



BIP31.FR

BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU et de la Faculté de Médecine de Toulouse
Septembre 2015 | BIP31.fr 2015, 22, (3), 29-42



LE SERVICE

SERVICE DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE ET CLINIQUE
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>

Déclarer sur votre iPhone ou smartphone avec VigiBIP
Télécharger l'application VigiBIP sur l'Apple Store
<https://appsto.re/fr/N4ZF4.i> ou
sur votre smartphone Android via Google Play
<https://play.google.com/store/apps/details?id=fr.vigibip.VigiBIP>

- **Centre Midi-Pyrénées d'Évaluation 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

SOMMAIRE

CONTENU DU NUMERO 3 2015 DE BIP.FR

Editorial	30
Les ordonnances de BIP31.fr	31
Pharmacologie Clinique	31
Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie	34
Addictovigilance	35
Médicaments et Reproduction	36
Pharmacologie Sociale	36
Sur d'autres bonnes tables	38
Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	38
Bon Usage du Médicament	39
ASMR des Nouveaux Médicaments	39
Nouveau: consultation médicale " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance "	40
Déclarez ou interrogez le CRPV Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	40
Rencontres Prescrire 17-18 Juin 2016 à Toulouse	40
Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	41

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



RENDEZ VOUS

17EMES RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE



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

SOYONS TOUJOURS PLUS PHARMACOVIGILANTS !

Par Patrick Barriot

Le Docteur Patrick Barriot, médecin anesthésiste réanimateur et toxicologue, vient de publier aux éditions Lavoisier Médecine Sciences « Le guide Médicaments et Iatrogenèse ». Cet ouvrage remarquablement écrit, bien documenté et très pratique rappelle l'importance des pathologies d'origine médicamenteuses, 4ème cause de mortalité dans le monde après les infarctus, AVC et cancers et détaille les grandes maladies dues aux médicaments avec les risques propres à chaque classe pharmacologique.

Nous ne résistons pas au plaisir de reproduire une partie de l'introduction tellement juste et utile pour les professionnels de santé et leurs patients.

« La réduction des effets iatrogènes des médicaments repose sur l'acquisition de **trois réflexes** par les professionnels de santé : le réflexe iatrogénique, le réflexe Pharmacologique et le réflexe de Pharmacovigilance.

Le réflexe iatrogénique consiste, devant l'apparition de tout nouveau symptôme, à rechercher de parti pris, parmi les médicaments utilisés par le patient (sur prescription ou par automédication), lequel pourrait être responsable de ce symptôme, autrement dit de voir dans tout symptôme un effet indésirable potentiel d'un médicament. Cette attitude peut paraître excessive, mais elle débouche bien souvent sur une solution simple pour traiter le symptôme : réduire une posologie, interrompre un traitement ou changer de principe actif. La recherche de la cause d'un symptôme ou d'un syndrome, que nous appelons « enquête étiologique », consiste à évoquer les différentes étiologies possibles : vasculaire, tumorale, infectieuse, inflammatoire, métabolique, endocrinienne, auto-immune, carencielle, toxique, médicamenteuse, etc. Bien souvent, la responsabilité du médicament est évoquée tardivement, après avoir passé en revue bien d'autres causes derrière lesquelles peut se cacher le médicament. Elle n'est parfois jamais évoquée.

Le réflexe Pharmacologique consiste à prédire et à anticiper les effets indésirables connus des médicaments et des associations médicamenteuses sur la base de connaissances indispensables en Pharmacocinétique et en Pharmacodynamie. Les professionnels de santé doivent s'efforcer de ne plus penser en termes de dénomination commerciale et de classe thérapeutique mais en termes de dénomination commune internationale (DCI) et de classe pharmacologique. Par exemple, ne pas se dire : « l'Atrovent® est un traitement de l'asthme » mais « l'ipratropium est un anticholinergique bronchodilatateur », ou ne pas se dire : « le Combidart® est un traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate » mais « une association fixe de tamulosine (α-bloquant à visée urologique) et de dustatéride (inhibiteur de la 5-α-réductase) ». Les effets indésirables de classe pharmacologique seraient ainsi rappelés à la mémoire et mieux surveillés.

Le Réflexe de Pharmacovigilance. Restent les effets mal connus ou inattendus, qui apparaissent parfois plusieurs années après la mise sur le marché. C'est souligner l'importance cruciale du troisième réflexe qui consiste à signaler tout effet médicamenteux suspect au réseau de Pharmacovigilance. Malheureusement, de nombreux professionnels de santé sont peu enclins à effectuer ces signalements qu'ils jugent « chronophages » et qui leur feraient perdre un temps précieux. Le précepte d'Hippocrate pourrait être appliqué à la pharmacovigilance en intervertissant les termes : Primum curare, deinde nihil nocere. En premier lieu, soulager les souffrances grâce aux médicaments quand ils sont nécessaires mais s'assurer ensuite que les médicaments prescrits ne produisent pas d'effets délétères ». Et l'auteur conclue : « De la pharmacovigilance, encore de la pharmacovigilance toujours de la Pharmacovigilance ! ». BIP31.fr (qui n'aurait pas su mieux dire) veut rappeler que ce texte est écrit par un médecin anesthésiste non pharmacologue. Evidemment, le livre est à recommander et à utiliser sans modération dans l'intérêt de nos malades !

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS EN CANCÉROLOGIE : LES RÉSULTATS PUBLIÉS SONT-ILS COHÉRENTS AVEC LE PROTOCOLE INITIAL ?

