



BIP31.FR

BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

Décembre 2015 | BIP31.fr 2015, 22, (4), 43-56



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'Information 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'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

SOMMAIRE

CONTENU DU NUMERO 4 2015 DE BIP.FR

| | |
|---|----|
| Editorial | 43 |
| Pharmacologie Clinique | 44 |
| PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie | 47 |
| Médicaments et Reproduction | 49 |
| Pharmacologie Sociale | 50 |
| Sur d'autres bonnes tables | 52 |
| Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA | 52 |
| ASMR des Nouveaux Médicaments | 53 |
| Bon Usage du Médicament | 53 |
| Nouveau: consultation médicale " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance " | 54 |
| Rencontres prescrire 2016 | 54 |
| Déclarez ou interrogez le CRPV Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette | 54 |
| Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux | 55 |

RENDEZ-VOUS

MATINALES DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE



Les Matinales de pharmacologie médicale auront lieu cette année le **samedi 9 avril 2016**

Renseignements:

Mme Françoise Roca

francoise.roca@univ-tlse3.fr

Tel : 05 61 14 59 73

Tel : 05 61 14 56 42

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



EDITORIAL

VOTRE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) EST BIEN PLUS QU'UN CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) !

Par Jean-Louis Montastruc

« Prescrire juste au lieu de juste prescrire »

On le sait, la Pharmacovigilance (PV) *stricto sensu* se définit comme la détection, l'évaluation, la quantification, la formation, l'information et la prévention du risque médicamenteux. Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont, rappelons-le, la première cause d'hospitalisation (environ 1 patient sur 20), bien avant les autres maladies, cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives ou malignes. Le coût des EIM dépasse celui du diabète ou de l'infarctus du myocarde.

Les CRPV sont des structures régionales étudiant et analysant les EIM déclarés par les professionnels de santé ou encore les patients. Ils travaillent en étroite collaboration avec les Centres d'Évaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) chargés d'évaluer et prévenir le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments (et on sait si ce point est important avec les psychotropes !).

Au-delà de cette activité essentielle en terme de santé des populations, les CRPV (et les CEIP-A) exercent, pour les médecins, pharmaciens, dentistes, sage femmes, infirmiers, kinésithérapeutes... et les patients, deux activités essentielles au bon usage du médicament et des thérapeutiques médicamenteuses.

1. Les CRPV (et les CEIP-A) sont des structures de référence en matière d'informations et de formations sur le médicament et la « juste prescription ». Face à la multitude d'informations plus ou moins vérifiées sur le médicament et son utilisation, les professionnels de santé sont demandeurs d'informations et de formations vraies et de qualité sur le bon usage des thérapeutiques médicamenteuses. Les questions sont nombreuses : quel médicament a démontré son efficacité (« efficacité ») dans cette affection ? Quelle est sa balance bénéfices risques ? Avec quel(s) autre(s) médicament(s) puis-je l'associer ? Quels sont ceux qui risquent de déclencher des interactions ou peuvent réduire son action ? Comment prescrire ce(s) médicament(s) chez le sujet en surpoids, l'insuffisant rénal, hépatique ou cardiaque ? Puis-je utiliser ce(s) médicament(s) chez ma patiente qui souhaite une grossesse ? Et chez celle-ci qui est enceinte et vient me consulter ? Et chez cette autre qui veut à tout prix allaiter son enfant, comme elle l'a fait pour ses deux premiers ?... Les CRPV (et les CEIP-A) répondent

à ces questions, organisant de véritables consultations thérapeutiques pour les patients et leurs soignants. Les informations dont disposent les CRPV (et les CEIP-A) pour cette aide à la juste prescription sont validées et indépendantes, ce qui n'est pas leur moindre atout dans l'intérêt des patients. Les médecins et pharmaciens travaillant dans les CRPV (et les CEIP-A) sont depuis près de 40 ans parfaitement aguerris à cette activité majeure pour nos malades, à développer encore et toujours.

2. Les CRPV (et les CEIP-A) sont des « Unités de Diagnostic et de Prise en Charge de la Iatrogénie Médicamenteuse et des EIM ». Au-delà de leurs missions d'alerte, d'information et d'évaluation des EIM, les CRPV sont désormais les unités médicales de référence pour le diagnostic et le traitement de la iatrogénie médicamenteuse. Cette pathologie peut-elle être en rapport avec un (ou plusieurs) des médicament(s) pris par mon malade ? Quels autres médicaments peuvent être en cause ? Comment prendre en charge cette pathologie iatrogène ? Comment la traiter ?... Structures de référence, sans équivalent à l'échelon régional, les CRPV (et les CEIP-A) sont vos référents hospitaliers et universitaires pour une prise en charge raisonnée, sobre et pertinente de cette « maladie » fréquente, la iatrogénie.

Alors, utilisez sans retenue le CRPV (et les CEIP-A) et leurs services d'information, d'aide au diagnostic et de prise en charge ! Téléphonnez (CRPV : 335 61 25 51 12 ; CEIP-A : 335 62 26 06 90), interrogez nous, encore et toujours, par lettre, mail (pharmacovigilance@chu-toulouse.fr, ceip.ad-dictovigilance@chu-toulouse.fr) ou à l'aide de l'application smartphone VigiBip. Déclarez les EIM. Envoyez vos malades à la consultation de « Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance » (tous les Lundi matin, Hôpital Purpan, rendez-vous au 335 61 77 21 90). Nous sommes là pour cela. Votre juste prescription sera notre juste récompense.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'HIVER ARRIVE : FAUT-IL S' « OSELTAMIVIRISER » ?

Par Jean-Louis Montastruc

La plupart des Agences recommandent les inhibiteurs de la neuraminidase pour traiter et prévenir la grippe à virus influenza.

Qu'en est-il vraiment des données ? Une [revue Cochrane \(2014, 4\)](#) réalisée à partir de 107 essais cliniques permet de faire le point.

