuline, saxagliptine. A la suite d'une lourde chute à domicile le matin, il prend vers 11h en automédication (ce médicament avait été prescrit à sa femme) du tramadol associé à du paracétamol. Une heure après (12h), il signale à son épouse des sensations vertigineuses, des sueurs et finalement, il présente une syncope avec perte de connaissance. Vous êtes appelé en urgence.

- **Analyse de l'ordonnance**

- La metformine est le chef de file des biguanides antidiabétiques. C'est le médicament par voie orale le mieux étudié dans le diabète pour son "effectivité" !
- La saxagliptine un inhibiteur de la DPP-4, élève les concentrations des incrétines avec majoration de la sécrétion d'insuline et diminution du glucagon.
- Le tramadol est à la fois un agoniste opiacé mu et un inhibiteur de la recapture de sérotonine (IRS) (non antidépresseur).
- **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**
 - Malaise hypoglycémique expliqué par l'effet hypoglycémiant du tramadol qui vient s'ajouter à l'action des 3 médicaments du diabète.
 - L'effet hypoglycémiant du tramadol résulte en grande partie de son effet IRS et plus accessoirement de son action opiacée.
 - Ce risque doit être connu et pris en compte (Voir ce numéro page 6).
- **Que faites-vous ?**
 - Prise en charge habituelle d'un malaise hypoglycémique
 - Conseil d'utiliser dans les circonstances similaires la codéine (ou du paracétamol)
 - Déclaration obligatoire de cet effet indésirable « grave » à son CRPV, même s'il est connu (« attendu »). Pour Midi-Pyrénées possibilité de notification en ligne via le lien <http://www.bip31.fr/declarationligne.php>) ou encore sur votre smartphone via l'application **VigiBip** (NB : Cette application n'est évidemment fonctionnelle que pour Midi-Pyrénées uniquement).

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Monsieur G, 67 ans, vient d'être hospitalisé pour chirurgie cardiaque lourde au CHU. Il sort avec une ordonnance associant warfarine (qui a été bien équilibrée durant l'hospitalisation) et paroxétine (qui a été rajoutée, à posologie usuelle, la veille de la sortie du service). Il vient vous consulter.

- **Que pensez-vous de l'ordonnance ? Quel(s) risque(s) ?**

REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr

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 !

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Posologie du paracétamol IV chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 10 kg

Justine Benevent, Geneviève Durrieu, Fabien Despas

Les posologies du paracétamol intraveineux chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 10 kg font l'objet de débats. En effet, l'AMM en vigueur recommande l'administration d'une dose de paracétamol de 7,5 mg/kg toutes les 6 heures en intraveineux chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 10 kg. S'appuyant sur des études de pharmacocinétique (*Paediatr Anaesth* 2013, 23 ,45-50 ; *J Clin Pharmacol* 2014 ,54 ,619-29. *Br J Anaesth.* 2014 ,112 ,380), la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) a publié de nouvelles recommandations :

- chez les patients ≤ 10 kg d'un âge post-conceptionnel inférieur à 44 semaines d'aménorrhée, le schéma posologique comprend une dose de charge de 20 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les 6 heures
- chez les patients ≤ 10 kg âgés de plus de 44 semaines d'aménorrhée, la dose recommandée est de 15 mg/kg toutes les 6 heures.

Les études pharmacocinétiques ont permis de déterminer à partir d'une concentration plasmatique cible les doses associées à l'effet antalgique maximal (E_{max}). En raison de l'imaturité hépatique, la métabolisation du paracétamol chez le nouveau-né et le prématuré est diminuée par rapport à l'adulte. Chez le nouveau-né à terme, le taux de métabolisation hépatique est de 50 % par rapport à l'adulte. Il est de 33 % chez le nouveau-né à 37 semaines d'aménorrhée (prématuré moyen) et de 10 % chez le grand prématuré de 30 semaines d'aménorrhées. La voie de métabolisation du paracétamol par le CYP2E1 est donc faible à la naissance, expliquant la moindre production de NAPQI, le métabolite hépatotoxique du paracétamol. En revanche, la demi-vie du paracétamol est augmentée chez le nouveau-né. Cependant, il n'existe pas de donnée validant l'efficacité et la sécurité de ces nouvelles posologies de paracétamol (>2 fois la posologie de l'AMM). Aucune étude comparative avec le paracétamol à la dose recommandée par l'AMM n'a été réalisée. Les auteurs des études pharmacocinétiques restent prudent et écrivent que « *des données plus robustes sont*

nécessaires pour mieux évaluer les caractéristiques du paracétamol chez les nouveau-nés. »

Mais les recommandations de l'AMM sont également discutables, puisque cette AMM repose sur une étude réalisée en 1993 incluant 5 nouveau-nés et 7 nourrissons. Néanmoins, la large utilisation du paracétamol chez le nourrisson depuis plus de dix ans a permis une bonne évaluation de la sécurité d'emploi de son utilisation. Aussi, il convient donc de rester prudent en administrant le paracétamol à la dose recommandée dans l'AMM, en attendant les résultats d'études complémentaires.

Vaccin rotavirus et invagination intestinale : Où en est-on ?

