

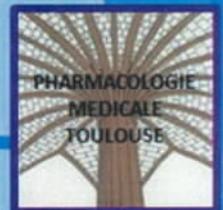


BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP31.fr 2015, 22, (2), 16-28



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 PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament*

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) - Fax : 05 61 25 51 16

Email : 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 - Email: ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

↔ *Site Internet : www.bip31.fr*

▪ Editorial	Pages 17
▪ L'Ordonnance de BIP31.fr	17
▪ PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	18
▪ Pharmacologie Clinique	19
▪ Erratum	21
▪ Pharmacologie Sociale	21
▪ Sur d'autres bonnes tables	22
▪ Médicaments et Reproduction	24
▪ Bon Usage du Médicament	24
▪ Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	25
▪ ASMR des Nouveaux Médicaments	25
▪ Nouveau: une consultation des « Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance	26
▪ Déclarez ou interrogez le CRPV Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	26
▪ Les Prochaines Rencontres Prescrire	26
▪ Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	27

17 ièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Professeur Marc GENTILINI, Membre de l'Académie de Médecine. Il nous parlera de « *Un crime : les Faux Médicaments* ». Rendez-vous le mercredi 4 novembre 2015 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde (Toulouse).

Editorial

Savoir interpréter les résultats des essais cliniques pour notre pratique : plaider pour le nombre de patients à traiter ! A propos de l'exemple du ticagrelor

Jean-Louis Montastruc

Le bénéfice potentiel de la double anti agrégation plaquettaire après infarctus du myocarde au-delà de 1 an n'a jamais été établi. Pour cela, un essai clinique, développé par la firme, en double insu, à inclus plus de 21 000 patients ayant souffert d'infarctus du myocarde 1 à 3 ans auparavant et traités par de faibles doses d'aspirine.

Cet essai a comparé le ticagrelor Brilique® au placebo durant 33 mois. Le critère principal d'évaluation était un critère composite constitué de mort cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Les 2 posologies de ticagrelor (90 mg ou 60 mg 2 fois par jour) ont significativement réduit le critère principal avec un HR de 0,85 (IC 95% 0,75-0,96) et 0,84 (0,74-0,95) respectivement. Parmi les effets indésirables, le risque de saignements majeurs est par contre majoré avec les 2 doses de ticagrelor (HR = 2,69 et 2,32 respectivement). Les auteurs concluent que, dans ces circonstances, le ticagrelor réduit significativement le risque de mort cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde (IM) et d'AVC et augmente le risque de saignements majeurs (*NEJM* 2015, 372, 1791).

Il reste pour le médecin et le pharmacologue médical à discuter la pertinence clinique de ce résultat. La lecture des risques relatifs (RR), hazard ratios (HR) et autres odds ratios (OR) rend difficile cette interprétation. Pour cela, le nombre de patients à traiter pour obtenir un effet favorable (« Number Needed to treat », NNT) ou un effet indésirable (« Number Needed to Harm », NNH) est irremplaçable. Calculons donc ces chiffres pour cet essai dénommé PEGASUS-TIMI.

- Pour le critère principal d'efficacité (critère composite indiqué plus haut), le NNT pour 90 mg de ticagrelor est de 85 (IC 95% 48-375), ce qui veut dire qu'il faut traiter 85 patients

pendant 33 mois pour prévenir mort cardiovasculaire, IM et AVC.

- Pour le critère secondaire qui concerne l'effet indésirable saignement majeur, le NNH est de 66 (IC 95% 51-92), ce qui veut dire que, pour chaque « groupe » de 66 patients, un saignement majeur en rapport avec le ticagrelor surviendra.

Pour l'efficacité, 85. Pour le principal effet indésirable (qui est « grave »), 66. Lumineux les NNT et NNH pour comprendre et apprécier véritablement l'efficacité clinique des médicaments, non ? A utiliser sans modération...

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

- **Analyse de l'ordonnance**
 - La warfarine est l'AVK de référence (voir texte sur fluindione dans ce numéro de bip31.fr dans la rubrique « Sur d'autres bonnes tables »).
 - La paroxétine est un inhibiteur de la recapture de sérotonine (IRS) indiqué comme antidépresseur.
- **Que pensez-vous de l'ordonnance ? Quel(s) risque(s) évoquez-vous ?**
 - La paroxétine et les autres IRS (comme d'ailleurs les IRSNA, venlafaxine ou minalcipran) font courir un risque de saignement. Dans ce cas, ils potentialisent le risque hémorragique de l'AVK. Cet effet s'explique par une

interférence de ces antidépresseurs avec la sérotonine plaquettaire.