L'*oseltamivir* Tamiflu® réduit d'un peu plus de 16 heures le délai de survenue du premier symptôme (sur un total de 7 jours, rappelons-le) sans avoir d'effet ni sur les hospitalisations ni sur les complications graves. Pour diminuer le risque de pneumonie, il faut traiter avec l'*oseltamivir* 100 sujets (NNT, Number Needed to Treat = 100). Ce médicament ne réduit pas le risque de survenue de bronchite.

Coté effets indésirables, l'inhibiteur de la neuraminidase augmente nausées (NNH, Number Needed to Harm = 28) ou vomissements

(NNH = 22) mais diminue le risque de diarrhées (NNH = 43) ou d'évènements cardiaques (NNH = 148) par rapport au placebo. Les évènements psychiatriques augmentent de façon dose-dépendante.

Dans les essais de prophylaxie, l'*oseltamivir* diminue le risque d'apparition des symptômes de grippe (NNT = 33). Conclusion des auteurs : effets faibles, non spécifiques chez l'adulte ; chez l'enfant asthmatique, balance bénéfices risques discutable.

Tout cela rappelle l'aphorisme classique : « une grippe traitée dure 7 jours et une grippe non traitée 1 semaine ! ».

LES VRAIS NOUVEAUX MÉDICAMENTS EN 2015

Par Jean-Louis Monstastruc

Comme chaque année de très nombreux « nouveaux » produits ont été présentés par les firmes ou leur visite médicale. Sont-ils pour autant des innovations pour nos patients ? La réponse est malheureusement attendue...

- **Trop de nouveautés qui ne sont pas des progrès pour nos malades**

- o Le **mirabégron Betmiga®** est un médicament au mécanisme d'action nouveau puisqu'il agit comme agoniste des récepteur bêta 3 adrénergiques en étant indiqué dans les troubles urinaires. Malheureusement, son efficacité est réduite (1 miction en moins par jour par rapport au placebo) et il n'a pas été comparé aux atropiniques qui restent la référence. Il possède des effets cardiaques expliqués, au moins en partie, par la stimulation des récepteurs bêta adrénergiques du cœur (nouvelle preuve que la « sélectivité » n'existe pas en pharmacologie clinique).

- o La **vortioxétine Brintellix®** est un énième IRS antidépresseur.

- o Le **liraglutide Saxenda®**, un agoniste GLP1 hypoglycémiant, utilise ses effets latéraux de perte de poids pour être proposé comme médicament de la surcharge pondérale. Son action est modeste (environ 5 % par rapport au placebo) et son efficacité (effets sur la morbi mortalité) inconnue.

- o Une cinquième **gliptine, l'alogliptine, seule Vipidia® ou associée à la metformine Vipdomet®** abaisse l'hémoglobine glyquée de 0.5%. BIP31.fr a maintes fois souligné la balance bénéfices risques défavorable des gliptines en raison de leurs effets indésirables.

- o La présence d'une amphétamine dans **Mysimba® (bupropion + naltrexone)** n'est pas acceptable. L'agence française du médicament a essayé de s'opposer avec juste raison à l'AMM européenne de ce médicament indiqué dans la surcharge pondérale.

- o Un nouvel hypolipémiant : **lomitapide Lojuxta®**, inhibiteur de la protéine microsomiale de transport

des triglycérides, abaisse le LDL de 40 % dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, maladie très spécifique. On ne connaît pas son effet sur la morbi mortalité. On a mis en évidence des effets indésirables hépatiques et on peut craindre des dérives de prescription.

- o Dans l'hypertension artérielle, voici la une énième association sans apport pour nos malades **indapamide + amlodipine Natrixam®**.

- o La **brimonidine Mirvaso®** est un agoniste alpha 2 adrénergique vasoconstricteur. Utilisé dans la rosacée, il ne doit pas supplanter le médicament de premier choix, mieux évalué, le **métronidazole**.

- **Trop d'associations sans apport clinique réel**

- o L'association **ethinylestradiol + gestodène Apleek®** est un patch de 3e génération associé, évidemment, à un risque thrombo-embolique.

- o La combinaison **clindamycine + trétinoïne Zanea®** est un gel proposé dans l'acné inflammatoire qui n'exclut pas le risque tératogène des rétinoïdes.

- o L'association **brinzolamide + brimonidine Simbrinza®**, inhibiteur de l'anhydrase carbonique plus un agoniste alpha 2 adrénergique, est présentée comme la première association antiglaucomeuse sans bêtabloquants. Elle ne doit pas faire oublier la référence **timolol + latanoprost**.

- o L'association **azelastine + fluticasone Dymista®** n'apporte rien de nouveau en cas de rhinite allergique.

- **Heureusement, quelques nouveautés utiles pour nos malades ont été proposées en 2015 :**

- o Le **propranolol sous le nom de Hemangirol®** est efficace et utile dans les hémangiomes graves du nourrisson. Bip 31.fr a déjà évoqué ce médicament.

- o La **perméthrine crème Topiscab®** est aussi efficace que l'ivermectine par voie orale dans la gale. On doit la préférer à ce dernier médicament chez le jeune enfant. Elle est utilisable pendant la grossesse.

Faisons donc porter nos efforts de bonne prescription sur les médicaments anciens déjà bien évalués. Finalement, essayons de « Prescrire juste au lieu de juste prescrire ! ». C'est déjà si difficile !

(Résumé de la Conférence au Forum Médical de la Faculté de Médecine de Ranguéil, Octobre 2015).

ATTENTION À LA POLYMÉDICATION ET AUX MÉDICAMENTS ATROPINIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ!

Par Florence Moulis

Chez le sujet âgé, les conséquences de la polymédication et des médicaments atropiniques sont bien connues (chutes, confusion...). Cependant, ce n'est pas le cas de leur implication dans l'état de fragilité décrit par Fried (premier stade encore réversible avant l'évolution vers la dépendance). Une récente étude toulousaine a mis en évidence un lien entre la polymédication d'une part et la présence d'au moins un médicament atropinique sur l'ordonnance et d'autre part avec l'état de fragilité chez le sujet âgé (*J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16, 3, 253).