Guillaume Rousset

Des auteurs américains ont évalué les niveaux de preuves entre l'association vaccins et effets indésirables, à partir d'une récente revue de la littérature (*Pediatrics* 2014, 134, 377).

Dans cette étude, pour les 2 vaccins contre le rotavirus (Rotarix®-Rotateq®) les auteurs ont conclu à un niveau de preuve "modéré" entre invagination intestinale aiguë (IIA) et ce vaccin. L'échelle choisie pour cette étude comprenait 4 niveaux : insuffisant, faible, modéré et haut.

L'agence étatsunienne du médicament (FDA) a également étudié cet effet indésirable des vaccins contre le rotavirus, dans une cohorte de 613 000 enfants âgés de 5 à 37 semaines entre 2004 et 2011 (<http://www.mini-sentinel.org/communications>). Ce risque est apparu entre 3 et 7 jours après une première dose de vaccin. Pour le Rotateq®, le risque d'IIA lors de l'injection d'une première dose a été estimé à 1,1 cas supplémentaire pour 100 000 enfants vaccinés IC95% [0.3-2.7], dans les 7 jours et, à 1,5 cas supplémentaires IC95% [0.2-3.2] dans les 21 jours.

Par ailleurs, l'agence australienne du médicament a recensé entre 2007 et 2010 260 cas d'IIA après vaccination d'une population pédiatrique contre le rotavirus (<https://www.tga.gov.au>).

Enfin, en France entre 2007 et 2014, 12 cas IIA ont été notifiés sous Rotateq® et 35 pour le Rotarix®. Dans le dernier bilan de pharmacovigilance (Février 2015), les principaux effets indésirables recensés de la vaccination contre le rotavirus sont digestifs (rectorragies, gastroentérite, IIA). Devant la gravité de ces cas d'IIA, une réévaluation a été demandée. En parallèle, il a été demandé d'informer les professionnels de santé et les patients de ce risque. Compte tenu, de ces données, le risque d'IIA doit être pris en compte avant toute vaccination contre le rotavirus.

Faut-il avoir vraiment peur du paracétamol ?

Jean-Louis Montastruc

La grande presse s'est fait largement l'écho de la publication de collègues anglais dans *Ann Rheum Dis* (2015 ; 0 :1-8.doi : 10.1136) indiquant, après une revue systématique de la littérature, une majoration des risques cardiovasculaires, digestifs, hémorragiques ou encore rénaux chez les patients recevant ce médicament.

Il convient de souligner les grandes insuffisances méthodologiques de ce travail. On connaît mal les doses et les durées d'exposition des patients et surtout la publication souffre du biais d'indication (alias *channeling biais*) : il est possible que les patients inclus dans les études observationnelles aient été placés sous AINS en raison d'un sur risque de base cardio-vasculaire ou autre.

Il n'est donc pas possible de retenir ce travail. Le paracétamol reste à ce jour l'antalgique de référence, à privilégier en première intention par rapport aux AINS. Son efficacité est démontrée pour des risques minimes (en dehors du risque hépatique lors des fortes doses ou du surdosage) même si son mécanisme d'action intime n'est pas connu à ce jour !

Les Anti VEGF utilisés dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

Haleh Bagheri

Les Anti VEGF (Vascular Endothelium Growing Factor) sont indiqués depuis quelques années dans les DMLA avec le ranibizumab (Lucentis®) et bevacizumab (utilisé hors AMM). Depuis l'an dernier, le Aflibercept (Eyela®) est commercialisé. Les anti-VEGF doués de propriétés anti-angiogéniques, peuvent à la fois entraîner des effets hémorragiques mais aussi thrombotiques.

Une étude australienne, utilisant les données d'hospitalisation, a analysé le lien éventuel entre l'exposition au ranibizumab et les admissions hospitalières pour accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou infarctus du myocarde entre 2007 et 2013 (*Drug Saf* 2014, 37, 1021). Les données suggèrent une augmentation du risque d'AVC dans la période de 31-60 jours après exposition au ranibizumab (RR=1,91 IC 95% [1,13-3,24]). Les auteurs n'ont pas retrouvé d'association significative pour l'infarctus du myocarde.

La même question se pose à priori pour l'Aflibercept. En effet, une augmentation significative des événements cérébrovasculaires est discutée pour l'aflibercept versus ranibizumab (respectivement 1.4% et 0.2%), avec une fréquence plus importante la première année d'exposition (*Ophthalmology* 2014, 121:e5).

Il faut néanmoins souligner que la DMLA s'avère un facteur de risque pour les événements thromboemboliques. En attendant les preuves plus pertinentes, il faut prendre en compte ce risque lors d'initiation de ce type de médicaments chez les sujets avec plusieurs facteurs de risque d'accidents thromboemboliques.

Effets indésirables des antalgiques : évitables 1 fois sur 2 !