NB : ce risque hémorragique des IRS (et IRSNA) existe aussi en association avec les anticoagulants oraux directs (AOD) : « xabans » et dabigatran.

- Que faites-vous ?
 - Je discute de la nécessité réelle de l'IRS puis envisage éventuellement d'autres types de prises en charge médicamenteuses (imipraminiques, miansérine ou dérivés) ou non.
 - En cas d'effet indésirable hémorragique :
 - Conduite à tenir habituelle vis-à-vis des accidents des AVK + arrêt immédiat et obligatoire de la paroxétine et
 - 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/declaratiolenligne.php>) ou encore sur votre smartphone via l'application VigiBip (NB : Cette application n'est évidemment fonctionnelle que pour Midi-Pyrénées uniquement). Sinon, déclarer à son CRPV de rattachement.

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Vous voyez en consultation Monsieur M, 85 ans, accompagné par son épouse, pour des chutes à répétition, plusieurs fois par jour, sans circonstance particulière. Il est traité par fluoxétine « pour le moral », hydrochlorothiazide + ramipril pour une HTA avec insuffisance cardiaque, alfuzosine « pour la prostate », oxazépam « pour les nerfs » et X gouttes d'amitriptyline le soir « pour dormir ».

- Que pensez-vous ? Que proposez-vous ? Que faites-vous ?
- Quels autres médicaments peuvent déterminer des chutes ?

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

Allongement du QT sous citalopram : attention aux sujets âgés

Delphine Abadie

L'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est un facteur de risque d'arythmie ventriculaire potentiellement mortelle. Le risque d'allongement de l'intervalle QT est à l'heure actuelle bien établi et "attendu" pour le citalopram (et également pour son énantiomère l'escitalopram). En Décembre 2011, l'identification de ce risque a donné lieu à plusieurs mesures, dont la diminution de la posologie à 20 mg par jour pour les patients âgés de plus de 65 ans.

Très récemment, une équipe Néerlandaise a réalisé une étude de cohorte rétrospective à partir des données médicales de quelques 12 589 patients (*Br J Clin Pharmacol*, 2015, doi:10.1111). Pour chaque patient ayant été exposé à un IRS (fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline ou fluvoxamine), les ECG avant, pendant et après le traitement ont été comparés. Aucune différence significative en termes d'allongement de l'intervalle QT n'a été retrouvée pour la classe des IRS dans son ensemble. Lorsque chaque IRS était évalué séparément, seul le citalopram était significativement associé à un allongement de l'intervalle QT. Jusque-là, rien de vraiment bien nouveau, même si le débat reste encore ouvert pour certains autres IRS (*J Clin Psychiatry* 2014, 75, e441).

Plus préoccupant, cette étude a également mis en évidence un allongement marqué du QT (environ 20 millisecondes de plus) chez les patients âgés de plus de 60 ans recevant une dose maximale de citalopram de 20 mg par jour. Bien qu'il convienne de se montrer prudents quant à l'interprétation des résultats de cette étude observationnelle, force est de constater que le risque d'allongement du QT persiste bel et bien chez le sujet âgé sous citalopram malgré la réduction des posologies. La prudence est donc de mise dans cette population.

Utilisation des antidépresseurs sérotoninergiques avant une intervention chirurgicale et risque de saignements postopératoires

Jean-Louis Montastruc

Parmi les effets indésirables des antidépresseurs sérotoninergiques (IRS ou IRSNA qui agissent comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine mais aussi de la noradrénaline), on connaît

le risque de saignements (expliqué par l'interférence avec la sérotonine plaquettaire).

Une méta-analyse récente a évalué, à partir de 8 études de cohorte incluant près de 80 000 utilisateurs et 500 000 témoins, le risque hémorragique. Si on ne retrouve pas de majoration du risque de ré intervention chirurgicale pour saignements, il existe une demande majorée de transfusion sanguine sous antidépresseurs sérotoninergiques (OR = 1,19 [IC 95% 1,09-1,30]) par rapport aux non utilisateurs. Ce risque ne semble pas concerner la chirurgie de bypass coronaire (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015, 24, 237).

Une autre étude canadienne a concerné le risque de transfusion sanguine et de complications postopératoires chez des sujets âgés opérés d'une fracture de hanche. Chez plus de 11 000 patients, la probabilité de transfusion est majorée chez les patients sous antidépresseur sérotoninergique, comme d'ailleurs chez ceux prenant d'autres classes d'antidépresseurs (OR = 1,18 et 1,17 respectivement). Le risque est potentialisé sous antiagrégant (*J Clin Psychopharmacol* 2013, 33, 790).