Il s'agissait d'une étude transversale portant sur l'ensemble des patients accueillis à l'hôpital de jour d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance de Toulouse pendant 1 an. La polymédication (≥ 6 médicaments) était ainsi indépendamment associée à l'état de fragilité avec un OR de 1,66 (IC 95% [1,06-2,60], $p=0,002$). De même, l'exposition à au moins un médicament atropinique était associée à l'état de fragilité avec un OR de 1,97 (IC 95% [1,10-3,53], $p=0,02$).

En résumé, restons vigilants chez les personnes âgées à prescrire peu et à limiter les médicaments atropiniques.

LE RECUEIL DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES PAR LE PATIENT LUI-MÊME EST-IL FIABLE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LE CANCER?

Par Pascale Olivier-Abbal

Les événements indésirables (EI) dans les essais cliniques sont mal recueillis et mal rapportés dans les publications des résultats (BIP31.fr 2013, 20, 15). Et si une solution venait des patients eux-mêmes ? Afin d'harmoniser la façon de rapporter les EI en oncologie, les médecins les rapportent puis les codent en utilisant le Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) : il s'agit d'une terminologie descriptive de près de 800 termes correspondants

à des signes, symptômes ou maladies. On détermine la sévérité (ou grade) de chaque terme sur une échelle de 1 à 5. Depuis quelques années, une version « patients » du CTCAE est testée (PRO-CTCAE pour Patient Reported Outcomes-CTCAE) dans laquelle les patients enregistrent eux-mêmes leurs signes et symptômes d'après une bibliothèque de plus de 124 termes proposés (via internet sur tablette ou smartphone).

Une étude multicentrique ([JAMA Oncol](http://JAMA_Oncol) 2015;1(8):1057) avait pour but de valider cet outil en le comparant à d'autres outils déjà utilisés. On a demandé à plus de 1000 patients cancéreux de neuf centres de recherche clinique des États-Unis de compléter le questionnaire du PRO-CTCAE avant leurs

visites. En validant 119 des 124 items du PRO-CTCAE, les auteurs concluaient que l'utilisation du PRO-CTCAE était précise, fiable et sensible, comparée à d'autres outils.

Cette étude confirme la possibilité d'un recueil fiable de certains EI (plutôt des symptômes) par les patients eux-mêmes dans les essais en oncologie. A ce jour, le PRO-CTCAE est maintenant intégré dans un certain nombre d'essais cliniques en cours.

ANTIBIOTIQUES : ENCORE TROP D'IDÉES FAUSSES !

Par Agnès Sommet

A l'occasion de la Première Semaine Mondiale pour un bon usage des antibiotiques (26-22 novembre 2015), l'Organisation Mondiale de la Santé a mené une enquête concernant la résistance aux antibiotiques auprès de 10 000 personnes (<http://www.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/event/fr/>).

Un tiers des personnes interrogées pense que l'antibiotique doit être arrêté dès que les symptômes

disparaissent. Environ deux tiers pensent que les antibiotiques peuvent être utilisés pour soigner des infections virales telles que les rhinopharyngites et la grippe. Et environ trois quart des personnes pensent que la résistance aux antibiotiques provient de l'individu qui prend un antibiotique, et non de la bactérie qui peut être propagée et diffuser ainsi la résistance.

A la lumière de ces résultats, on voit qu'il reste encore beaucoup d'information à faire auprès du grand public pour améliorer sa contribution à la prise en charge du problème de l'antibiorésistance.

LA DÉPRESCRIPTION, C'EST DÈS LA PRESCRIPTION !

Par François Montastruc

BIP31.fr aime parler de la déprescription car elle s'inscrit dans une approche moderne de la prise en charge médicamenteuse. Si la déprescription est une nécessité pour nos patients (prévention des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, optimisation de l'observance...), cet acte se confronte de façon prononcée à la difficile dualité de la pharmacologie médicale.

D'abord, la déprescription nécessite un savoir pharmacologique étendu, c'est-à-dire la maîtrise des éléments pharmacodynamiques, pharmacocinétiques ainsi que de la balance bénéfices/risques du médicament dans la situation clinique de mon patient. Ces éléments pharmacologiques de base renforcent le choix de la déprescription et donnent au déprescripteur les outils nécessaires à l'acte. Ce savoir pharmacologique doit nécessairement se renouveler et s'enrichir, ce qui justifie l'information permanente sur le médicament par le médecin.

Mais le nœud de la démarche intègre ces données pharmacologiques de base à la personnalité, la culture et aux « ressources intrinsèques » du patient.

La déprescription se double alors du « iatros », c'est-à-dire celui ou celle qui soigne, accompagne ou répare. Précaution d'autant plus nécessaire que l'acte de déprescription peut être perçu comme violent pour le patient. En effet, la déprescription modifie l'équilibre relationnel entre le patient et le médecin. Si la prescription d'un médicament instaure une relation de « quasi-dépendance » du patient pour son médecin, la déprescription casse potentiellement ce rapport. Pour le médecin, l'acte menace sa participation future dans le soin : « si j'arrête le médicament, le patient ira peut-être voir un confrère ? ». La déprescription s'établit donc dans l'accompagnement de nos patients.

Il faut alors envisager cet acte, ce suivi comme dynamique, c'est-à-dire s'interroger précocement sur la trajectoire de notre prescription. Cette notion de temporalité rend la démarche d'autant plus difficile. Dans notre fonctionnement commun, nous savons bien quand nous commençons (la prescription) mais il est souvent difficile d'envisager l'arrêt (la déprescription). Nous vous proposons d'essayer, en commençant par retenir cet aphorisme « La déprescription, c'est dès la prescription ! ».

La consultation « *Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance* » de notre service est aussi là pour vous aider dans les cas difficiles.

PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE TYROSINE-KINASE BCR-ABL

Par Emmanuelle Bondon-Guitton, Guilhem Tournaire

L'*imatinib* (Glivec®), le *dasatinib* (Sprycel®) et le *nilotinib* (Tasigna®) sont des inhibiteurs de la tyrosine-kinase BCR-ABL, une enzyme membranaire anormale à l'origine de processus oncogènes. Ces inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) inhibent aussi de nombreux autres récepteurs : c-kit, DDR1, DDR2, PDGF... Ce ne sont donc en réalité pas des thérapies ciblées. Ils sont d'ailleurs indiqués dans plusieurs types de cancers (leucémie myéloïde chronique chromosome philadelphie positive, leucémie aiguë lymphoblastique, tumeurs stromales gastro-intestinales, dermatofibrosarcome protuberans).

Le profil d'effets indésirables (EIs) semble différer selon l'ITK. Nous avons identifié les EIs les plus fréquemment notifiés en France pour l'*imatinib*, le *dasatinib* et le *nilotinib* en utilisant la Base Nationale de Pharmacovigilance à partir de la date de commercialisation de ces médicaments (23/07/2001, 01/10/2006 et 01/01/2007 respectivement) jusqu'au 31/10/2014. Parmi tous les EIs, les plus fréquemment notifiés étaient les œdèmes périphériques et le prurit avec l'*imatinib* (4,3% et 4% respectivement, N=899), les épanchements pleuraux et l'hypertension artérielle pulmonaire avec le *dasatinib* (29,4% et 15,8% respectivement, N=221) et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs et les infarctus du myocarde avec le *nilotinib* (11,1% et 5,8% respectivement, N=131). Parmi les EIs « graves », les plus fréquemment notifiés étaient les mêmes que précédemment pour le *dasatinib* et le nilotinib, et pour l'*imatinib*, il s'agissait des hépatites et de l'épanchement pleural.

Tous ces EIs, excepté le prurit, étaient significativement plus souvent notifiés avec l'ITK qu'avec tous les autres médicaments enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance ($p < 0,05$). Le profil d'EIs de ces ITK dépend probablement de l'affinité pour les récepteurs qui varie selon l'ITK.

En conclusion, il faut particulièrement surveiller la rétention hydrique et la fonction hépatique avec l'*imatinib*, la fonction respiratoire avec le *dasatinib* et la fonction cardio-vasculaire avec le *nilotinib*.

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.

HYPOGLYCÉMIE ET HYPONATRÉMIE : DEUX EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAMADOL : À CONNAÎTRE !

Par Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà évoqué le risque d'hypoglycémies sous *tramadol* ([www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%202019,%20\(4\),%2044-54.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%202019,%20(4),%2044-54.pdf)). Voici une étude franco-canadienne de pharmacoépidémiologie conduite dans une base anglaise de prescription et étudiant le risque d'hospitalisation pour hypoglycémies. Plus de 330 000 sujets ont été inclus entre 1998 et 2012. Par comparaison à la *codéine*, le tramadol est associé à une augmentation du risque d'hospitalisation [OR = 1.52 (1.09-2.10)], surtout durant les 30 premiers jours d'utilisation (*JAMA Intern Med* 2015, 175, 186).

Cette même équipe associant des chercheurs en pharmacoépidémiologie de Montréal et de Toulouse a également montré un risque de survenue d'hyponatrémie avec ce médicament. Le taux d'incidence est de 4.6 (2.4-8.0) pour 10 000 personnes mois avec le tramadol et de 1.9 (1.4-2.5) avec la *codéine* ce qui correspond à une majoration par 2 du risque d'hospitalisation pour hyponatrémie par rapport à la *codéine* (*Am J Med* 2015, 128, 418).

Ces 2 études renforcent la connaissance des risques sous tramadol et permettent à BIP31.fr de rappeler, encore une fois, que l'antalgique de palier 2 de référence reste la *codéine* et ne doit être en aucun cas le *tramadol*... Même si les leaders d'opinion et les sociétés savantes avancent l'inverse !

LES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX CHEZ LES SUJETS ÂGÉS SONT ÉVITABLES !

Par Jean-Louis Montastruc

Il est classique d'insister sur le risque d'effet indésirable médicamenteux chez les sujets âgés. Ceux-ci représentent environ 18 % de la population française. Cette vulnérabilité pharmacologique a été étudiée par l'équipe du CRPV de Champagne-Ardenne en évaluant de façon rétrospective les effets indésirables « graves » déclarés au début de l'année 2013.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient hémorragiques (36 %) en rapport avec les AVK dans 50 % des cas (dont 1 fois sur 3 une association avec un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant injectable) ou un anticoagulant oral direct dans 1/4 des cas (dont 1 association avec les antiagrégants plaquettaires). Dans 17 % des déclarations, il s'agissait de surdosage médicamenteux (surtout un anticoagulant). Les autres médicaments les plus fréquemment retrouvés étaient les antibiotiques (12 %) ou les antinéoplasiques (8 %).

Surtout, 27 % des effets indésirables médicamenteux « graves » étaient évitables. Un surdosage médicamenteux a été retrouvé dans 17 % des déclarations. Le non-respect de l'AMM a été signalé dans 1 observation sur 5. Les auteurs concluent (*Thérapie* 2015, 70, 477) qu'environ 25 % des effets indésirables médicamenteux « graves » chez le sujet de plus de 65 ans sont évitables et que le non suivi de l'AMM et l'inobservance sont les principales causes de ces effets indésirables « graves » évitables.

BIP31.fr rappelle son credo : « Prescrire juste au lieu de juste prescrire ! ».

MÉDICAMENTS INDUISANT DES ÉTATS DÉPRESSIFS

Par Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr insiste souvent sur l'absolue nécessité, pour optimiser la qualité des soins à nos patients, de se poser la question d'une origine médicamenteuse devant toute pathologie. C'est ce que nous appelons le « réflexe iatrogène ».