Delphine Abadie

L'équipe du CRPV de Bordeaux a récemment publié les résultats d'une étude visant à évaluer les caractéristiques et l'évitabilité des effets indésirables (EI) liés aux antalgiques (*Eur J Clin Pharmacol* 2015, DOI 10.1007/s00228-015-1829-8). Une analyse rétrospective des 141 cas d'EI liés à prise d'antalgiques et notifiés au CRPV de Bordeaux entre Janvier 2011 et Juin 2012 a été réalisée. Les antalgiques les plus souvent retrouvés étaient, de loin, les opioïdes [59.7%, en particulier le tramadol (20.1%), la morphine (17.9%) et le fentanyl (10.4%)] suivis du paracétamol et de la prégabaline (11.2% chacun) puis de l'ibuprofène (7.5%). Les EI les plus souvent rapportés étaient les affections du système nerveux (26.6% : coma ou somnolence majoritairement) et les affections psychiatriques (15% : pharmacodépendance, confusion mentale ou hallucinations le plus souvent).

Selon l'échelle d'Olivier et al (*Thérapie* 2005, 60, 39), plus de la moitié des cas (51.5%) étaient considérés comme évitables, dont une très grande majorité de cas "graves" ayant mené à une hospitalisation. Les opioïdes (surtout le tramadol et la morphine) étaient les antalgiques les plus souvent (38.8%) impliqués dans ces cas évitables. Le caractère évitable de l'EI était le plus souvent lié à une prescription injustifiée (47.1%), un non-respect des recommandations du RCP (44.3%) ou à l'absence de prise en compte des facteurs de risque du patient (35.7%).

La France figure parmi les pays d'Europe où la consommation d'antalgiques est la plus forte (*J Headache Pain* 2008, 9, 225). De fait, une grande part des déclarations Françaises d'EI sont liés à la prise de ces médicaments (*Fundam Clin Pharmacol* 2015, 29, 106; *Drug Saf* 2007, 30, 81). Les résultats de cette étude Bordelaise révèlent que les EI des antalgiques sont loin d'être une fatalité puisque la moitié d'entre eux pourraient être évités par une prescription raisonnée et réfléchie

Syndrome de Lyell et décès avec tériflunomide

Emmanuelle Bondon-Guitton

Le tériflunomide (Aubagio®) est un nouvel immunomodulateur indiqué chez les patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques.

Il a l'avantage d'être pris par voie orale mais l'inconvénient d'avoir une demi-vie d'élimination longue (environ 19 jours). A Nancy, une patiente de 46 ans a présenté un syndrome de Lyell un mois après l'introduction du tériflunomide. Dix jours plus tôt, elle avait présenté des picotements oculaires, une fièvre et une laryngite pour lesquels l'Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) avait été prescrit. A la 1^{ère} prise d'Augmentin®, la patiente avait présenté une réaction anaphylactoïde et à la 2^{ème} prise un placard urticarien précordial et dorsal. Elle avait déjà été traitée par Augmentin® sans problème particulier. Des corticoïdes ont été introduits mais devant l'absence d'amélioration, la patiente a été hospitalisée. L'Aubagio® et l'Augmentin® ont été arrêtés mais l'évolution a été défavorable avec apparition de bulles (décollement de plus de 95%), atteinte des muqueuses et décès de la patiente. Le Résumé des Caractéristiques du Produit de Aubagio® ne mentionne pas l'effet indésirable "syndrome de Lyell" mais des "réactions allergiques sévères". Il est aussi mentionné que : "*Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec le tériflunomide lors des études cliniques. Chez les patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur, de très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ont été rapportés*".

En conséquence, après l'introduction d'Aubagio®, il faut rester vigilant à tout symptôme évoquant un début de syndrome de Lyell (fièvre, toux, sensations de brûlure aux yeux et/ou mal de gorge).

Augmentation du risque d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et patients sous neuroleptiques

Marie-Céline Casaurancq et François Montastruc

Les neuroleptiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Ils peuvent également cibler d'autres récepteurs ($\alpha 2$ adrénergiques, muscariniques, sérotoninergiques...).

Ces dernières années, nous assistons à une augmentation de la prescription de neuroleptiques de deuxième génération, comme la quétiapine, la rispéridone ou encore l'olanzapine avec, en parallèle, une élévation du nombre d'effets indésirables. Parmi ceux-ci, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des effets indésirables rares mais « graves ». Les neuroleptiques de deuxième génération semblent davantage impliqués dans la survenue des AVC. Parmi eux, ceux qui présentent une affinité plus importante pour les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques et pour les récepteurs muscariniques sont principalement concernés (*Biol Psychiatry* 2013, 73, 414).

Le risque d'AVC est augmenté lors d'utilisation de neuroleptiques à fortes doses. Ces événements

graves seraient maxima en début de traitement médicamenteux. De plus, ils sont plus fréquents chez les personnes âgées ou souffrantes de démence.

Au total, chez les patients présentant un terrain à risque d'AVC, il est conseillé de débiter un neuroleptique à faibles doses, en cherchant la dose minimale efficace, mais également de faire un monitoring rapproché des effets indésirables.

De manière générale, à l'exception des troubles métaboliques, les neuroleptiques de deuxième génération sont trop souvent présentés comme ayant un profil d'effets indésirables moins important que ceux de première génération. Cette idée est donc à nuancer.

Tramadol et risque d'hyponatrémie *Guilhem Tournaire*

Le tramadol est un agoniste des récepteurs μ et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine indiqué dans les douleurs modérées à sévères. Son utilisation en France et à travers le monde est en augmentation. Il est cependant apparu dans les dernières années un signal de plusieurs bases de Pharmacovigilance qui retrouvait une association entre le tramadol et la survenue rapide (<30 jours) d'une hyponatrémie après initiation.