Ces études s'accordent donc pour souligner le risque de saignements post opératoires sous antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine et dérivés) et à recommander sa prise en compte. À déclarer aussi au CRPV !

Risques de la réintroduction ou du switch après une atteinte hépatique sous inhibiteur de tyrosine kinase Emmanuelle Bondon-Guitton

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des anticancéreux par voie orale disponibles depuis 2001 (imatinib Glivec®, sunitinib Sutent®, erlotinib Tarceva®...). Ils sont tous associés à la survenue d'atteintes hépatiques de mécanisme inconnu avec une fréquence et une sévérité variable. Après un premier épisode d'atteinte hépatique, la grande efficacité de ces médicaments peut justifier leur réintroduction ou leur substitution par un autre ITK.

Lors du congrès SFPT à Caen, le CRPV de Lyon a décrit ces cas à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance jusqu'en décembre 2013 (*Fundam Clin Pharmacol* 2015, 29, Suppl 1, 39). Parmi 140 cas d'atteinte hépatique, 25 ont eu une réintroduction de l'ITK et 17, un switch vers un autre ITK. Pour la plupart des cas ayant eu une réintroduction, il y a eu récurrence de l'atteinte hépatique (18 cas, 72%). Le délai médian de survenue était raccourci (1 semaine versus 7,3) et le grade de l'atteinte était supérieur dans la moitié des cas. Les cas ayant eu un switch n'avaient pas présenté de nouvelle atteinte hépatique.

Comme cela est suggéré dans les quelques cas cliniques publiés, la reprise de l'ITK en cause dans une

première atteinte hépatique expose à un risque élevé de récurrence alors qu'il ne semble pas exister de « réaction croisée » entre ITK, même au sein d'une même sous-classe.

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.

Pharmacologie Clinique

Dé-prescrire : les statines aussi !

Agnès Sommet

Le pharmacologue a l'habitude de raisonner en termes de balance bénéfiques/risques pour un médicament donné. Et pourquoi ne pas évaluer la balance bénéfiques/risques d'une dé-prescription médicamenteuse ?

Les auteurs d'une étude américaine (*JAMA Intern Med* 2015, 175, 691) se sont posé cette question concernant les statines chez des malades d'environ 74 ans avec une espérance de vie estimée à moins de un an. Cette étude a été réalisée en respectant le principe méthodologique du tirage au sort : près de 200 patients ont arrêté la statine initiée depuis au moins 3 mois, et environ 200 autres l'ont poursuivie. La raison de l'arrêt est donc indépendante de l'état de santé ou des médicaments concomitants. L'arrêt des statines n'entraîne pas de différence concernant la mortalité à 60 jours. En revanche, et de façon statistiquement significative, la qualité de vie est meilleure pour les malades ayant interrompu leur traitement par statine.

De même que le prescripteur doit savoir dé-prescrire, le pharmacologue doit savoir évaluer la balance bénéfiques/risques d'une dé-prescription médicamenteuse, pour le bénéfice de nos patients.

Couper ou écraser un comprimé, ouvrir une gélule : est-ce possible sans danger et sans modifier l'efficacité ?

Pascale Olivier-Abbal

Peut-on écraser ce médicament ? Peut-on ouvrir cette gélule ? Les patients, mais aussi certains professionnels de santé sont amenés à se poser ces questions pour lesquelles on ne trouve pas toujours de réponse. Si vous vous posez ces questions, une « liste nationale de médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules » (dont certains génériques) vient d'être actualisée et mise à disposition sur internet*. Elle est le fruit d'une collaboration entre l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) de Haute-Normandie et la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC-Groupe Gériatrie). Ce site rappelle également les règles pratiques à respecter lors de l'écrasement d'un comprimé ou de l'ouverture d'une gélule puis lors de son administration par voie orale ou par sonde (hygiène des mains, ne pas mélanger les médicaments broyés, les administrer rapidement pour ne pas altérer le principe actif, etc...). Cette liste est bien utile puisque l'écrasement ou l'ouverture des médicaments n'est pas sans risque : toxicité ou allergie locale pour le manipulateur, modification de l'absorption à l'origine d'un sous ou surdosage, ou perte d'effet du médicament. Une mise à jour annuelle des données est prévue. Pensons à « administrer juste et non pas juste à administrer » un médicament !

* <http://sfpc.eu/fr/publications-fr/documents-publies-par-la-sfpc/liste-medicaments-ecrasables.html>

La migraine à l'ère des biotechnologies ?

Jean-Michel Sénard

Depuis l'avènement des triptans il y a une vingtaine d'années, aucune nouvelle classe pharmacologique n'est apparue sur le marché pour le traitement de la migraine. Sur la base des hypothèses physiopathologiques impliquant le calcitonin-gene related peptide (CGRP) et son récepteur dans la vasodilatation et l'inflammation méningée de la crise de migraine, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont pourtant développé des antagonistes du récepteur du CGRP (les «gépants»). Ceux-ci, malgré une efficacité certaine, ont pour la plupart vu leur développement arrêté en raison d'évènements indésirables hépatiques ou de caractéristiques physicochimiques incompatibles avec l'indication (telcagépant, olcégépant...).

Cependant, cet échec ne met pas un point final à la recherche clinique sur le CGRP et son récepteur. Au contraire, depuis environ 1 an, on voit se multiplier les publications d'essais cliniques de phase II évaluant l'efficacité et les effets indésirables d'anticorps monoclonaux dirigés contre le CGRP (ALD-403, LY-2951742, LBR-101) et même contre son récepteur (AMG-334) dans la prévention de la migraine. Cette nouvelle approche fait même le « buzz » dans le domaine des céphalées (*Curr Treat Options Neurol* 2014, 16, 318). Ces anticorps diminuent de façon significative le nombre de jours de migraine par mois avec un taux de répondeurs (diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises migraineuses) très supérieur à celui du placebo, dont l'effet n'est pas pourtant pas négligeable. Bien entendu, il faudra vérifier cela dans des essais de phase III bien conduits mais le concept de l'utilisation de médicaments issus des biotechnologies, même s'ils seront onéreux, est intéressant dans le contexte de la migraine fréquente (plus de 14 jours de migraine par mois) puisque ces patients qui représentent moins de 10% de la population migraineuse française consomment à eux seuls les trois quarts des biens médicaux consacrés à la maladie migraine (*J Headache Pain* 2012,13,371-378).

Codéine, tramadol et cytochromes : le saviez-vous ?

Jean-Louis Montastruc

La codéine, agoniste des récepteurs opiacés mu utilisée comme antalgique ou antitussif, est un pro médicament transformé par le cytochrome (CYP) 2D6 en son métabolite actif, la morphine. Ce CYP 2D6 est soumis à polymorphisme génétique : on décrit donc des métaboliseurs rapides chez lesquels on court le risque de surdosage et des métaboliseurs lents avec les conséquences inverses. Ces informations sont largement connues de tous désormais et utilisées abondamment pour dénigrer ce médicament, bien qu'il soit l'antalgique de palier 2 de premier plan recommandé par l'OMS.

Ainsi, la visite médicale en tire parti pour promouvoir le tramadol, qui ne vient qu'en seconde ligne pour l'OMS. Qu'en est-il vraiment de tramadol et CYP 2D6 ? Quelles en sont les conséquences pratiques ?

En fait, le tramadol n'est actif qu'après biotransformation par 2 iso enzymes du cytochrome P 450, le 3A4 et le même 2D6 ! Un raisonnement simple conduit alors aux mêmes conclusions pour ce médicament que celles indiquées plus haut pour la codéine : surdosage chez les métaboliseurs rapides et risque d'inefficacité chez les métaboliseurs lents du 2D6. De même, comme pour la codéine, l'inhibition du 2D6 (par des médicaments comme par exemple les

antidépresseurs sérotoninergiques) va diminuer l'effet du tramadol.

Pour la juste prescription du tramadol, il faut en plus rajouter les interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou les inhibiteurs du 3A4, risque qui n'existe pas avec la codéine (puisque celle-ci n'est pas métabolisée par le 3A4).

Méfions-nous donc des informations d'aspect scientifique, en réalité promotionnelles et non comparatives. Sachons lire et écouter de façon critique ! N'utilisons les données pharmacologiques de base qu'après vérification de leur pertinence et de leur transposabilité cliniques.

Une nouvelle indication pour le propranolol

Jean-Louis Montastruc

Tout le monde se souvient des cours de pharmacologie décrivant les propriétés bêta bloquantes du propranolol, chef de file de cette grande famille pharmacologique. Au niveau vasculaire, le propranolol et ses congénères déterminent une vasoconstriction, d'où les sensations fréquentes de fourmillements des extrémités sous bêtabloquants et la contre-indication de cette classe en cas de maladie de Raynaud. Cet effet de contracture de la musculature lisse vasculaire s'explique par le bloc des récepteurs bêta 2 adrénergiques et s'observe donc plus volontiers (mais pas exclusivement) avec les bêta bloquants dits à tort « non sélectifs » (c'est-à-dire bloquant à la fois les récepteur bêta 1 et bêta 2 adrénergiques).