Le groupe de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de Poitiers a réalisé dans la base nationale de pharmacovigilance une étude pharmaco-épidémiologique cas/non cas recher-

chant le risque d'état dépressif déterminé par les médicaments. Parmi près de 115 000 observations enregistrées entre 2007 et 2011, les auteurs ont identifié 474 cas d'état dépressif. Une association significative entre la survenue d'états dépressifs et la prise de médicaments a été retrouvée pour certains antiépileptiques (*topiramate, levitiracétam*), certains anti-infectieux (et en particulier les antirétroviraux *éfavirenz, emtricitabine, tenofovir, etravirine, raltégravir*) ou les interférons. D'autres associations ont également été démontrées avec *l'isotrétinoïne, le méthylphénidate, l'oxybate de sodium, la varéncicline,*

le montélukast, la flunarizine, l'adali-mumab ou *l'anastrozole*.

Aucune relation n'a mis en cause les cardiotropes ou les médicaments de la malaria ([Thérapie 2015, 70, 425](#)).

Devant tout état dépressif, il faut donc se poser la question : « Et si c'était le médicament ? »

L'AUTOMÉDICATION A AUSSI SES EFFETS INDÉSIRABLES À PRENDRE EN COMPTE !

Par Jean-Louis Montastruc

Les médicaments de Prescription Médicale Facultative (PMF alias OTC ou automédication) représentent plus de 10 % des ventes en Europe. Les comportements d'automédication sont relativement fréquents. Ils correspondent, soit à l'utilisation de ces médicaments d'automédication, soit à la consommation de médicaments antérieurement prescrits et utilisés secondairement sans avis médical. On admet généralement que les médicaments d'automédication sont sûrs. En fait, leur utilisation comme les comportements d'automédication peuvent s'accompagner d'effets indésirables.

Notre équipe a étudié les principales caractéristiques des effets indésirables médicamenteux en rapport avec l'automédication déclarés au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance entre 2008 et 2014. Ces notifications correspondent à 1,3 % des effets indésirables médicamenteux enregistrés et concernent 186 médicaments. Ces effets indésirables, « graves » dans ¾ des cas, touchent généralement des sujets d'âge moyen (50 ans) et 6 fois sur 10 des femmes. Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux ou neuropsychiatriques et les classes pharmacologiques les plus fréquemment imputées sont les AINS, les analgésiques et les benzodiazépines tandis que la phytothérapie ou l'homéopathie sont impliquées dans 1 effet indésirable sur 10 ([Fundam Clin Pharmacol 2015, 29, 517](#)).

Les effets indésirables de l'automédication peuvent donc être « graves » ! Il faut en tenir compte dans la balance bénéfices risques de ces médicaments et de cette pratique qui restent à surveiller.

PHOTOSENSIBILISATION SOUS SARTANS : UN NOUVEL EFFET INDÉSIRABLE DE CLASSE

Par Jean-Louis Montastruc

L'équipe de Pharmacologie Médicale de Vérone a identifié dans la base OMS de pharmacovigilance plus de 200 notifications de photosensibilisation sous sartans (ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2) largement utilisés dans l'hypertension artérielle ou encore l'insuffisance cardiaque. Dans cette base, les observations les plus fréquemment retrouvées concernent le *losartan* puis *l'irbésartan*, le *valsartan* et finalement presque tous les sartans. Les auteurs concluent, en raison de ces données et d'une structure chimique commune pour tous ces médicaments, à un effet indésirable de classe ([Drug Saf 2015, 38, 889](#)). À connaître et à déclarer !

BILAN DE L'ANNÉE 2015 EN PHARMACOVIGILANCE

Par Geneviève Durrieu

1- Brèves

- **Olmésartan** : rappel du risque d'entéropathies "graves" avec atrophie villositaire qui peut se développer des mois à des années après le début de la prise d'olmésartan. *Face à une diarrhée chronique sévère chez un patient traité par olmésartan (et sartan en général), ne pas oublier l'étiologie médicamenteuse.*
- **Saxagliptine (Onglyza®, Komboglyze®)**, incrétinomimétique inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 : risque augmenté de mortalité par infection qui s'ajoute aux réactions d'hypersensibilité, d'atteintes cutanées, de pancréatites graves voire de cancers du pancréas. *Une information supplémentaire justifiant le choix des hypoglycémifiants qui ont fait leurs preuves.*
- **Désoumab (Prolia®)**, anticorps monoclonal inhibiteur de RANKL, cytokine pro-ostéoclastique indiqué dans l'ostéoporose post-ménopau-

sique: mal évalué, expose à des hypocalcémies et à des ostéonécroses de la mâchoire. *Médicament à éviter*

- **Hydroxyzine (Atarax®,...)**, antihistaminique H1 avec des effets sédatifs et atropiniques : risque confirmé d'allongement du QT. *Privilégier d'autres alternatives.*
- **Sofosbuvir (Harvoni®, Sovaldi®)** ou *sofosbuvir en association avec le daclatasvir* chez des patients traités par *amiodarone* : ces antiviraux de l'hépatite C exposent à des effets indésirables cardiaques "graves" (bradycardies, troubles de la conduction), en particulier chez les patients avec terrain à risque (médicaments bradycardisants ou cardiopathie). *Une association à surveiller.*

- **Diméthyl fumarate Tecfidera®**, "immunomodulateur" : survenue d'un cas fatal de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez un patient atteint de sclérose en plaques et présentant une lymphopénie sévère et prolongée. *Un médicament dont le profil d'effet indésirable doit être précisé.*

2- Points d'information

• Statines

-**Risque de diabète** : plusieurs méta-analyses ont mis en évidence un risque de diabète chez les patients traités par statine. Ne remet pas en cause la balance bénéfices risques des statines de référence "justement" prescrites (*pravastatine, simvastatine*).

-**Myopathie nécrosante immuno-médiée** : atteinte caractérisée par une aggravation lente et progressive des symptômes musculaires malgré l'arrêt des statines et la présence d'anticorps anti-HMGC_oA réductase. *Un effet indésirable à connaître.*

- **Tramadol** : un cas grave de dépression respiratoire sous tramadol après amygdalotomie chez un enfant de 5 ans métaboliseur rapide du CYP2D6. *Tableau similaire à celui de la codéine.*

- **Association paracétamol et poudre d'opium (Izalgi®)** : attention au risque des associations de médicaments à doses fixes, au surdosage en *paracétamol*, au risque d'automédication et de pharmacodépendance.