Après la publication de plusieurs cas d'hyponatrémies secondaires à la prise de tramadol, voici la première étude de cohorte réalisée à partir de deux bases de données britanniques (CPRD et HES) par les équipes d'Epidémiologie Clinique de Montréal et de Pharmacologie Médicale de Toulouse (*Am J Med* 2014, doi : 10.1016). 332 880 patients débutant le tramadol ou la codéine ont été inclus dans cette étude entre 1998 et 2012. On a recherché la survenue d'une hyponatrémie ou non dans les 30 jours suivants l'initiation du médicament. La même analyse a également été conduite dans une cohorte hautement restrictive excluant les patients ayant présenté une dysnatrémie dans l'année précédant l'inclusion.

Les résultats mettent en évidence une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour hyponatrémie dans le groupe tramadol (HR = 4.6, IC95% : 2.4-8.0) et dans une moindre mesure dans le groupe codéine (HR = 1.9, IC95% : 1.4-2.5). Ces résultats se confirment dans le modèle ajusté et dans la cohorte hautement restrictive, où le tramadol est associé à un risque respectivement 2 fois (HR ajusté : 2.05, IC95% : 1.08-3.86) et 3 fois (HR : 3.54, IC95% : 1.32-9.54) plus élevé d'hyponatrémie par rapport à la codéine.

Ces hyponatrémies seraient dues à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH). Au niveau pharmacologique, deux mécanismes d'action du tramadol seraient pourvoyeurs de SIADH : l'activation des récepteurs μ et l'inhibition de la recapture de la sérotonine. Les opioïdes à forte doses

activent les récepteurs μ , d'où l'augmentation du risque d'hyponatrémie (*Am J Kidney Dis.* 2008;52:144-53). Le tramadol inhibe en plus la recapture de la sérotonine, ce qui augmente davantage la SIADH.

Il convient en pratique de rappeler que la codéine reste l'antalgique de palier II de référence, d'autant plus qu'elle n'a pas d'action sérotoninergique et, en conséquence, il est plus facile d'anticiper les effets indésirables qu'elle peut entraîner.

Infection, antibiothérapie et risque de cancer colorectal

Margaux Lafaurie, François Montastruc, Agnès Sommet

Le cancer colorectal fait partie des tumeurs malignes les plus fréquentes. En plus des facteurs de risque déjà connus, les modifications de la flore microbienne intestinale pourraient favoriser son apparition

L'utilisation des données de l'assurance maladie de Taïwan a permis de réaliser une étude cas-témoin intra-cohorte chez des patients diabétiques de type II (facteur de risque de cancer colorectal) afin d'étudier les relations entre survenue d'infection, usage d'antibiotiques systémiques et apparition de cancer colorectal (*Int J Cancer* 2014, 135, 956). Parmi les 640 173 patients diabétiques de type II suivis du 01/01/2000 au 31/12/2007, 3953 atteints de cancer du côlon et 1979 autres atteints de cancer du rectum ont été comparés à respectivement 14 372 et 7 916 témoins appariés sur l'âge et le genre. Cette étude a montré une exposition importante de la population de diabétiques aux antibiotiques systémiques (90%), ainsi qu'une association significative entre infection intra-abdominale, utilisation d'antibiotiques anti-anaérobies et augmentation du risque d'apparition de cancer colorectal. Cependant, elle n'a pas retrouvé de relation dose cumulée/effet et une relation durée/effet uniquement pour la première antibiothérapie.

A ce stade, il n'est donc pas possible d'affirmer que les infections intestinales et les antibiotiques soient des facteurs de risque de cancer colorectal. En revanche, on peut retenir que ce sont des « marqueurs » de patients à risque, et qu'il faut poursuivre le suivi à long terme concernant la survenue de cancer colorectal.

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le CRPV :

Répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

AddictoVigilance

Mécanismes d'action des substances pharmacologiques en relation avec leurs interactions médicamenteuses : l'exemple du nalméfène Selincro®

Margaux Lafaurie et Anne Roussin

Le nalméfène, récemment commercialisé en France, est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez des patients ayant une dépendance à cette substance avec une consommation à risque élevé. Sa prescription doit s'associer à un suivi de son observance et de la réduction d'usage d'alcool. Comme pour toute substance pharmacologique, la connaissance de son mécanisme d'action est essentielle pour rendre compte de ses effets cliniques et des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques potentielles.

Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ et δ et un agoniste partiel des récepteurs κ . La diminution de consommation d'alcool est ainsi liée à son effet de modulation de l'action du système opioïde endogène sur le circuit de la récompense mésolimbique. Cependant, comme tout antagoniste des récepteurs opioïdes μ (tels la naloxone ou encore la naltrexone), le nalméfène expose à un risque de syndrome de sevrage lors de la prise concomitante d'agonistes opioïdes. Ainsi, il est écrit dans le RCP retrouvé dans la base de données publique des médicaments (sur le site de l'ANSM), que l'usage du nalméfène est contre-indiqué chez des patients prenant des analgésiques opioïdes, ou ayant des antécédents récents de dépendance opioïde ou encore chez ceux pour lesquels une consommation récente d'opioïde est suspectée. Il est important de ne pas oublier que les médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone) sont des agonistes des récepteurs opioïdes.