Le propranolol *per os* vient de recevoir une nouvelle AMM sous le nom d'Hemangirol® dans les hémangiomes graves des nourrissons. Ce médicament, réservé aux enfants âgés de 5 semaines à 5 mois, a démontré son efficacité avec régression tumorale par rapport au placebo. Ses effets indésirables sont ceux du propranolol et le comparateur est un corticoïde oral au long cours. On ne sait pas si le propranolol est plus efficace que le corticoïde, mais son profil d'effets indésirables est moins chargé.

La Commission de la Transparence de la HAS a jugé le SMR « important » et l'ASMR de niveau III (« modéré ») alors que *la Revue Prescrire* a trouvé le médicament « intéressant ».

Le mécanisme de cet effet favorable reste discuté. Il est probable qu'il résulte de l'effet vasoconstricteur du propranolol.

Un nouvel exemple d'indication nouvelle (et intelligente) d'un vieux médicament ! Savoir utiliser et appliquer les propriétés pharmacodynamiques de base (et les connaître) est utile à nos patients !

-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.

Erratum

Vaccin rotavirus et invagination intestinale :

Où en est-on ?

Guillaume Rousset

Une erreur s'est glissée dans le dernier numéro de BIP31.fr (Avril 2015), concernant l'article sur le vaccin rotavirus et invagination intestinale. Il était mentionné que le vaccin pouvait s'injecter alors qu'il s'administre seulement par voie orale (Rotarix® = suspension buvable ; Rotateq® = Solution buvable).

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

Pharmacologie Sociale

Réflexions sur l'usage des psychotropes : "le calvinisme pharmacologique"

Geneviève Durrieu

Dans les années 70, le psychiatre américain GL Klerman s'interrogeait sur l'augmentation des prescriptions de psychotropes dans les troubles mineurs de l'émotion, fréquemment rencontrés dans la vie quotidienne (*Hastings Cent Rep*, 1972, 4, 1).

Cette pratique divisait alors la société américaine en pleine mutation. Deux positions extrêmes se dessinaient: le refus ou l'enthousiasme pour ces médicaments. Pour décrire cette situation, GL Klerman utilisa pour la première fois les termes: "calvinisme pharmacologique" et "hédonisme psychotropique".

Les partisans du "calvinisme pharmacologique" se méfiaient et désapprouvaient l'utilisation des psychotropes dans un usage autre que le traitement

d'une maladie. De plus, utiliser un médicament pour se sentir mieux n'était pas en accord avec leurs valeurs morales.

A l'opposé, une population plutôt jeune était séduite par les messages des médias et par les publicités des laboratoires pharmaceutiques qui rendaient le médicament attirant, désirable et efficace. Aucune valeur "négative" n'était associée à cette utilisation des psychotropes. Ces futurs utilisateurs (consommateurs?) n'avaient pas conscience du souhait principal des firmes pharmaceutiques d'élargir leur marché.

Comme le prévoyait G Klerman, la médication des émotions s'est intensifiée au cours des années. Quatre décennies plus tard, la consommation importante des psychotropes persiste. Qu'en est-il aujourd'hui du "calvinisme pharmacologique"?

Information Santé grand public pertinente et impertinente : LePharmacien.com

Fabien Despas

L'ordre des Pharmaciens du Québec a remis son prix de l'innovation 2015 à Olivier Bernard, Pharmacien communautaire (ndlr : expression Québécoise consacrée pour Pharmacien d'officine) pour son site web www.LePharmacien.com. Parmi les items sur les contre-vérités de la Science, la rubrique consacrée aux médicaments fait réfléchir notamment sur le médicament générique, le suppositoire ou bien encore les vaccins. Une lecture complémentaire pour vos moments de pause qui vous fera parfois sourire et vous donnera des idées pour expliquer simplement certaines pathologies ou traitements à vos patients.

Antidépresseurs et accidents d'avions

François Montastruc

Tel est le titre de la livrée du 29 mars 2015 du blog <http://davidhealy.org> de David Healy, fameux psychopharmacologue britannique. Il peut être intéressant de relire quelques phrases de ce texte.

L'auteur rappelle tout d'abord que le risque de suicide ou d'homicide chez les patients souffrant de dépression légère ou modérée ou d'anxiété est pratiquement nul. Il indique également que ce que nous appelons dépression aujourd'hui dans 9 cas sur 10 était qualifié d'anxiété il y a 30 ans, c'est-à-dire avant le développement des IRS. L'anxiété n'était pas considérée comme un risque significatif de suicide ou d'homicide.

Quel que soit le risque de suicide ou d'homicide lié à l'anxiété ou aux états dépressifs, les

essais cliniques concernant les antidépresseurs montrent un doublement de celui-ci, et pas simplement chez les adultes jeunes.