Par Pascale Olivier-Abbal

C'est la question posée par une équipe américaine (*J Clin Oncol* 2015 33; August 24), qui a comparé les résultats d'essais cliniques (EC) avec leurs protocoles respectifs, publiés en annexe dans trois revues majeures en 2012 (*J Clin Oncol*, *NEJM*, *Lancet*). Au total, 86 critères de jugement principaux étaient reportés dans 74 EC randomisés en oncologie (dont 9 avaient plus d'un critère principal) et analysés. La majorité des EC était de phase 3 (81,1%) et la moitié promue par une industrie du médicament (54,1%). De façon surprenante, il existait des différences entre le protocole prévu et les résultats publiés : elles concernaient le critère principal dans 12,2% des EC (rajout d'un critère; pas de résultat concernant le critère; changement de critère ou de terminologie), un

critère de jugement non prévu au protocole (37,8%), une analyse non prévue (41,9% sur le critère principal et 25,7% sur les critères secondaires), etc... Ces analyses n'étaient pas mentionnées comme non prévues dans la majorité des cas. De plus, dans le résumé des études, il était plus fréquemment rapportés des analyses non prévues positives que non prévues négatives (p=0.007). Malgré un souci de transparence de la part des 3 revues précitées (avec un accès libre au protocole et la revue de

l'article par des « relecteurs »), il persiste une « sélection » des résultats publiés dans le domaine de la cancérologie, souvent non concordants avec ce qui était prévu dans le protocole initial. Les auteurs proposent des recommandations afin d'enrayer ces pratiques. Sachant que les EC randomisés représentent un « haut niveau de preuves » pour la pratique médicale, ces pratiques de publication sont dommageables pour la qualité des essais et surtout pour les futurs malades.

L'ORDONNANCE DE BIP31.FR

LES ORDONNANCES DE BIP31.FR...EN DCI COMME IL SE DOIT

Par Jean-Louis Montastruc

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

Vous voyez en consultation Monsieur M, 85 ans, accompagnée 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 ?

o Vous suspectez de prime abord les médicaments dans le cadre du "reflexe iatrogène" « Et si c'était le Médicament ? » (voir éditorial de ce numéro).

o Plusieurs médicaments de cette ordonnance peuvent favoriser les chutes : l'hydrochlorothiazide par son effet hypovolémiant, surtout chez les personnes âgées, l'IEC par la baisse tensionnelle, l'alfuzosine et l'amitriptyline par leurs actions latérales alpha-bloquantes, l'oxazépam et l'amitriptyline par leurs effets sédatifs.

o Je réfléchis à la « déprescription » de certains de ces médicaments, par exemple les antidépresseurs (dans tous les cas, 2 an-

tidépresseurs associés ne sont pas justifiés) et/ou la réduction des doses.

o Je déclare cet effet indésirable à mon CRPV, car il s'agit d'un effet indésirable "grave".

• Quels autres médicaments peuvent déterminer des chutes ?

o Ils sont nombreux et les mécanismes divers: tous les psychotropes, tous les antihypertenseurs, les dérivés nitrés, les médicaments dopaminergiques antiparkinsoniens (dopa, agonistes dopaminergiques) les inhibiteurs de la phosphodiesterases de type sildénafil et dérivés, les médicaments à l'origine de troubles du rythme cardiaque, de bradycardie...

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Monsieur H. 39 ans est traité par méthadone pour substitution aux opiacés et nalméfène pour sevrage alcoolique. Il est hospitalisé pour un tableau complexe associant douleurs abdominales, crampes musculaires, agitation, tachycardie, élévation de la pression sanguine artérielle...Quel est votre diagnostic ? Que faites-vous ?

Réponse dans le prochain Bip31.fr



PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LIRAGLUTIDE COMME MÉDICAMENT DE L'EXCÈS PONDÉRAL : EST-CE SÉRIEUX ?

Par Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a souvent parlé des analogues des incrétones et notamment des agonistes du Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP 1), médicaments hypoglycémisants administrés par voie sous cutanée, majorant la sécrétion d'insuline (ce sont des insulino-sécréteurs), réduisant celle de glucagon et induisant une sensation de satiété. Cette dernière propriété pharmacologique a conduit à son utilisation détournée en cas de surcharge pondérale, tout cela sans tenir compte des effets indésirables « graves » et notamment des atteintes pancréatiques (pancréatites, voire comme discuté de cancers du pancréas) observées avec ces médicaments de prescription déconseillée pendant la grossesse. Cette classe peut aussi réduire l'absorption des médicaments coprescrits en raison de ses effets de ralentissement de la vidange gastrique.

Mais, bien plus, un essai clinique a été mis en place et même publié (!) dans le *NEJM* (2015,373, 11). Près de 2500 patients de poids moyen 106 kg pour un BMI (IMC) de 38 recevant le liraglutide par voie sous cutanée (SC) ont été comparés en double insu à un peu plus de 1200 sujets

recevant le placebo en SC. Au bout d'à peu près 4,5 ans, la différence de perte de poids s'est élevée à 5,6 kg.

Les évènements indésirables (EI) ont été surtout des nausées (40 % des patients), des diarrhées (21 %) ou des constipations (21 %). Parmi les EI « graves », des cholelithiases, cholécystites et des pancréatites aiguës...

Les auteurs de cet article conduit par la firme concluent que, « en ajout du régime et de l'exercice, un traitement par 3 mg de liraglutide s'associe à une réduction du poids corporel et à une amélioration du contrôle métabolique ». BIP31.fr est évidemment beaucoup plus réservé car cet essai ne prend pas en compte, bien évidemment et comme toujours, les effets indésirables du médicament, les essais cliniques n'étant qu'une approche globale, grossière et totalement imparfaite d'évaluation de la sécurité des médicaments.

Sur le plan pharmacodynamique, ce travail rappelle, une fois encore, que la propriété anorexigène n'existant pas, le développement de médicaments de l'obésité reste obligatoirement vouée à l'échec, les risques (par effets collatéraux obligatoires sur les autres cibles du médicament) ne pouvant être compensés par un bénéfice toujours marginal et sans signification clinique sur un critère intermédiaire (les kg).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

QU'APPORTE L'ADJONCTION D'ÉZÉTİMIBE AUX STATINES ?

L'ézétimibe, hypolipémiant inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, s'associe souvent aux statines (sur la foi de critères biologiques et donc intermédiaires). Afin de préciser son intérêt clinique réel, l'essai IMPROVE-IT, mis en place par la firme, a comparé la simvastatine (une des 2 seules statines de référence*) à l'association ézétimibe + simvastatine chez plus de 18 000 patients hypercholestérolémiques post syndrome coronaire aigu.

Le critère d'évaluation était, hélas, comme toujours, composite associant plusieurs éléments cardiovasculaires de valeur clinique différente : décès cardiovasculaire,

infarctus myocardique non fatal, angor instable nécessitant réhospitalisation, revascularisation coronaire ou AVC non fatal (*NEJM*, 2015, 372, 2387).