Il ne faut donc pas prescrire le nalméfène (ni la naltrexone) chez des patients traités par un médicament de substitution aux opiacés.

Alerte sur le détournement du tropicamide Mydriaticum®

Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre

Fin 2014, le CEIP-Addictovigilance de Toulouse a été alerté dans le cadre de l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) d'un détournement potentiel de tropicamide Mydriaticum®. Plusieurs pharmacies de la région toulousaine se sont manifestées suite à la présentation dans leur officine d'hommes au comportement « bizarre », venus demander ce médicament avec une ordonnance, voire sans support. Le tropicamide est un collyre mydriatique atropinique, détourné de son utilisation pour ces propriétés atropiniques.

Dans la littérature, un cas d'addiction au tropicamide en association avec un autre collyre mydriatique, le cyclopentolate, a été rapporté dès 1975 (*Arch Ophthalmol* 1975, 93, 432). Plus récemment, le cas d'une femme de 22 ans dépendante de l'héroïne a été décrit en Italie : elle s'injectait le tropicamide pour atténuer les signes du sevrage aux opioïdes et pour ses effets hallucinogènes et euphorisants (*Clin Neuropharmacol* 2013, 36, 100). La revue des données disponibles sur cet usage intraveineux de tropicamide à visée récréative a mis en évidence une prédominance en Russie (avec un cas de décès) ainsi que dans le nord de l'Italie (*Gen Hosp Psychiatry* 2013, 35, 571).

Nous remercions vivement les pharmaciens pour leur vigilance et leur réactivité !

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.

Pharmacologie Clinique

Erreurs médicamenteuses chez le jeune enfant

Geneviève Durrieu

Les erreurs d'origine médicamenteuse sont fréquentes en pédiatrie. Cependant, la majorité des études ont été réalisées en milieu hospitalier.

Une équipe américaine vient de publier un travail sur les erreurs médicamenteuses survenues en ambulatoire chez des enfants de moins de 6 ans (*Pediatrics*, 2014, 134, 867). Entre 2002 et 2012, 696 937 enfants de moins de 6 ans ont été victimes d'accidents d'origine médicamenteuse, soit 1 toutes les 8 minutes.

Le taux moyen d'erreur s'élevait à 26,4/10 000 enfants. Ce taux atteignait 39,6/10 000 chez les enfants de moins d'un an. La plupart des erreurs (93,5%) n'ont pas nécessité d'hospitalisation, mais 25 décès (dont 11 chez les moins de 1 an) ont été observés dans cette étude. Les erreurs concernaient le plus fréquemment les formes galéniques liquides (81,9%) et la voie orale était la principale voie d'exposition (96,2%). Dans 27 % des signalements, le médicament était pris accidentellement ou donné deux fois. Dans 8,2%, il s'agissait de confusion dans les unités de mesure. Les analgésiques étaient en cause dans 25,2% des cas, suivis par les préparations antitussives ou anti-rhume (24,6%) et les antihistaminiques H1 (15,0%). Durant la période d'étude, les taux d'erreurs liées aux antitussifs ont baissé progressivement à partir de 2005 (suite aux mesures prises par les autorités de santé) alors que ce taux a augmenté avec les analgésiques et les antihistaminiques H1.

Compte tenu des résultats de cette étude, ne faudrait-il pas, nous aussi, s'interroger sur le bon usage des analgésiques et des antihistaminiques H1 chez l'enfant?

Avis de la Commission de la Transparence de la HAS sur les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

La Commission de la Transparence a ré analysé le 17 décembre 2014 le dossier des AOD, et notamment celui du dabigatran PRADAXA®, inhibiteur direct de la thrombine. Bip31.fr reproduit ces conclusions.

1- « En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche ou du genou, le SMR du dabigatran est modéré et la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique est une première intention.

2- En prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, le SMR du dabigatran est modéré. La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de dabigatran PRADAXA® comme celle des inhibiteurs du facteur X, rivaroxaban XARELTO® ou apixaban ELIQUIS® dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisé qu'en deuxième intention, à savoir dans les cas suivants :

-chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;

-chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les

prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

La commission souhaite réévaluer les AOD, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

Comment déprescrire ?

Justine Bénévent, François Montastruc

Alors que de nombreux professionnels de santé (et aussi BIP31.fr) prônent la déprescription, il n'existe pas actuellement de conseil concernant la démarche à suivre pour déprescrire.

Des auteurs australiens (*Br J Pharmacol* 2014, 78, 738) proposent un processus de déprescription centré sur le patient et développé à partir des articles recensés dans la littérature. L'objectif est d'aider les médecins à déprescrire. La motivation du patient ainsi qu'une relation de confiance entre le patient et son médecin sont garants du succès de la déprescription.