L'auteur discute ensuite le mécanisme potentiel de ces effets paradoxaux des antidépresseurs. Ces médicaments peuvent causer des symptômes de psychose, induire une agitation avec des pensées de suicide ou d'homicide ou encore produire un état second de façon à ce que les sujets réalisent des actes qu'ordinairement ils n'auraient jamais fait. En fait, pour Healy, nous ne savons pas grand-chose des effets des antidépresseurs : nous savons simplement qu'ils agissent sur la sérotonine ! L'auteur termine en indiquant que plutôt que d'être efficaces comme le sont les antibiotiques, les antidépresseurs ont seulement des effets (comme l'alcool). Le premier effet des antidépresseurs est de créer un «engourdissement émotionnel».

Intéressant, non ? Tout cela incite à une juste prescription de ces médicaments dans, les dépressions sévères où ils ont clairement démontré, leur intérêt.

Sur d'autres bonnes tables

Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse

La revue *Prescrire* vient de consacrer un article à ce sujet trop souvent méconnu ou négligé. Reprenons en les trois points clés :

- « Les incontinences urinaires ont parfois des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients. Certaines causes sont des atteintes organiques touchant le fonctionnement de l'appareil urinaire. D'autres causes n'affectent pas directement l'appareil urinaire et sont liées à des difficultés à réagir ou à se rendre seul aux toilettes, voire à une augmentation du volume des urines. Des toxiques ou des médicaments sont parfois impliqués.
- Les médicaments qui affectent un élément du fonctionnement physiologique de la continence exposent à des incontinences urinaires : action sur l'appareil urinaire, notamment sur le système nerveux autonome ; augmentation du volume des urines ; altération des capacités fonctionnelles des patients, physiques ou psychiques ; rétentions urinaires à l'origine d'incontinences par regorgement.
- Les médicaments exposant à des incontinences urinaires sont souvent prescrits à des patients âgés, déjà à risque : sédatifs, neuroleptiques, antidépresseurs, anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer, diurétiques,

alpha bloquants utilisés dans l'hypertension artérielle ou dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, traitement hormonal de la ménopause, etc.» (*Rev Prescrire* 2015, 35,271).

L'objectif thérapeutique comme seul but du traitement

*Docteur Michel Lièvre
Pharmacologie Médicale, Lyon*

La quatrième livraison 2014 de LA LETTRE DU PHARMACOLOGUE traite des médicaments hypolipémiants et discute naturellement des biomarqueurs, des critères intermédiaires, de substitution ou cliniques. L'éditorial de cet intéressant numéro discute, sous la plume du Docteur Michel Lièvre, MCU-PH de Pharmacologie Médicale à Lyon, de ces notions désormais si importantes pour une juste prescription. Nous reproduisons ici quelques phrases clés.

« La médecine peine à s'approprier la notion d'objectif thérapeutique. Certes, si on les interroge, tous les acteurs du système de santé sont d'accord pour dire qu'on soigne un patient pour lui éviter les complications, le retentissement fonctionnel et les symptômes de sa maladie. Mais aussitôt qu'il s'agit de mettre en œuvre un traitement, l'accent est mis sur les signes et les biomarqueurs, qui occultent l'objectif thérapeutique. Les quelques exceptions sont dues à l'absence de paramètre cible, comme pour le traitement antiagrégant plaquettaire. Les lignes bougent aussi dans le domaine du cancer, des recommandations récentes de l'ASCO exigeant un bénéfice cliniquement pertinent sur la survie et non un gain statistiquement significatif en survie sans progression.

Pourquoi tant de difficulté à abandonner les cibles pour se recentrer sur l'objectif thérapeutique ? La cible est une solution de facilité, qui aide à utiliser les médicaments, flatte l'ego du prescripteur en tant qu'aboutissement d'un raisonnement scientifique, permet de démontrer son efficacité auprès du patient. C'est le seul paramètre visible en situation de prévention. C'est aussi une mine d'or pour l'industrie pharmaceutique, qui présente aux prescripteurs des cibles de plus en plus basses qu'ils doivent atteindre en empilant des médicaments sans se soucier d'utilité thérapeutique ».

LDL-C : l'atteinte de la cible n'est pas un objectif thérapeutique

Dans le même numéro de la *Lettre du Pharmacologue* (2014, 28,114), Michel Lièvre du Service de Pharmacologie Clinique de Lyon indique que les dernières recommandations américaines préconisent l'utilisation du risque cardio-vasculaire global au lieu

de la concentration en LDL-C pour décider de traiter par une statine. Il rappelle aussi quelques vérités de pharmacologie clinique :

- Le LDL-C n'est pas un objectif thérapeutique ;
- Les essais des statines ont tous été réalisés à doses fixes ;
- Le bénéfice clinique des statines est indépendant du LDL-C de départ ;
- Dans l'étude HPS, le bénéfice en termes d'événements ne dépend pas de l'abaissement du LDL-C ;
- Par rapport à la statine seule, l'association statine et médicaments abaissant le LDL-C ne diminue pas le risque d'événement.