3- Nouveautés 2015 au CRPV Midi-Pyrénées

- **Consultation de "Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance"** : le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique a mis en place une consultation au CHU de Toulouse pour aider la prise en charge des patients atteints de troubles d'origine médicamenteuse. *Rendez-vous au 05 61 77 21 90*
- **VigiBip** : mise à disposition par le CRPV de Toulouse d'une application mobile VigiBIP (sur AppStore ou Googleplay) pour poser des questions sur le médicament et pour déclarer les effets indésirables médicamenteux.
- **Réseau de Pharmacovigilance en Médecine Générale Midi Pyrénées (PharmacoMIP-MG)** : le réseau est actif avec 624 notifications d'effets indésirables au 30 octobre 2015 pour 287 déclarations notifiées sur toute l'année 2014.

MÉDICAMENTS & REPRODUCTION



VALPROATE ET GROSSESSE : DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Par Isabelle Lacroix

L'acide valproïque (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) est connu, depuis quelques dizaines d'années, pour ces effets tératogènes. Plus récemment, des études ont confirmé qu'il augmentait aussi le risque de troubles neurocomportementaux chez les enfants exposés in utero.

L'acide valproïque ne doit donc pas être prescrit chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'absence d'alternative. Dans ce dernier cas, la prescription initiale est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et requiert le recueil d'un accord de so-

ins après information complète de la patiente, le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise, le rapport bénéfice/risque du médicament doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation de l'accord de soins signé sont obligatoires, (au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement).

LES MYCOPHENOLATE ET GROSSESSE : DU NOUVEAU AUSSI !

Par Isabelle Lacroix

Le *mycophénolate* mofétil est un promédicament qui se transforme en acide mycophénolique, immunosuppresseur aux effets cytostatiques puissants sur les lymphocytes B et T. Il est indiqué en association à la *ciclosporine* et aux corticostéroïdes dans la prévention des rejets aigus d'organes chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale (*Myfortyc®*), cardiaque ou hépatique (*Cellcept®* et génériques). Plusieurs données disponibles chez les femmes enceintes exposées au *mycophénolate* confirment l'importance du risque d'avortements spontanés et de malformations majeures chez l'enfant, avec notamment des anomalies des oreilles, cardiaques et des fentes labiopalatines.

En conséquence, ce médicament **ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf s'il n'y a pas**

d'alternative thérapeutique pour prévenir un rejet de greffe. Il ne doit pas être prescrit chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive hautement efficace et chez la femme en âge de procréer qui n'a pas de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer recevront une information spécifique avant la mise en place d'un traitement par *mycophénolate*.

Etant donné le potentiel génotoxique du *mycophénolate* et le risque de passage dans le liquide séminal, il est recommandé aux hommes sexuellement actifs (dont ceux ayant eu une va-

sectomie) d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. De plus, il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients, d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise de *mycophénolate* par le partenaire masculin.

En raison du risque majeur de tératogénicité, il est rappelé de ne pas utiliser le *mycophénolate* dans des indications non validées par l'AMM.

QU'ON SE LE DISE! UNE SUPPLÉMENTATION EN ACIDE FOLIQUE AVANT LA GROSSESSE RÉDUIT LE RISQUE D'ANOMALIES À LA NAISSANCE

Par Christine Damase-Michel

Il y a un an ([BIP31.fr 2014, 21, 53](#)), nous insistions déjà dans ces colonnes sur le bienfondé de la supplémentation en acide folique pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Une nouvelle étude Européenne parue dans le BMJ, coordonnée par l'équipe Française du Registre des Malformations Parisien ([BMJ, 2015, 351, h5919](#)) montre, en analysant les données de 28 registres de malformations européens, que la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural en Europe (environ 9 cas pour 10 000 naissances) ne diminue pas. Par rapport aux 18 autres pays étudiés, la prévalence en France se situe

dans des valeurs plutôt élevées, avec, en moyenne sur la période étudiée, 12 cas pour 10 000 naissances.

Comment toucher la population des jeunes femmes avant qu'elles ne consultent pour une grossesse qui débute ? Plusieurs solutions ont été proposées (cf [BIP31.fr 2014, 21, 53](#)), sans grand succès...

Je suggère donc d'enseigner ces éléments dès le collège ou le lycée, en cours de SVT !, tout comme les risques de l'*aspirine* et de l'*ibuprofène* pour une femme enceinte...

PHARMACOLOGIE SOCIALE

QUE FAUT-IL SAVOIR DE LA FLIBANSÉRINE, IMPROPREMENT APPELÉ LE « VIAGRA FÉMININ » ? QUELQUES RÉFLEXIONS DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE

Par Anaïs Essilini, Charlène Eydieux, Grace Hirakata, Lise Jaubert, Stérenn Lucas et Jean-Louis Montastruc

La *flibansérine* est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, agissant sur le circuit de la récompense en entraînant une augmentation des taux de dopamine et de noradrénaline ainsi qu'une diminution des taux de sérotonine dans le cortex préfrontal.

Ces dix dernières années, après avoir été étudiée puis délaissée en tant qu'antidépresseur par manque d'efficacité, elle a fait l'objet d'études dans une autre indication : le renforcement du désir sexuel chez la femme.

En effet, lors des essais cliniques centrés sur la dépression, des patientes avaient ressenti une amélioration de leur libido. Des études cliniques ont alors été effectuées afin de mesurer l'effet de la *flibansérine* sur la libido des femmes atteintes de trouble sexuel hypoactif. Cependant, ces essais ont révélé des

effets indésirables notoires : syncopes et somnolence, ainsi que des contre-indications comme la consommation d'alcool et des interactions connues avec des contraceptifs oraux, rendant compliquée la médication quotidienne nécessaire à l'efficacité de ce médicament.

Du fait de ces effets indésirables et d'une efficacité modeste, deux demandes d'AMM pour l'indication du trouble sexuel hypoactif chez la femme pré-ménopausée ont été refusées en 2010 puis 2013. Finalement, c'est en août 2015 que l'AMM aura été délivrée, sous le nom d'Addyi®, par la FDA aux Etats-Unis suite à l'étude clinique dite Begonia. La seule différence avec cette étude par rapport aux deux précédentes réside dans l'augmentation des effectifs.

Comment cette étude a-t-elle permis l'obtention de l'AMM?

Lors de la troisième tentative d'obtention de l'AMM à la FDA, de nombreux lobbies ont fait pression via une pétition réunissant 60 000 signatures. Leur principale revendication était basée sur une idéologie féministe demandant l'égalité de la médicalisation sexuelle grâce à un «viagra féminin».

Il existe une divergence d'opinion entre les médias français et américains sur cette affaire. En effet, alors que les Français restent sceptiques quant à l'efficacité et la sécurité de ce médicament, les américains

donnent principalement la parole à des féministes et des leaders d'opinion prônant une innovation. Là où la France a une position prudente, notamment suite à l'affaire du Médiator®, les Etats-Unis envisagent déjà des prescriptions hors AMM risquées (consommation occasionnelle d'alcool, femmes ménopausées, hommes), malgré des mesures préventives prises par la FDA...

Cette affaire soulève plusieurs problématiques. La première concerne le désir des industries de créer un besoin de « médication » d'une pathologie pour recycler leurs médicaments. La seconde interroge sur la place des lobbies et de l'opinion publique dans les décisions de santé. Finalement, jusqu'à quel point des publics non formés en santé peuvent-ils influencer l'avenir de la médecine ?

LIVRET DES MÉDICAMENTS ET QUALITÉ DES PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES EN EHPAD

Par Jean-Louis Montastruc

Une équipe de pharmaciens, gériatres et épidémiologistes de la région parisienne a évalué la conformité des prescriptions des résidents en EHPAD avant et après la diffusion d'un livret du médicament en 2012 et 2013.

Les résidents étaient âgés en moyenne de 88 ans, pesaient 61 kilos et avaient une valeur médiane de créatinine d'environ 75 mmol/L avant la diffusion du livret.

Après la diffusion, seule la créatinine s'élevait. Les rési-

dents étaient traités en médiane par 8 médicaments différents par jour, sans modification à la suite de la diffusion du livret. La conformité des prescriptions (entre 80 et 88 %) n'a pas été améliorée après diffusion du livret. Cependant, la qualité formelle des prescriptions a été augmentée.

Les auteurs concluent que, en EHPAD, le livret du médicament améliore la qualité formelle des prescriptions mais pas la conformité des prescriptions ni la prescription de surveillance des médicaments à risque ([Thérapie 2015, 70,515](#)).

UN PRIX NOBEL CONTRE LES MALADIES PARASITAIRES, RAPPEL SUR LE MÉCANISME D'ACTION DE L'IVERMECTINE

Par Marion Bourdoncle

En 2015, le prix Nobel de médecine a récompensé l'Irlandais William Campbell et le Japonais Satoshi Omura pour la découverte de l'*ivermectine*, dont le dérivé, l'*ivermectine*, est indiqué dans de nombreuses maladies parasitaires humaines et animales. Il s'agit d'une lactone macrocyclique, issue de la fermentation de *Streptomyces avermitilis*. Ce médicament est structurellement proche des macrolides mais ne possède aucune activité antibiotique. Commercialisé à partir de 1981, il fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé et a permis de radicalement diminuer la prévalence de la cécité des rivières et de la filariose lymphatique dans les pays tropicaux. En France, l'*ivermectine* est autorisée chez l'Homme dans la strongyloïdose gastro-intestinale, la microfilarémie chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti* et dans la gale sarcoptique humaine. Chez les nématodes, elle agit sur des canaux chlorure-glutamate dépendants, retrouvés uniquement chez les invertébrés au niveau des cellules nerveuses et musculaires. Après liaison sur ces canaux, elle induit une entrée des ions chlorure en intracellulaire, une hyperpolarisation des cellules et donc une transmission anormale des influx nerveux responsable d'une paralysie et de la mort des nématodes. Chez le parasite responsable de la gale, *Sarcoptes scabiei*, le mécanisme d'action de l'*ivermectine* n'est pas bien connu. L'*ivermectine* agirait sur des canaux chlorures pH-dépendants, et ce uniquement chez les formes adultes voire larvaires des sarcoptes. Il est ainsi justifié, en pratique, de renouveler l'administration d'*ivermectine* à 7 jours d'intervalle pour éradiquer l'ensemble des sarcoptes.



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.

RENÉ GIRARD : LE PHARMAKOS ET LE PHARMAKON

Par François Montastruc

L'anthropologue **René Girard**, à l'origine de la théorie du désir mimétique et de la rivalité qu'il engendre, est décédé le 4 novembre dernier. Nous vous proposons quelques une de ses réflexions autour des mots **pharmakos** et **pharmakon**. Dans « La violence et le sacré » (1972), René Girard nous parle du **pharmakos**, personne à double visage, justifiant la vengeance à son encontre mais aussi objet de vénération religieuse.

« Dans le voisinage du mythe d'Œdipe il y a des rites comme celui du *pharmakos* et du *Katharma* [...]. Prévoyante, la ville d'Athènes entretenait à ses frais un certain nombre de malheureux pour les sacrifices [...]. En cas de besoin, c'est-à-dire quand une calamité s'abattait ou menaçait de s'abattre sur la ville, épidémie, famine, invasion étrangère, dissensions intérieures, il y avait toujours un *pharmakos* à la disposition de la collectivité. [...] Comme Œdipe, la victime passe pour une souillure qui contamine toute chose autour d'elle et dont la mort purge effectivement la communauté puisqu'elle y ramène la tranquillité. C'est pourquoi on promenait le *pharmakos* un peu partout, afin de drainer les impuretés et les rassembler sur sa tête ; après quoi on chassait ou on tuait le *pharmakos* dans une seule mort, cérémonie à laquelle toute la populace prenait part.