Le processus se décline en 5 étapes :

1. *Etablir l'historique complet du patient ;*
2. *Identifier les médicaments potentiellement inappropriés.* Cette étape nécessite une évaluation de la balance bénéfice-risque de chacun des médicaments au regard de la situation globale du patient. L'analyse peut s'appuyer sur des listes de médicaments potentiellement inappropriés publiées dans la littérature (*exemple : liste de M.-L Laroche Rev Med Int* 2009, 30, 592) ;
3. *Evaluer avec le patient la possibilité d'arrêter les médicaments potentiellement inappropriés ;*
4. *Planifier et initier l'arrêt des médicaments.* La diminution progressive des posologies est indispensable pour diminuer les risques de symptômes de sevrage et pour détecter précocement la réapparition de signes cliniques pouvant faire discuter l'éventuelle reprise des médicaments
5. *La surveillance et le soutien du patient pendant plusieurs mois* constituent la dernière étape.

La déprescription est un moyen d'amélioration de la qualité des soins. Cette démarche est souhaitable mais elle implique, d'une part une motivation du patient et, d'autre une bonne connaissance pharmacologique de la part du professionnel de santé. BIP31.fr se propose modestement d'aider à cette démarche de déprescription.

-CONFLITS D'INTERETS

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

IMPORTANT : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.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.

Pharmacologie Sociale

De la marchandisation du médicament

Pascale Olivier-Abbal

Le pharmacologue s'interroge : peut-on appliquer à la vente de médicament toutes les stratégies commerciales et mercantiles comme à la vente de tout objet de consommation ? La réponse est oui puisque une « chaîne », rassemblant 160 pharmacies françaises, propose depuis peu à ses patients (ou devrait-on dire « clients ») une large gamme de services, de conseils personnalisés et surtout des baisses de prix jusqu'à 40 % sur l'automédication contre un forfait annuel de 25 euros. La revue « Que Choisir » ose même le terme de « carte de fidélité » voire celui d'abonnement. Oui, nous parlons bien de médicaments, et sont concernés par cette « offre » « tous les médicaments remboursables achetés au comptoir sans ordonnance ». Au-delà de la mauvaise image de « marchandisation » du médicament et de l'incitation économique, cette sorte de fidélisation du patient ne risque-t-elle pas de l'inciter à consommer plus afin de rentabiliser son forfait ? C'est un risque. Rappelons quand même que « sans ordonnance » ne signifie pas « sans risque » et que toute automédication doit être accompagnée d'un conseil de bon usage du médicament (interaction, grossesse, posologie et durée de prise...). Et généralement, de bons conseils ne devraient-ils pas suffire à fidéliser le « patient-client » ? <http://www.quechoisir.org/sante-bien-etre/maladie-medicine/medicament/actualite-medicaments-sans-ordonnance-un-abonnement-pour-des-medicaments>

Sur d'autres bonnes tables

Encore trop d'atropiniques chez le sujet âgé

Annie-Pierre Jonville Béra

Cette équipe de pharmacologues toulousains a analysé toutes les ordonnances délivrées en pharmacie sur une période de 3 mois et a mesuré leur « score atropinique ». A l'aide de l'échelle ADS qui classe les médicaments atropiniques en 4 niveaux : 0 (pas d'action atropinique) à 3 (effet atropinique majeur), la charge atropinique des ordonnances était estimée par addition de chacun des médicaments en fonction de leur appartenance à l'une des 4 classes.

Pendant la période considérée, 2 815 ordonnances ont été enregistrées totalisant 3 560 médicaments (moyenne $4 \pm 2,3$ par ordonnance). Un tiers (895) des ordonnances comprenaient au moins un médicament atropinique et 23 % avaient une charge atropinique > 3 . Le nombre moyen d'atropiniques par ordonnance étant de $1,3 \pm 0,6$. Ces ordonnances étaient destinées à 698 patients, dont 54 % de femmes, d'âge moyen $40,6 \pm 20$ ans. Il s'agissait dans 49 % des cas d'un adulte de 30 à 65 ans, dans 9 % des cas d'un enfant (< 18 ans), et dans 14 % d'un sujet âgé (> 65 ans)...

Ce résultat est inquiétant lorsque l'on sait que chez le patient âgé, les médicaments ayant un effet atropinique majorent le risque de déclin cognitif. Une revue récente synthétisant les 33 études épidémiologiques ayant évalué les effets des médicaments atropiniques sur la fonction cognitive a d'ailleurs confirmé cet effet délétère, puisque 77 % d'entre elles confirment le lien entre la prise d'atropinique et déclin cognitif. A chaque fois qu'ils prescrivent un médicament atropinique, les praticiens doivent donc garder en mémoire ce risque, les indications gériatriques étant nombreuses...(bronchodilatateur, incontinence urinaire, ...) (*Eur J Clin Pharmacol* 2014, 70, 1147-8 ; *Age and Ageing* 2014, 1-12). *Actualités en Pharmacologie Clinique*, (CRPV de Tours, N° 101 Juillet-Décembre 2014).

Médicaments & Reproduction

La pharmacologie fœtale - Problématiques actuelles

Marie-Céline Casaurançq, Isabelle Lacroix

L'avancée, notamment des techniques d'imagerie, a conduit au développement de la médecine fœtale. Certaines pathologies à risque pour le fœtus, peuvent conduire à l'utilisation de médicaments pour les soigner ou encore les prévenir. Néanmoins, dans ce contexte, l'utilisation de

médicaments se heurte à certaines problématiques pharmacocinétiques, éthiques et d'évaluation clinique.