L'auteur conclut en indiquant que « le choix d'un traitement doit se fonder sur sa capacité à réduire le risque cardio-vasculaire et non sur son effet sur le profil lipidique du patient. Les statines doivent être prescrites à la dose ayant démontré son efficacité sur les événements. Les contrôles la cholestérolémie sont inutiles en cours de traitement ».

Antivitamines K : une habitude bien (trop) française de la fluidione

*Professeur Jacques Caron
Pharmacologie Médicale, CRPV de Lille*

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon présentait à l'occasion du Comité Technique de Pharmacovigilance de juin 2014 les résultats de son enquête concernant l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des antivitamines K (AVK). Il ressortait de cette étude un risque bien connu, rare mais grave, d'atteintes immuno-allergiques lors de la prise de fluidione ce qui a conduit, il y a bien longtemps, de nombreux pays à abandonner l'utilisation de cette fluidione.

En effet, cet AVK de la famille des indanediones est associé à la survenue de cas d'atteintes rénales sévères et notamment de néphropathies tubulo-interstitielles de mécanisme immuno-allergique. A ces atteintes rénales, s'ajoute un risque d'atteintes cutanées à type de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS syndrome), de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG), de toxidermies sévères ou encore de vascularites. Ces effets indésirables immuno-allergiques survenant essentiellement dans les 3 premiers mois du traitement par fluidione (bien que des apparitions tardives soient possibles), sont certes rares mais sont potentiellement graves. Ils peuvent être à l'origine de séquelles, en particulier rénales, en cas de diagnostic tardif. De tels effets indésirables ont été par comparaison, exceptionnellement décrits avec

les dérivés coumariniques (warfarine ou acénocoumarol) et aucun risque de réaction croisée n'est par ailleurs attendu entre ces deux classes d'anticoagulants.

La warfarine (Coumadine®) est, rappelons-le, l'AVK de référence faisant l'objet des grands essais cliniques internationaux. C'est également l'AVK ayant la demi-vie d'élimination plasmatique la plus longue (35 à 45 heures) permettant ainsi une meilleure stabilité de l'anticoagulation. Outre ces arguments, la warfarine existe sous deux dosages (2 mg et 5 mg), sécables, permettant ainsi une facilité d'adaptation des doses, notamment pour les sujets dont l'INR est difficile à équilibrer, les sujets hypersensibles ou résistants aux AVK. Dès lors, la logique et l'intérêt pour le patient devraient nous amener depuis longtemps à privilégier l'utilisation de la warfarine à celle de la fluindione, ce qui est régulièrement contredit par les chiffres de ventes de ces produits, traduisant en France la force de l'habitude ! (D'après Brèves en Pharmacovigilance, Bulletin du CRPV de Lille, octobre décembre 2014).

Médicaments & Reproduction

Analogues de l'insuline : des données pendant la grossesse ?

C Damase-Michel

Les analogues de l'insuline sont des médicaments issus du génie génétique où un ou plusieurs acides aminés de l'insuline humaine ont été remplacés en vue de modifier la cinétique et la solubilité. Malgré le petit nombre de données d'évaluation concernant les analogues de l'insuline pendant la grossesse, ces nouveaux médicaments semblent de plus en plus prescrits aux femmes enceintes. Une étude Européenne présentée au dernier congrès Euromedicat (« Sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse ») a analysé, entre 1996 et 2002, les données concernant près de 2000 femmes souffrant de diabète pré-gestationnel.

Au premier trimestre, 1 femme sur 2 environ était exposée à une insuline humaine, 1 sur 5 à un analogue de l'insuline et la même proportion aux 2 types d'insuline successivement. Le taux d'HbA1c ne différait pas entre les 3 groupes. Le taux d'avortement spontané et de mort-nés était supérieur dans le groupe exposé aux analogues (4% vs 1.4%). En revanche, le taux d'anomalies congénitales, en particulier cardiaques, a été significativement inférieur dans ce même groupe par rapport aux femmes traitées par insuline humaine [RR=0,18 (0.05-0.58)].

A titre indicatif, en Haute-Garonne, dans la base de données EFEMERIS, 2,6% des femmes enceintes reçoivent un médicament du diabète. Elles sont 2 fois

plus nombreuses à recevoir un analogue que l'insuline humaine.