Les résultats paraissent limpides et seront largement diffusés: réduction supplémentaire du LDL cholestérol (0.4 mmol/l) et de l'ensemble des événements cardiovasculaires décrits plus haut (HR = 0.936).

Oui, mais voilà, que soignons-nous en tant que médecins ? Des taux de cholestérol ? Des « événements cardiovasculaires » ? Ou des malades dans leur globalité ?

La réponse, évidente, conduit alors à chercher dans l'article le bénéfice réel du médicament, c'est-à-dire son effet sur la mortalité globale (toutes causes, et non pas uniquement cardiovasculaire, ce qui, évidemment, ne veut rien dire cliniquement). Et là, déception : aucun effet de l'ézétimibe (par rapport à la simvastatine) sur la mortalité totale (HR = 0.99). Il en est de même d'ailleurs des morts d'origine cardiovasculaire (toutes causes, HR = 1.00) ou des coronaropathies (HR = 0.96). Autrement dit, sous

Par Jean-Louis Montastruc

ézétimibe, les patients baissent leur LDL, souffrent de moins de certaines complications cardiaques et meurent tout autant à la fin ! Comme me l'a dit récemment un patient, je vais avoir moins d'infarctus, vivre aussi longtemps mais mourir avec moins de cholestérol ! Bien vu !

Intérêt de lire de façon médicale critique les articles et de ne pas croire toujours les assertions simplistes des revues, même les plus prestigieuses !

* *BIP31.fr* a maintes fois rappelé que seules la simvastatine et la pravastatine avaient montré leur efficacité en terme de mortalité. Ce n'est pas le cas de l'atorvastatine, pourtant la statine la plus prescrite...

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

UN TROISIÈME RÉCEPTEUR BÊTA ADRÉNERGIQUE ET UN NOUVEAU MÉDICAMENT AGISSANT SUR CE RÉCEPTEUR. EST-CE SYNONYME OBLIGATOIREMENT DE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE ?

Par Jean-Louis Montastruc

Nous nous souvenons tous de nos cours de pharmacologie, où nous avons appris la sous division des récepteurs bêta adrénergiques en récepteurs bêta 1 et beta 2. Les récepteurs beta 1 sont présents essentiellement au niveau du myocarde : ils stimulent lors de leur activation par les catécholamines les fonctions élémentaires du myocarde. Les récepteurs bêta 2 sont surtout localisés au niveau de la musculature lisse : leur activation détermine un relâchement.

Il y a environ 25 ans une équipe française a mis en évidence un gène codant pour un troisième type de récepteur bêta adrénergique, alors appelé récepteur bêta 3. Ce récepteur est présent essentiellement dans le tissu adipeux (où il participe avec les autres sous types de récepteurs bêta à l'action lipolytique des catécholamines) mais aussi au niveau du muscle lisse vésical où son activation détermine un relâchement.

Voici qu'on annonce un médicament agoniste bêta 3 adrénergique. Il s'agit du mirabegron (le suffixe « begron » est celui des agonistes bêta 3) qui sera commercialisé sous le nom de Betmiga® comme antispasmodique urinaire dans l'impériosité urinaire, la pollakiurie, l'hyperactivité vésicale.

Ce nouveau mécanisme d'action est-il synonyme de progrès thérapeutique pour nos patients ?

L'analyse de l'ensemble du dossier clinique permet de conclure à une efficacité du mirabegron voisine de celle

des atropiniques, la classe pharmacologique de référence dans cette indication. Son profil d'effets indésirables, d'après les essais cliniques, est assez chargé. Il s'agit surtout de tachycardie, troubles du rythme cardiaque ou encore augmentation de la pression sanguine artérielle. Par interférence avec les isoenzymes du cytochrome P450, ce médicament donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses (*Rev Prescrire* 2015, 35, 491).

Pour la commission de la transparence de la HAS, le SMR est faible et « compte tenu de la faible efficacité observée par rapport au placebo notamment en termes de réduction de mictions quotidiennes, des limites de l'évaluation (données de qualité de vie non robustes, absence d'évaluation versus anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe versus les alternatives thérapeutiques), des données disponibles et notamment la comparaison indirecte ne permettant pas de distinguer Betmiga® des anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres » l'ASMR est de V (absence d'ASMR). Il ne s'agit donc pas d'un progrès thérapeutique pour nos patients.

Cette conclusion permet de rappeler **deux règles majeures de pharmacologie clinique** utiles pour les médecins et leurs malades :

La première concerne les *limites bien connues de la notion de sélectivité*. Bip 31.fr rappelle souvent que la sélectivité est relative, partielle, temporaire et qu'il s'agit d'une notion vraie in vitro mais ne se transmettant pas chez l'homme en pharmacologie clinique. Le mirabegron est un agoniste bêta 3 pas si « sélectif » que cela puisqu'il peut déterminer les effets indésirables cardiovasculaires cités plus haut par ... stimulation des récepteurs bêta 1 adrénergiques.

La seconde remarque a trait *aux critères du progrès thérapeutique* pour nos malades. Ces critères sont au nombre de 3 : 1) efficacité (ce qu'on appelle « effectivité ») sur des critères cliniques pertinents (et non pas sur des critères intermédiaires ou combinés), 2) sécurité avec réduction des effets indésirables et 3) meilleure commodité d'emploi (ce qu'on appelle la « praticité »). Dans ces critères, n'apparaît nullement le mécanisme d'action. Certes, la connaissance de celui-ci aide le pharmacologue à trouver de nouveaux médicaments et le médecin à éviter de prescrire sur la même ordonnance 2 médicaments, soit partageant le même mécanisme d'action, soit étant agoniste et antagoniste l'un de l'autre. Mais, dans tous les cas, un nouveau mécanisme d'action n'est pas toujours synonyme de progrès thérapeutique. Nous enseignons à nos étudiants que « le mécanisme d'action ne peut tenir lieu d'action ».

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.

Vous pouvez aussi 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.

PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

ANTIBIOTIQUES DANS L'ENFANCE ET MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN?

Par Agathe Cabarrot, Jeanne Thorel, Agnès Sommet

Divers facteurs sont susceptibles de provoquer des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), dont certains médicaments (AINS et rétinoïdes). Quatre études épidémiologiques récentes (*Pediatrics* 2012;130:794 ; *Gut* 2011;60 :49 ; *Am J Gastroenterol* 2010;105 :2687 ; *Am J Epidemiol* 2012;175 :775) montrent une association entre la prise d'antibiotique pendant l'enfance et la survenue ultérieure d'une MICI.

Dans la plus vaste étude de cohorte (*Pediatrics* 2012;130:794) portant sur environ un million d'enfants de moins de 17 ans, le risque relatif de MICI était augmenté de 84% chez les enfants exposés à un antibiotique actif contre les germes anaérobies par rapport à ceux non exposés à un antibiotique (1,52 pour 10 000 personnes-années versus 0,83 pour 10 000 personnes-années, $p < 0,01$). L'étude a montré un risque associé à certains antibiotiques, ou les pénicillines avec ou sans inhibiteur des bêta-lactamases, les céphalosporines, le métronidazole

et les fluoroquinolones.

L'ampleur de cette relation est d'autant plus importante que l'exposition à l'antibiothérapie a lieu précocement : le risque est 5,5 fois plus important lors d'une exposition avant l'âge d'un an, puis il décroît lorsque l'âge augmente (risque multiplié par 2,5 avant l'âge de 5 ans et multiplié par 1,6 avant l'âge de 15 ans).

Il semble exister une relation dose-effet avec un risque augmenté de 6% lors de chaque cure d'antibiotique.

Le mécanisme évoqué pour expliquer ces résultats est la destruction par ces antibiotiques de la protection intestinale par le microbiote anaérobie, celui-ci se développant principalement lors de la première année de vie.

Encore un argument de plus pour ne pas banaliser la prescription d'antibiotiques chez les enfants !

TROUBLES EXTRAPYRAMIDAUX MÉDICAMENTEUX : LES ANTIDÉPRESSEURS AUSSI !

Par Delphine Abadie

Lorsque l'on évoque les troubles extrapyramidaux médicamenteux, on pense généralement en premier lieu aux neuroleptiques.

Ces antagonistes des récepteurs dopaminergiques (D2) représentent effectivement les premiers médicaments pourvoyeurs de ce type d'affections neurologiques. Le risque de troubles extrapyramidaux sous antidépresseurs est par contre bien moins connu. Une équipe Américaine a récemment publié les résultats d'une revue de la littérature sur le sujet (*Ann Pharmacother*, 2015, 49, 1136). Tous les cas de troubles extrapyramidaux suspectés d'être liés à la prise d'antidépresseurs sérotoninergiques et publiés entre 1988 et 2015 ont été analysés.

Un total de 91 patients étaient concernés, le plus souvent (80%) traités par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (surtout le citalopram/escitalopram, la fluoxétine ou la sertraline). De façon intéressante, tous les types de troubles extrapyramidaux étaient représentés : dystonies (30%), troubles parkinsoniens (21%),

dyskinésies (20%), akathisies (19%) et formes "mixtes" (10%). Ces troubles extrapyramidaux survenaient généralement rapidement, dans les 30 jours suivant l'instauration de l'antidépresseur ou l'augmentation de ses doses.

Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié. Les doses d'antidépresseurs étaient le plus souvent usuelles, et seule une minorité de cas concernait des patients parkinsoniens ou également traités par un neuroleptique.

Le mécanisme sous-jacent serait lié à l'augmentation de la transmission sérotoninergique dans certaines régions cérébrales, à l'origine d'une inhibition du système dopaminergique (*Mol Psychiatry*, 2001, 6, 134). Devant un patient développant de façon soudaine un trouble extrapyramidal, pour éviter des investigations potentiellement longues et coûteuses, pensez aux antidépresseurs!

PERSISTANCE ET OBSERVANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX À DOSE UNIQUE PAR RAPPORT AUX DOSES SÉPARÉES DANS LE VIH (DONNÉES EGB*)

Par Joseph Rwagitinywa

Plusieurs études ont démontré l'impact de l'observance aux médicaments antirétroviraux sur la suppression de la charge virale chez les patients VIH+. La substitution des protocoles combinant plusieurs médicaments (conduisant à des prises multiples par jour) par des associations à doses fixes uniques (permettant la prise d'un seul comprimé) est supposée améliorer l'observance,

bien qu'on ne connaisse pas l'impact réel de cette simplification thérapeutique, d'autant que ces régimes à doses uniques sont onéreux et ne contiennent pas d'inhibiteurs de protéase (IP), utilisés par plus de la moitié des patients. Une étude française récente (*J Antimicrob Chemother*, 2015; 70: 2121) sur une cohorte de 362 patients VIH+, suivis de 2006 à 2011, n'a montré aucune différence entre l'observance avec un régime à dose unique (89,6%) par rapport aux régimes de plusieurs médicaments en une seule prise par jour (86,4%), contrairement aux régimes comportant plusieurs prises par jour (incluant des IP) (77%). A l'inverse, la persistance sous le même traitement semblait plus importante sous régime à dose

unique (médiane 22 mois) comparée aux autres situations (15 à 16 mois). Cette différence de persistance peut être discutée, car elle peut être due à une décision du médecin de simplifier le traitement. L'efficacité des simplifications thérapeutiques en vie réelle reste encore à démontrer. *EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, échantillon au 1/97ème de l'ensemble des bénéficiaires de l'assurance maladie.

AGRANULOCYTOSE SOUS NORAMIDOPYRINE : TOUJOURS D'ACTUALITÉ DANS CERTAINS PAYS

Par Haleh Bagheri

La noramidopyrine (alias métamizole), un antalgique largement utilisé (surtout dans la migraine) a été retirée du marché en 2004 en France pour agranulocytose. Néanmoins, certains pays comme l'Allemagne l'ont conservé avec des restrictions d'indications depuis 1986 (douleur liée au cancer, colique néphrétique,...). Une publication récente rapporte 161 notifications spontanées d'agranulocytose liée à la noramidopyrine entre 1990-2012 en Allemagne dont 31

d'évolution fatale et 109 cas avec infections intercurrentes, avec une prédominance féminine (64%). L'utilisation était hors AMM dans ¼ des cas. Le délai de survenue étant de 6 semaines pour ¾ des cas. Cependant, la survenue était immédiate pour 18 cas après la 1^o ou la 2^o prise. Depuis 2002, il existe une augmentation de prescription de cet antalgique en Allemagne sans respect de l'indication dans certains cas. Un sondage rapide des forums montre la recherche des patients pour se procurer cet antalgique dit « miracle » par différents moyens ! (*Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71 :1129).



SURDOSAGE AU PARACÉTAMOL ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Par Haleh Bagheri

Sept pays européens (Grèce, France, Grande-Bretagne, Italie, Hollande, Irlande et Portugal) ont mené une étude multicentrique enregistrant les cas de transplantations hépatiques suite à un surdosage médicamenteux, volontaire ou non. Parmi les 600 cas de transplantations, 114 (20%) sont liés à un surdosage (72 volontaires, 10 non volontaires et 32 inconnus) dont 111 (97%) concernent le paracétamol. Le surdosage au paracétamol s'avère l'origine des transplantations hépatiques dans 1/6 des cas avec une incidence moyenne estimée à 1 cas/million habitant/par an à travers les 7 pays. Le risque reste 6 fois plus importante pour l'Irlande et 2 fois plus pour la Grande Bretagne par rapport à la moyenne européenne. Ces données suggèrent donc une vigilance accrue pour ne pas banaliser l'utilisation du paracétamol (*Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80, 599).

DOIT-ON SE MÉFIER DE L'ALVÉRINE COMME DU BENFLUOREX ?

Par Emmanuelle Bondon-Guitton

Les auteurs d'une étude américaine de 2013 ont émis l'hypothèse d'un mécanisme d'action commun au benfluorex et à l'alvérine. L'alvérine est un analogue synthétique de la papavérine. Associée à la siméticone (Météospasmyl®), elle est indiquée en France dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme. L'alvérine possède une action antagoniste sur les récepteurs 5-HT1A de la sérotonine mais son mécanisme d'action n'est pas complètement connu. Dans l'étude américaine, l'alvérine, comme le benfluorex, bloquaient l'effet inhibiteur de l'acide gras palmitate sur l'activité du promoteur de l'insuline humaine (*ACS Chem Biol* 2013,8 ,1730). Les auteurs, ont aussi observé une structure chimique similaire entre les deux molécules. Le benfluorex, qui agit comme la fenfluramine, a été retiré du marché en raison d'effets indésirables cardiovasculaires graves. Certaines études ont suggéré que la stimulation des récepteurs 5-HT2B par les médicaments anorexigènes comme la fenfluramine expliquerait la survenue de valvulopathie. Au vu de ces données, on pourrait donc se poser la question du risque d'effets indésirables cardiovasculaires avec l'alvérine. Cependant, ce risque est probablement nul, le passage systémique de l'alvérine étant très faible.

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS PEUVENT-ILS DONNER DES HÉPATITES ?

Par Jean-Louis Montastruc

Le risque hépatique est connu avec les AVK, notamment la fluindione. Qu'en est-il avec les AOD : dabigatran et « xabans » ? Cette question est d'autant plus pertinente qu'on se souvient que les premiers AOD (mélagatran et ximélagatran) ont été retiré du marché peu après leur commercialisation pour effets indésirables hépatiques graves. Une revue générale de collègues pharmacologues suisses permet de répondre (*Drug Saf* 2015, 38, 711).

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés dès les essais cliniques avec tous les AOD. Dans les bases de données de pharmacovigilance, on retrouve également des observations. Par exemple, dans Vigibase, la base de pharmacovigilance de l'OMS, 2 à 4 % environ des notifications spontanées pour le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran concernent une atteinte hépatique, avec 3 à 12 % de ces observations impliquant une atteinte hépatique mortelle.

Au total, le risque d'atteintes hépatiques graves avec ces médicaments paraît faible. Cependant, il doit être connu des prescripteurs et évoqué chez un patient traité par les AOD et présentant une altération du bilan hépatique.



ANTIDÉPRESSEURS + AINS : UNE ASSOCIATION À RISQUES D'HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE ?

Par Jean-Louis Montastruc

L'association antidépresseur + AINS est fréquente. Un groupe coréen a étudié le risque d'hémorragie cérébrale lors de cette association.

Sur la base de l'assurance maladie coréenne, les auteurs ont isolés plus de 4 millions de sujets recevant pour la première fois un antidépresseur entre 2009 et 2013 et ont recherché le risque d'hospitalisation pour hémorragie intracérébrale dans les 30 jours suivants. Par rapport à l'absence d'utilisation d'AINS, l'association majore le risque de saignements : HR = 1,6 (IC 95% 1,3-1,8). Ce risque se retrouve avec toutes les classes d'antidépresseurs, qu'il s'agisse des imipraminiques ou des IRS (*BMJ* 2015, 351, h3517).

Décidément, il est difficile de bien prescrire. Restons vigilants et avertis de nos prescriptions, même avec les médicaments considérés comme les plus les anodins. Sachons « prescrire juste au lieu de juste prescrire ».

RISQUE DE FRACTURE DE HANCHE ET PSYCHOTROPES CHEZ LE SUJET AGÉ : UNE ÉTUDE DE PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE EN AUSTRALIE

Par Jean-Louis Montastruc

De nombreux facteurs peuvent majorer le risque de fracture de hanche, et parmi eux les médicaments. Leur rôle exact reste discuté.

En utilisant une méthode de pharmacoépidémiologie originale, une équipe australienne a étudié ce risque dans une base de données incluant des patients de plus de 65 ans entre 2009 et 2012.

Parmi les 8828 patients hospitalisés pour fracture de hanche et inclus dans cette étude (âge moyen 88 ans, 63 % de femmes), une association a été mise en évidence avec les opioïdes (OR = 1,62), les IRS antidépresseurs (OR = 1,54) et les neuroleptiques anti psychotiques (OR = 1,47) (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015, 24, 576).

Une raison de plus pour être prudent lors de la prescription des psychotropes chez la personne âgée !