Le fœtus vit dans un environnement particulier, au sein du liquide amniotique. Dans ce contexte, la cible du médicament, le patient-fœtus, ne pourra être atteinte que via la mère. Le plus souvent, le médicament est administré à la mère pour atteindre le fœtus. La dose reçue par le fœtus dépendra donc de la cinétique chez la mère et du passage placentaire. Le placenta présente des propriétés métaboliques : par exemple, il dégrade la prednisone et la prednisolone, c'est donc la dexaméthasone et la bétaméthasone qui seront utilisées pour prévenir certaines pathologies fœtales (l'hyperplasie congénitale des surrénales ou la détresse respiratoire chez le prématuré). En cas de faible passage placentaire ou d'urgence, les médicaments peuvent être administrés par voie intra-amniotique ou intraveineuse ombilicale. C'est le cas des hormones thyroïdiennes de poids moléculaire important, ou des anti-arythmiques telle que la flécaïnidine lors de tachycardies avec anasarque.

Les problèmes éthiques sont également omniprésents en médecine fœtale. D'un point de vue législatif, le fœtus n'a actuellement pas de statut juridique; se pose alors la question de le qualifier ou non de patient. De plus, lorsqu'un médicament est utilisé pour soigner un fœtus, on expose la mère aux effets indésirables de ce dernier alors qu'elle est saine.

La dernière problématique rencontrée est celle de l'évaluation clinique des médicaments utilisés pour soigner le fœtus. Les pathologies fœtales sont rares (0,025% d'hypothyroïdie par exemple) et le nombre de sujets exposés est faible, ce qui rend difficile l'évaluation des médicaments dans cette population. La plupart des études retrouvées dans la littérature sont descriptives ou des cas isolés. Les médicaments utilisés n'ont donc généralement pas d'Autorisation de Mise sur le Marché dans ces indications.

La pharmacologie fœtale est donc une pratique fondée sur la physiopathologie, la pharmacodynamie du médicament et l'expérience, mais pas sur des preuves.

Exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse :

Controverse sur le risque cardiaque

Audrey Maurand, Isabelle Lacroix et Christine Damase-Michel

Les antidépresseurs font l'objet de nombreuses études chez la femme enceinte. Quelques-unes ont retrouvé une légère augmentation du risque de malformations cardiaques, avec paroxétine Deroxat® ou sertraline Zoloft®.

Une nouvelle étude de cohorte américaine, financée par des organismes indépendants, et dont l'objectif était d'évaluer le risque de malformations congénitales cardiaques chez des enfants exposés à un antidépresseur au cours du premier trimestre de grossesse, vient d'être publiée dans le *N Engl J Med* 2014, 370, 2397.

949 504 femmes enceintes ont été incluses à partir de la base nationale de données Medicaid

Analytic eXtract, sur une période allant de 2000 à 2007. Les femmes exposées à des médicaments tératogènes, et les enfants présentant des anomalies chromosomiques, ont été exclus. Les éventuels autres facteurs de risque de malformations cardiaques sont pris en compte, sous forme de variables d'ajustement. 6.8 % des femmes de la cohorte étaient sous antidépresseur(s) au cours du premier trimestre de grossesse. Dans 72 % des cas, il s'agissait d'un Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine.

Une malformation cardiaque a été décelée chez environ 9 enfants exposés aux antidépresseurs *in utero* sur 1 000, contre environ 7 pour 1 000 dans la population générale de l'étude. La différence n'est pas significative.

Cette étude n'a donc pas mis en évidence d'association entre malformations cardiaques et exposition *in utero* aux antidépresseurs. En particulier, aucun lien n'a été retrouvé entre paroxétine ou sertraline, et anomalie du septum ventriculaire.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site 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 :

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.

Bon Usage du Médicament les médicaments de BIP31.fr à éviter

Le Guide du médecin «*Dé-prescripteur*»

Sur

<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 avec un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive).

Sachons aussi «*déprescrire*» pour le bien-être de nos patients !

Brèves de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA

A retrouver aussi sur www.bip31.fr

- **Diane 35® et ses génériques: mise à disposition de documents pour minimiser le risque thromboembolique.** A la suite d'une décision des autorités de santé européennes et au décours d'une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg engagée par l'ANSM, des documents visant à minimiser le risque thromboembolique associé à l'utilisation de Diane 35® et de ses génériques sont désormais mis à la disposition des professionnels de santé et des patientes.
- **Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et Mycophénolate sodique (Myfortic®): risques d'hypogammaglobulinémie et de bronchectasie :**
 - **Hypogammaglobulinémie :** Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique en association avec d'autres immunosuppresseurs. Chez les patients présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines (Ig) sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée. Dans certains des cas d'hypogammaglobulinémie rapportés, le remplacement du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation du taux sérique d'IgG.
 - **Bronchectasie :** Des cas de bronchectasie ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique, en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées. Dans certains cas, pour lesquels le diagnostic de bronchectasie a été confirmé, le remplacement du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique par un autre immunosuppresseur a permis une amélioration des symptômes respiratoires.