Les résultats ambivalents de cette étude Européenne méritent d'être confirmés. Du point de vue du risque malformatif, ils rassurent sur les choix des prescripteurs de notre département.

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%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

- **Renforcement des conditions de prescription et de délivrance du valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse**
 - Le valproate de sodium (ou acide valproïque et dérivés, divalproate de sodium et valpromide) est un médicament aux effets tératogènes connus avec un risque de malformations congénitales dans environ 10 % des cas, soit une fréquence environ 4-5 fois supérieure à celle observée dans la population générale. De données plus récentes montrent que les enfants exposés pendant la grossesse présentent également un risque élevé de troubles graves neuro-développementaux.
- **Rotarix® et RotaTeq®, vaccins contre les infections à rotavirus**
- **Haloperidol Haldol® 5 mg/ml injectable en ampoule. Suppression de la forme intraveineuse en raison de risques d'effets indésirables cardiaques graves**
 - L'utilisation de ce neuroleptique est associée à des risques cardiaques connus tels que le risque d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie ventriculaire ou de mort subite. L'administration par voie IV augmente le risque de survenue de ces effets indésirables cardiaques.
- **Effets indésirables cardiaques du sofosbuvir/daclatasvir**
 - Plusieurs observations de bradycardie/BAV sous sofosbuvir et/ou daclatasvir (antiviraux de l'hépatite B) ont été rapportées, en particulier chez des patients sous médicaments bradycardisants (amiodarone, bêta bloquants). Les délais très courts de survenue évoquent plus une interaction pharmacodynamique que pharmacocinétique (inhibition enzymatique ou autre). Le daclatasvir agit sur les canaux potassiques, ce qui peut expliquer son éventuelle action bradycardisante.
 - Il convient donc de veiller à l'association sofosbuvir et/ou daclatasvir chez les patients avec terrain à risque (médicaments associés ou cardiopathie).
- **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine Atarax R: risque d'allongement du QT**

- **Rappel des recommandations concernant la bromocriptine (Parlodel® 2.5 mg et génériques) dans l'inhibition de la lactation**

ASMR des nouveaux médicaments

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 IV (amélioration "mineure" du service médical rendu)**
 - **Everolimus (Afinitor®) 5 mg et 10 mg, comprimé, dans l'indication**
 - « Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase ».
 - **Omalizumab (Xolair®) 150 mg, solution injectable et poudre et solvant pour solution injectable, dans l'extension d'indication :**
 - « En traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 ».
 - **Ketoconazole (KETOCONAZOLE HRA®) 200 mg, comprimé dans l'indication :**
 - « traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans ».
- **ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)**
 - **Fampridine (FAMPYRA®), comprimé à libération prolongée dans l'indication :**
 - « Améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).

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 est 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 prévenir les effets indésirables médicamenteux ;
- Pour aider à la prescription d'alternatives médicamenteuses 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 : Ne concerne pas la prise en charge des sevrages des dépendances graves (addiction aux opiacés, détournement de médicaments...).

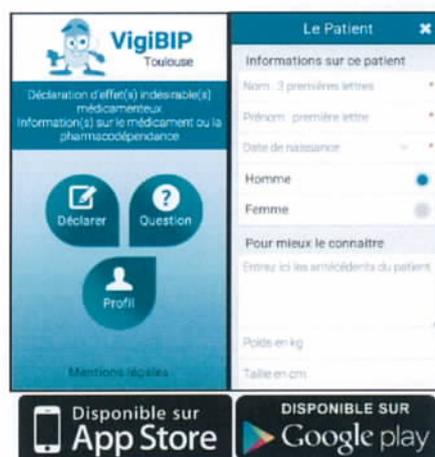
Déclarez ou interrogez le CRPV Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette

François Montastruc

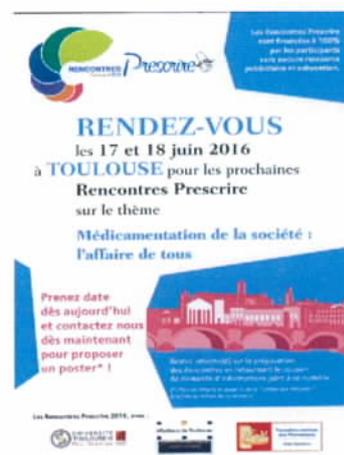
En téléchargeant l'application mobile VigiBIP (sur App Store ou Google play), vous pourrez, après vous être enregistré, poser vos questions sur le médicament et aussi déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV de Toulouse.

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.



Les Prochaines Rencontres Prescrire 17 et 18 juin 2016 à Toulouse



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