ADDICTOVIGILANCE

LES RAISONS PHARMACOLOGIQUES DE L'ABUS D'ANTALGIQUES OPIOÏDES

Adeline Jullien et Anne Roussin

Qu'ils soient « faibles » ou « forts », tous les antalgiques opioïdes présentent un potentiel d'abus caractérisé par un usage volontaire de fortes doses avec un risque d'effets indésirables (voire de décès). L'abus d'opioïde est une des portes d'entrée dans l'addiction à ces substances. Afin de minimiser les risques d'abus et d'addiction, les réponses doivent être apportées en fonction des raisons d'abus de ces médicaments.

Si certains usagers débutent leur consommation à la seule fin de recherche des effets psychoactifs de ces agonistes des récepteurs opioïdes mu (euphorie, anxiolyse, apaisement), c'est pour ces mêmes raisons que les patients traités pour leurs douleurs sont susceptibles de développer un abus alors même que leurs douleurs ont disparu. Enfin, de façon paradoxale, les mécanismes moléculaires

d'action des opioïdes peuvent être à l'origine d'une hyperalgésie se traduisant par une sensibilité accrue à la douleur conduisant à une augmentation des doses prises. En lien avec ces raisons pharmacodynamiques, une variation interindividuelle du métabolisme de certains antalgiques opioïdes conduisant à des métabolites de bien meilleure affinité pour les récepteurs mu pourrait être à l'origine de la variation de susceptibilité de développer un abus et une addiction à ces substances. Une telle variation interindividuelle de métabolisme par le CYP2D6 est établie

pour la codéine qui est en partie transformée en morphine par ce cytochrome, de même pour le tramadol en O-desméthyl-tramadol, l'oxycodone en oxymorphone, ou encore l'hydrocodone en hydromorphone. Si des cas d'effets indésirables graves ont été rapportés chez des métaboliseurs extensifs après usage de codéine ou de tramadol, le rôle du polymorphisme du CYP2D6 dans l'abus et l'addiction à ces substances reste cependant à démontrer.

MÉDICAMENTS & REPRODUCTION

EXPOSITION AU DIETHYLSTILBESTROL IN UTERO : RISQUE AUGMENTÉ DE CANCER DU SEIN POUR LES PATIENTES FRANÇAISES AUSSI.

Par Christine Damase-Michel

Le diethylstilbestrol (DES) est un estrogène de synthèse prescrits à plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes en France, majoritairement autour des années 70, pour prévenir le risque de fausse couche. Tristement célèbre pour ses effets indésirables chez les filles exposées in utero (adénocarcinomes du vagin et du col à cellules claires, anomalies du tractus génital, augmentation du risque d'infertilité), il reste l'exemple le plus marquant de médicament dont les effets fâcheux s'exercent à long terme, plusieurs années après l'exposition.

Soucieux de poursuivre le suivi des femmes exposées au DES, une équipe Française, avec l'aide du réseau DES France, a réalisé une étude comparative de cohorte portant sur près de 7000 femmes, la moitié d'entre elles ayant été exposées à l'estrogène in utero (*Thérapie*, 2015, 70, 433). Leurs résultats montrent un risque doublé de cancers du sein chez les femmes exposées par rapport aux témoins. Ils rejoignent par-là ceux d'une étude américaine citée précédemment (*BIP31.fr* 2012, 19, 11).

Ces faits soulignent encore une fois la nécessité d'un suivi minutieux et à long terme de ces femmes et de leur descendance pour permettre qu'elles soient mieux prises en charge. Ils rappellent aussi à tous les acteurs du monde du médicament qu'un produit qu'on a pu croire anodin peut faire l'effet d'une bombe à retardement...

ANALOGUES DE L'INSULINE : DES DONNÉES PENDANT LA GROSSESSE ?

Par Christine 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, la moitié des femmes environ était exposée à une insuline humaine, une sur 5 à un analogue de l'insuline et la même proportion aux 2 types d'insuline successivement. Le taux d'HbA1c ne différait 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 don-

nées 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.

PHARMACOLOGIE SOCIALE

EVIDENCE-BIAISED MÉDECINE ? L'HISTOIRE DE L'ÉTUDE 329

Par François Montastruc, Alexis Revet

Le 18 septembre dernier, la revue BMJ a publié une réanalyse de l'étude 329, un essai clinique multicentrique évaluant deux antidépresseurs, la paroxétine (Deroxat®) et l'imipramine (Tofranil®) versus placebo dans la dépression de l'enfant et l'adolescent¹. L'étude publiée dans *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001, 40, 762, revue de référence en pédopsychiatrie, en 2001 et financée par GSK concluait à l'époque que « La paroxétine est généralement bien acceptée et efficace dans la dépression sévère de l'adolescent ». Dans le projet de développement de GSK, seule cette étude a été publiée. Cette étude a permis une promotion large du médicament. La paroxétine est actuellement l'antidépresseur le plus prescrit chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, plusieurs auteurs ont contesté les résultats de l'étude. Le projet RIAT "Restoring Invisible and Abandoned Trials" qui a pour ambition de republier les résultats des essais cliniques en considérant l'ensemble des données cliniques, s'est intéressé à cette étude. C'est l'équipe de psychiatrie

Galloise du Pr David Healy qui a participé à la réanalyse. Plus de 77 000 pages de case-reports ont été intégrées. Avant publication, le *BMJ*. 2015, 16, 351. a pris ses précautions, plus de 8 reviewers ont participé à la relecture. La conclusion est opposée à la première publication de l'étude: "Neither paroxetine nor high dose imipramine showed efficacy for major depression in adolescents, and there **was an increase in harms with both drugs**". L'étude montre une augmentation significative des idées et des comportements suicidaires avec les 2 antidépresseurs ainsi que des effets indésirables cardiovasculaires avec l'imipramine. Il est à noter que les éditeurs du JAACAP ont refusé toute rétractation concernant cet article.

Si cette étude incite à la prudence quant à l'utilisation des antidépresseurs en pédopsychiatrie, elle interroge plus largement sur la recherche clinique médicale. Les auteurs réclament l'accès ouvert aux données des essais cliniques pour une analyse indépendante. Cette étude met en évidence certaines limites voire des dangers du modèle actuel d'évaluation du médicament, avec des implications fortes pour notre société.