- **Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse.** Suite à une réévaluation du bénéfice/risque à l'échelle européenne des spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque, valproate de sodium et valpromide), les professionnels de santé ont été destinataires de nouvelles informations et alertés sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments :
 - Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations congénitales (environ 10 % des cas).
 - Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.
 - Le traitement par le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
 - Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte.
 - Vous devez vous assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris :
 - les risques associés au traitement par le valproate pendant la grossesse ;

- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité d'une réévaluation régulière du traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement si elles envisagent une grossesse ou en cas de grossesse.

- **Art® 50 mg, Zondar® 50 mg et générique : nouvelles restrictions d'utilisation et recommandations des spécialités contenant de la diacéréine.** La réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant de la diacéréine a conduit à la mise en place de mesures de minimisation des risques, dont des modifications de l'information médicale du produit incluant de nouvelles restrictions d'utilisation et recommandations. Ces mesures ont pour but de réduire le risque d'effets indésirables à type de troubles gastro-intestinaux, et en particulier de diarrhées, parfois sévères, pouvant entraîner des complications (entre autres : déshydratation, déséquilibres hydro-électrolytiques) ainsi que d'atteintes hépatiques (élévation des enzymes hépatiques et cas d'hépatite). *NB : Rappelons que ces médicaments aux bénéfices jamais démontrés et aux risques invalidants rappelés plus haut font partie des « médicaments à éviter » de BIP31.fr.*
- **Tecfidera® (diméthyl fumarate) : un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) survenu chez un patient présentant une lymphopénie sévère et prolongée.** En octobre 2014, un cas de LEMP d'évolution fatale a été rapporté chez un patient traité par Tecfidera® depuis 4 ans et demi, dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée. C'est le premier cas rapporté de LEMP associé à Tecfidera®. Aussi, les patients doivent être informés qu'il existe un risque de survenue de cette grave affection. La lymphopénie est un effet indésirable connu de Tecfidera et les patients traités doivent être régulièrement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de trouble neurologique. L'hémogramme, comprenant une numération des lymphocytes, doit être vérifié à intervalles réguliers et de façon rapprochée en fonction du tableau clinique. Les patients traités par Tecfidera® qui présentent une lymphopénie doivent être étroitement et fréquemment surveillés. Si une LEMP est suspectée, le traitement par Tecfidera® doit être immédiatement interrompu.
- **Fluinidione Préviscan® : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque**

d'erreurs médicamenteuses. L'ANSM a été destinataire de plusieurs signalements d'erreurs médicamenteuses, ayant pu avoir des conséquences cliniques graves. Ces erreurs étaient liées à une confusion entre les comprimés en forme de trèfle de Préviscan® et ceux d'autres médicaments à visée cardiovasculaire présentés sous la même forme et la même couleur (blanche). L'ANSM a demandé au laboratoire de colorer en rose les comprimés de Préviscan® et permettre ainsi de mieux les identifier.

Composition et mise en page : Nathalie LAPLACE
Courriel : nathalie.laplace@univ-tlse3.fr

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)

GAZYVARO® (Obinutuzumab), 1000 mg solution à diluer pour perfusion :

- « En association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (voir rubrique 5.1 du RCP) »

ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) & ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu) & ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)

ICLUSIG® (ponatinib), 15 mg et 45 mg, comprimés pelliculés :

- « Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I »

- « Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »
- **ASMR III** : Chez les patients exprimant la mutation T315I
- **ASMR IV** : Dans l'indication leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) chez les patients non mutés
- **ASMR V** : Dans l'indication leucémie myéloïde chronique (LMC) chez les patients non mutés

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

HARVONI® (lédipasvir / sofosbuvir), 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé

- « Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes »

TOPISCAB® (perméthrine), 5 %, crème :

- « Traitement topique de la gale sarcoptique humaine »

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

JARDIANCE® (empaglifozine), 10 mg et 25 mg comprimé pelliculé :

- « Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :
 - o En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »

LATUDA® (larasidone), 18,5 mg, 37 mg et 74 mg, comprimé pelliculé :

- « traitement de la schizophrénie chez l'adulte de plus de 18 ans »

TRIUMEQ® (Dolutégravir/Abacavir/Lamivudine), 50 mg/600mg/300mg, comprimés pelliculés :

- « Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4 du RCP). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 »



QUE PEUT VOUS APPORTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE ?

LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (VOIR COORDONNÉES CI-DESSOUS)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (*médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...*) pour tout sujet concernant le Médicament :..

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :..

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (*insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...*)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (*médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...*) pour tout sujet concernant le Médicament :..

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :..

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (*insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...*)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la **grossesse**

et aide à la prescription chez la **femme enceinte ou allaitant**

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

COMMENT DECLARER ?

Soit par courrier par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (*anonyme*) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine

37, allées Jules-Guesde - 31000 TOULOUSE

Soit par téléphone 05 61 25 51 12 (*permanence téléphonique*)

Soit par fax 05 61 25 51 16

Soit par E-mail pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

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

Soit par smartphone en téléchargeant l'application VigiBIP (*sur Apple Store ou Google Play*)

SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE

Merci de nous signaler votre adresse courriel à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr