

BIP31.FR

BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

Avril 2016 | BIP31.fr 2016, 23, (1), 1-13



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

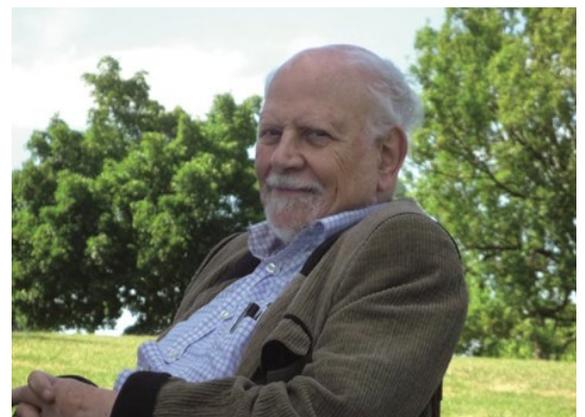
SOMMAIRE

CONTENU DU NUMERO 1 2016 DE BIP.FR

Editorial	2
L'ordonnance de BIP31.fr	2
Pharmacologie Fondamentale	3
Pharmacologie Clinique	3
Pharmacologie Sociale	5
PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	5
Addictovigilance	8
Médicaments et Reproduction	8
Sur d'autres bonnes tables	9
Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	9
Bon Usage du Médicament	10
ASMR des Nouveaux Médicaments	10
Consultation " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance "	11
Page Facebook du service/Déclarez ou interrogez le CRPV	
Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	11
Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	12

HOMMAGE

ANDREW HERXHEIMER (1925 – 2016)



Ce numéro de BIP31.fr est dédié à la mémoire d'Andrew Herxheimer (1925 - 2016), Professeur de Pharmacologie Clinique à l'Université de Londres, fondateur du "Drug and Therapeutics Bulletin" et de l'ISDB "International Society of Drug Bulletins", vétéran de la Collaboration Cochrane, pionnier de la Pharmacologie Sociale et grand ami de la Pharmacologie Médicale Toulousaine.

EDITORIAL

EFFICACY, EFFECTIVENESS, TWO WORDS, TWO WORLDS. EFFICACITÉ, EFFECTIVITÉ, DEUX MOTS, DEUX MONDES

Par Jean-Louis Montastruc

Nos lecteurs nous excuseront ce titre dans la langue de Shakespeare. Ils comprendront cependant sa justification puisqu'il n'est pas possible de transcrire le jeu de mots de façon formelle dans la langue de Molière.

À l'heure où la pertinence des prescriptions médicamenteuses est une préoccupation majeure et totalement justifiée, les pharmaciens doivent sans cesse rappeler la distinction entre les 2 termes du titre de cet éditorial. L'« efficacité », ce sont les effets favorables des médicaments tels qu'évalués dans les essais cliniques. On le sait, ces effets s'apprécient surtout sur des critères dits « intermédiaires » (ou encore en jargon pharmacologique, « mous »), c'est-à-dire paracliniques (biologiques, électrocardiographiques, radiographiques, ultrasoniques...) qui, à l'évidence, ne constituent pas un objectif médical final pertinent pour la prescription d'un médicament (tableau).

Au contraire, en médecine, on doit, pour une juste prescription, privilégier les médicaments actifs sur des critères médicalement et cliniquement pertinents, encore appelés critères « durs » : ceux-ci traduisent une amélioration quantitative de la santé du patient et sont au nombre de 3 : réduction de la morbidité, diminution de la mortalité, amélioration de la qualité de vie.

Ces notions de critères intermédiaires et critères cliniques permettent donc de discuter de la notion d'efficacité des médicaments. En langue anglaise, deux mots permettent de différencier l'efficacité évaluée sur des critères intermédiaires recherchée, exigée et indispensable pour obtenir l'AMM, de l'effet, dans la vraie vie, sur les critères cliniques pertinents pour le malade et son médecin. Dans le premier cas, on parle

d'« efficacy » et dans le second d'« effectiveness ». La langue française ne dispose pas de cette dualité. Nous proposons les termes « efficacité » et « effectivité ». Ainsi, certains médicaments peuvent être efficaces (« efficacy ») sans avoir d'effectivité (« effectiveness ») ainsi définie. C'est, par exemple, le cas des fibrates, de nombreux hypoglycémifiants (gliptines, gliflozines...), de certains antihypertenseurs (agonistes alpha2 adrénergiques, antagonistes alpha 1 adrénergiques...).