Pour plus d'informations sur cette étude : http://study329.org/?utm_source=August+2015+News&utm_campaign=August+News&utm_medium=email

PSYCHOPHARMACOLOGIE DES RÉVOLUTIONS ?

Par Francois Montastruc

Un vieux médicament a fait régulièrement parler de lui ces derniers mois, la fénéthylline Captagon®. D'abord dans la chronique sportive, dans son livre « Rugby à charges », Pierre Ballester rapporte certains témoignages d'anciens rugby-mans des années 1980 : « j'ai pris cette pillule bleue (Captagon®) en me disant que ça allait m'aider et effectivement, ça m'a beaucoup aidé ! [...] Tu te prends des coups d'épaule, des patates, tu saignes, tu fais ouvrir la tête... Je ne sentais rien ! ».

Mais le Captagon® a surtout été évoqué lors des « révolutions » aux Moyen-Orient et en Europe. Ainsi, certains témoignages rapportent son utilisation lors des contestations populaires du « printemps arabes » (2010-2011) en Tunisie, Egypte, mais aussi Lybie. Il aurait été aussi consommé en Ukraine, lors des affrontements de la place Maïdan à Kiev en 2013. Plus récent, en Syrie : le Captagon® serait très prisé par les terroristes de l'Etat islamique. On raconte « Ça donne la pêche, tu te mets à combattre sans te fatiguer, tu marches droit devant toi, tu ne connais plus la peur. Les combattants l'utilisent pour veiller, pour contrôler leurs nerfs et augmenter leurs performances sexuelles." Le 28 juin dernier en Tunisie, lors de la tuerie dans l'hôtel de Sousse, le comportement du meurtrier a été décrit comme inapproprié avec une dissociation affective, des réactions émotives paradoxale : « L'homme était comme anesthésié, comme s'il était ailleurs... Large sourire, absence de peur, sang-froid pendant l'exécution, insensibilité à la douleur ». L'individu aurait pris du Captagon®. Que nous dit la pharmacologie sur cette drogue ? La fénéthylline ou [7-(2-a-méthylphényl-aminoéthyl)-théophylline] Captagon® est un psychotonique (ou nooanaleptique) amphétaminique dérivé de la théophylline. Il augmente le degré de vigilance, s'oppose en particulier à la fonction hypnique, accroît l'activité générale, le rendement intellectuel et l'agressivité. Il facilite l'idéation et les déductions mnésiques et renforce l'intensité des perceptions. Son action peut entraîner un effet euphorisant avec diminution de la sensation de fatigue. Le profil d'effets indésirables est très lourd : poussées hypertensives, troubles du rythme cardiaque, effets anorexigènes, attaques de paniques, dépression, épisodes psychotiques entre autres. La fénéthylline est métabolisée en dérivé amphétaminique et en théophylline, ce dernier possédant des propriétés diurétiques, bronchodilatatrices, et psychostimulantes.

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.



Notice « détaillée ! » du Captagon® dans le Vidal 1985

VIEUX MÉDICAMENTS POUR NOUVEAUX CONFLITS

Par Julien Jacquot, Geneviève Durrieu

Début 2015, la presse relatait l'usage et le négoce "juteux" d'un médicament dans les conflits armés au Proche et Moyen-Orient, le Captagon®, utilisé pour améliorer les capacités physiques et mentales du combattant. Le vieux rêve militaire de concevoir un "supercombattant" serait-il atteint?

Le Captagon®, chlorhydrate de fénéthylline, synthétisé dans les années 60 est bien connu pour ses propriétés amphétaminiques. La première synthèse d'amphétamines a été réalisée à Berlin en 1887. Ensuite, en 1929, les amphétamines sont développées aux USA pour casser le monopole de l'éphédrine utilisée alors comme bronchodilatateur. Très vite, leurs propriétés psychostimulantes dues à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine prennent le pas. On ne s'intéresse plus qu'au stimulant psychique qui améliore les fonctions cognitives et diminue la sensation de faim et de fatigue. A la fin des années 30, les amphétamines étaient prescrites comme antidépresseurs. Au vu de ces propriétés "dopantes", on peut comprendre l'intérêt de leur us-

age lors de conflits armés. Les amphétamines ont été utilisées à plusieurs reprises dans ce contexte. Durant la seconde guerre mondiale, les aviateurs de la Royal Air Force et de l'US Air Force disposaient de tablettes d'amphétamine commercialisées sous le nom de Benzedrine®. L'armée allemande avait accès à la méthédrine ou méth-amphétamine (Pervitin®). De nos jours, les pilotes militaires ont, dans leur cockpit, à disposition des Go-Pills. Cet usage des propriétés "positives" ne doit pas faire oublier les nombreux effets indésirables des amphétamines : effets sympathomimétiques (tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, sudation), troubles psychiatriques, atteintes cardiaques et risque de dépendance. En conclusion, si les conflits changent, les amphétamines restent.

SUR D'AUTRES BONNES TABLES

DES VACCINS ... QUI FONT PERDRE LA RAISON

Par Annie-Pierre Jonville-Béra, CRPV de Tours

"Des actualités récentes ont encore mis les vaccins à la une des médias. Ceci a été une fois de plus l'occasion d'entendre sur les chaînes télévisées et les radios des leaders d'opinion, ourdis de conflits d'intérêts, défendre bec et ongles « les vaccins et la vaccination », quelquefois même sans bien connaître précisément le problème dont il était question. Leurs propos rassurants, voire lénifiants, conduisent inéluctablement à qualifier d'anti-vaccinalistes leurs confrères qui osent écrire ou dire que la vaccination peut être associée à des effets indésirables. Eh oui, les vaccins ne sont pas des médicaments comme les autres ! Il ne viendrait à l'idée de personne de qualifier un médecin de « pour » ou « contre » le paracétamol, ou de « pour » ou « contre » l'amoxicilline parce qu'il évoque ou fait état de leurs effets indésirables, certes exceptionnels, mais possibles. Pour chaque médicament, les médecins comme les patients, savent qu'il existe un risque d'effet indésirable et que ces effets peuvent être graves ou non, fréquents ou exceptionnels, confirmés ou soupçonnés, mais ce risque est systématiquement pris en compte en toute conscience par le prescripteur, que personne (en théorie) ne force à prescrire ce médicament. Cette évaluation du rapport bénéfice/risque avant la prescription, obligatoire pour tous les médicaments est, curieusement, mise de côté pour les vaccins. La raison n'est pas que cette démarche soit refusée par les médecins, mais plutôt qu'ils n'ont pas les moyens de la réaliser. Car s'ils reçoivent une pléthore d'informations sur l'intérêt de tel vaccin, ils disposent rarement de don-