[...] On explique sans peine que le *pharmakos*, comme Œdipe lui-

même, ait une double connotation; d'une part, on voit en lui un personnage lamentable, méprisable et même coupable; il est en butte à toutes sortes de moqueries, d'insultes et bien sûres de violence; on l'entoure d'autre part d'une vénération quasi religieuse; il joue le rôle principal dans une espèce de culte. [...] Elle doit tirer sur elle toute la violence maléfique pour la transformer, par sa mort, en violence bénéfique, en paix et en fécondité.

Il ne faut pas non plus s'étonner si le mot *pharmakon*, en grec classique, signifie à la fois le poison et son antidote, le mal et le remède, et, finalement toute substance capable d'exercer une action très favorable ou très défavorable, suivant les cas, les circonstances, les doses employées; le *pharmakon* c'est la drogue magique ou pharmaceutique ambiguë dont les hommes ordinaires doivent laisser la manipulation à ceux qui jouissent des connaissances exceptionnelles et pas très naturelles, prêtres, magiciens, chamans, médecins, etc. »

SUR D'AUTRES BONNES TABLES

DOULEUR : LES OPIOÏDES FAIBLES PAS PLUS SÛRS QUE LA MORPHINE À FAIBLE DOSE

La Revue Prescrire (2015, 35, 831) consacre dans son dernier numéro un texte aux antalgiques dits « faibles », alias de palier 2. L'article discute de la vraie place de ces médicaments par rapport à la morphine (faibles doses) et évoque leur balance bénéfices risques. Nous reproduisons ici un très court résumé.

« En cas de douleurs faibles à modérées, quand un traitement est nécessaire, le paracétamol est le médicament de premier choix. Si la douleur n'est pas soulagée, on peut recourir soit à un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) tel que l'*ibuprofène* (sans dépasser 1 200 mg par jour chez les adultes) ou le *naproxène*, soit à un opioïde dit faible tel que la *codéine*, la *dihydrocodéine* ou le *tramadol*. Pour des douleurs très intenses, la *morphine* est la référence parmi les opioïdes dits forts.

Tous les opioïdes exposent aux mêmes effets indésirables dose-dépendants que la morphine : notamment constipations, nausées, somnolence, confusions, dépendance surtout avec des doses élevées, dépressions respiratoires et comas en cas de surdose.

La *dihydrocodéine* (Dicodin LP®) a été la moins évaluée. La *codéine* et le *tramadol* (Topalgic® ou autre) ont des effets très variables d'un patient à l'autre : très faible efficacité chez les uns, surdose chez d'autres, aux doses usuelles recommandées. Le *tramadol* a un profil d'effets indésirables plus chargé que les autres opioïdes.

La *buprénorphine* a une efficacité antalgique peu importante. Elle expose à moins d'effets indésirables que les autres opioïdes, avec malgré tout un risque de surdose ou de dépression respiratoire en association avec certains médicaments.

Dans les douleurs aiguës, l'association *codéine + paracétamol* est un peu plus efficace que le *paracétamol* seul et probablement pas plus efficace qu'un AINS. *Dihydrocodéine*, *tramadol* et *buprénorphine* ne sont également probablement pas plus efficaces qu'un AINS.

En pratique, en 2015, quand un opioïde apparaît justifié, il n'est pas démontré que la *codéine* ou le *tramadol* exposent à moins de risques que la *morphine* à dose minimale efficace. En cas d'utilisation d'un opioïde dit faible, il est prudent d'être au moins aussi vigilant qu'avec la *morphine* ».



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

• **Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude CNAMTS/ANSM rassurante.** Les résultats de l'[étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie](#), portant sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, montrent que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) par Gardasil ou Cervarix n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale. Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV apparaît toutefois probable. Ce syndrome est déjà identifié dans l'AMM du produit. De surcroît, ses conséquences sont limitées (1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées). Compte tenu de la rareté de la maladie, les deux institutions estiment que les résultats de cette étude ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque pour les vaccins concernés.

- **Diméthyl fumarate Tecfidera®** : nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP. En octobre 2014, un cas de LEMP d'évolution fatale a été rapporté chez un patient traité par Tecfidera depuis 4,5 ans, dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée. D'autres cas ont été confirmés depuis. Aussi, de nouvelles recommandations ont été mises en place pour minimiser le risque de LEMP chez les patients traités par Tecfidera®.
- **Thalidomide Celgene®** : Réduction de la dose initiale de thalidomide à 100 mg chez les patients de plus de 75 ans
- **Vemurafenib Zelboraf®** : risque de potentialisation de la toxicité radio-induite
- **Bromhydrate de galantamine Reminyl® et génériques** : réactions cutanées graves à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de pustulose exanthématique aiguë généralisée
- **Crizotinib Xalkori®** : ajout d'une nouvelle mise en garde concernant le risque d'insuffisance cardiaque

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)**

- o **SIRTURO® (bédaquiline)** 100mg, comprimé, dans l'indication

- « Dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBMDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. »

- **ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu) & ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)**

- o **HALAVEN (éribuline)**, 0,44 mg/ml, solution injectable, dans l'extension d'indication :

- « Traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. »

- o **ASMR IV : en 3ème ligne**

- o **ASMR V : en 2ème ligne**

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

- o **XADAGO® (safinamide)** 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

- « En association à une dose stable de Lévodopa (L-dopa) seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson (MP) idiopathique fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie. »

- o **ASCABIOL® (benzoate de benzyle)** 10 %, émulsion pour application cutanée

- « Indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants, les nourrissons et les nouveaux nés à partir de 1 mois dans le traitement :

- o De la gale due à l'infestation par *Sarcoptes scabiei*

- o De la trombidiose automnale (rougets ou aoûtats) »

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