nées sur ses effets indésirables. De ce fait, « on » décide pour eux. Si cela est pleinement justifié pour de nombreux vaccins dont les bénéfices outrepassent largement les risques quels qu'ils soient, car ils préviennent une pathologie grave voire mortelle, la question mérite d'être posée pour d'autres. Pour ces derniers, il semble licite de connaître le mieux possible et de communiquer sur leur profil d'effets indésirables. C'est l'objectif de la pharmacovigilance et c'est ce que souhaitent savoir les médecins de terrain, dont on connaît le bon sens. Ils savent ne pas pouvoir se fier aux informations livrées par la presse ou des sites spécialisés dans la vaccination, où d'éminents spécialistes refusent systématiquement de reconnaître tout risque d'effet indésirable, quel qu'il soit, lié aux vaccins. Cette désinformation conduit, de fait, à faire douter des vaccins. A l'ère de la médecine 2.0, les médecins et les patients lisent, se documentent, échangent et supportent mal de ne pas être informés. Or c'est notre mission en tant que Centre Régional de Pharmacovigilance et en tant qu'experts auprès de l'ANSM. Avec une once de bon sens, il est possible d'évoquer les risques de certains vaccins et d'apporter une information objective aux médecins et aux patients, sans remettre en cause le bénéfice de la vaccination. N'en déplaise à nos éminents spécialistes des vaccins, qui ont l'air d'en perdre la raison, c'est la seule façon de redonner confiance en la vaccination !"

(Actualités en Pharmacologie Clinique, Bulletin du CRPV de Tours, N° 102, janvier-juin 2015, 2).

BRÈVES DE L'ANSM, DE LA FDA ET DE L'EMA

- *Denosumab* Xgeva® et risque d'ostéonécrose de la mâchoire : ajout d'une nouvelle contre-indication
- *Clopidogrel + acide acétylsalicylique* Duoplavin®: mésusage et rappel des principales informations de l'AMM relatives à ses indications et à sa posologie.
- *Gels de kétoprofène* Kétum® et génériques : rappel du risque et des mesures visant à réduire le risque de photosensibilité.
- Entéropathies graves sous *olmésartan* Alteis®, Alteis-duo®, Axeler®, Olmetec®, CoOlmetec®, Sevikar® : rappel
- Risque de malformations et fausse-couche spontanée avec le *mycophénolate* Cellcept®, génériques et Myfortic®
- *Saxagliptine* Onglyza® et Komboglyze®: risque de mortalité par infection issues de l'étude Savor
- *Isotrétinoïne* orale : restriction de la prescription initiale aux dermatologues

ALERTE FDA : RISQUE D'ACIDOCÉTOSE AVEC LES HYPOGLYCÉMIANTS GLIFOZINES

Par Jean-Louis Montastruc

Bip 31.fr a déjà parlé des glifozines, nouveaux médicaments hypoglycémiant inhibiteurs du transporteur rénal du glucose SGLT2, canaglifozine et ses petits frères dapaglifozine, empaglifozine. Ces médicaments, non encore commercialisés en France, agissent comme des glucosuriques (et aussi comme des diurétiques).

La FDA alerte sur le risque d'acidocétose avec cette famille pharmacologique. En cas de symptômes de type dyspnée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusions, asthénie ou somnolence, il convient de consulter au plus vite son médecin et pour celui-ci de rechercher les signes d'acidocétose. Arrêter la glifozine si le risque se confirme.

La FDA rappelle aussi l'absolue nécessité de déclarer cet effet indésirable à la pharmacovigilance dans l'intérêt des patients.

A RETROUVER AUSSI SUR 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.



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.

ASMR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Par 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) :

IMBRUVICA® (ibrutinib) 140 mg, gélules, dans les indications :

- « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire. »
- « Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée. »

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

LOJUXTA® (lomitapide) 5 mg, 10 mg et 20 mg, gélule, dans l'indication :

- « En complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). L'HFHo

doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »

XGEVA® (dénozumab) 120 mg, solution injectable, dans l'extension d'indication : « Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère »

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

DAIVOBET® (Calcipotriol/béthaméthasone dipropionate) 50 µg/0,5 mg/g, gel applicateur, dans les indications :

- « Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes »
- « Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes. »

ESMYA® (Ulipristal acétate) 5 mg, comprimé (B/30), dans l'indication :

- « L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

NEOSYNEPHRINE 2,5% FAURE® (phényléphrine) collyre en solution en récipient unidose, dans les indications :

« Pour obtenir :

- une mydriase à visée diagnostique,
- une mydriase thérapeutique,
- une mydriase préopératoire ».

NOUVEAUTÉ

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.

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...).

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.

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.



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

RENDEZ-VOUS

RENCONTRES PRESCRIRE 2016



Les Rencontres Prescrire se dérouleront les **vendredi 17 juin (journée et soirée) et samedi 18 juin 2016 (matin)** dans les locaux de la Faculté de Médecine de Toulouse Purpan et auront pour thème **« Médicamentation de la société : l'affaire de tous »**.

À partir d'expériences pratiques quotidiennes, les Rencontres Prescrire seront l'occasion de réfléchir ensemble aux rôles de chacun dans la médication de la société. Des séances plénières, de nombreux ateliers, une exposition de posters ainsi qu'une soirée divertissante seront au programme de ces prochaines Rencontres Prescrire. Rendez-vous à l'automne 2015 pour découvrir le programme complet (thèmes des séances plénières et des ateliers) de ce moment d'échange et de convivialité.

APPLICATION VIGIBIP

DÉCLAREZ OU INTERROGEZ LE CRPV MIDI-PYRÉNÉES AVEC VOTRE SMARTPHONE OU TABLETTE

Par 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.

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