Avant de prescrire, interrogeons-nous systématiquement sur « l'effectivité » de nos prescriptions médicamenteuses !

Tableau : Efficacy (en français « efficacité ») et Effectiveness (« effectivité ») des médicaments : deux mots, deux mondes

EFFICACY (Efficacité)	EFFECTIVENESS (Effectivité)
Critères intermédiaires	Critères cliniques
Essais cliniques (phases I, II, III)	Vie réelle (phase IV)
Monde théorique	Monde réel
Monde universitaire	Pratique de terrain
Monde industriel	Exigences des malades
Pharmacologie Clinique	Pharmacopidémiologie
Suffisant pour AMM	Obligatoire pour bonne prescription

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

Monsieur H. 39 ans, traité par *méthadone* pour substitution aux opiacés et *nalméfène* pour sevrage alcoolique, est hospitalisé pour un tableau complexe associant douleurs abdominales, crampes musculaires, agitation, tachycardie, élévation de la pression sanguine artérielle...

- **Que faites-vous ?** Comme toujours devant chaque patient, nous appliquons les 3 réflexes pharmacologiques:

1-Réflexe Pharmacodynamique (ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)

o la *méthadone* est un agoniste plein des récepteurs opiacés de type mu, utilisée dans la substitution aux opiacés. Elle est métabolisée au moins en partie par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 et possède une longue demi-vie. Ainsi, les principaux effets indésirables attendus de la *méthadone* seront, outre les nausées ou vomissements, les risques de somnolence, sensations vertigineuses, troubles de l'humeur et, à fortes doses, la possibilité de dépression respiratoire, hypotension artérielle... La *méthadone* allonge le QT et peut induire des torsades de pointe (ce qui n'est pas le cas de tous les opiacés).

o Le *nalméfène* Selincro® est un antagoniste plein compétitif de ces mêmes récepteurs opiacés mu, indiqué dans la réduction de la con-

sommation d'alcool chez les patients dépendants à l'alcool. Les effets indésirables principaux du *nalméfène* sont à type de nausées, de sensations vertigineuses, d'insomnies ou céphalées.

2-Réflexe latrogène ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie

3-Réflexe de Pharmacovigilance avec l'absolue nécessité de déclarer au CRPV les effets indésirables médicamenteux.

- **Quel est votre diagnostic ?**

Après l'analyse pharmacodynamique, le diagnostic est évident : il s'agit d'un syndrome de sevrage aux opiacés, car il ne faut jamais associer un agoniste et un antagoniste d'un même récepteur.

- **Quelle est votre conduite pratique ?**

En fonction de la pathologie prédominante (dépendance aux opiacés ou à l'alcool), j'arrête, soit la *méthadone*, soit le *nalméfène*. Je peux aussi choisir pour la dépendance alcoolique d'autres médicaments : *acamprosate* Aotal®, *naltrexone*, *disulfirame* Esperal®, en vérifiant les AMM car celles-ci ne sont

pas toutes identiques et superposables. Pour le baclofène, il convient d'attendre les résultats des essais en cours.

J'applique le 3ème réflexe pharmacologique, la déclaration de Pharmacovigilance de cet effet indésirable médicamenteux « grave » (il entraîne une hospitalisation) à mon CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie).

Commentaire important : Cette observation illustre l'intérêt de l'analyse pharmacodynamique pour chaque prescription, ainsi que la nécessité de raisonner en classe pharmacologique et non en classe thérapeutique. Si on raisonne en classe thérapeutique, l'association *méthadone + nalméfène* paraît possible alors que l'analyse en classe pharmacologique montre le caractère illogique et donc dangereux de cette interaction. La pharmacodynamie en avant toutes !

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Monsieur R. 56 ans présente une épilepsie généralisée bien contrôlée depuis de nombreuses années par *valproate de sodium* Depakine®. Il vient vous consulter pour un déséquilibre récent de ses crises et indique que l'observance de son traitement est excellente. Vous n'en doutez pas car vous connaissez son caractère scrupuleux. Il reçoit par ailleurs de la *paroxétine* Deroxat®, récemment rajoutée par un confrère, des timbres de nicotine Nicopatch® pour un sevrage tabagique et du *tramadol + paracétamol* Ixprim® pour une lombalgie chronique. Après avoir appliqué les 3 réflexes pharmacologiques, vous décidez de modifier son ordonnance. Pourquoi et dans quel sens ? **Réponse dans le prochain Bip31.fr**

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

ET SI LES MÉDICAMENTS NE FONCTIONNAIENT PAS COMME ON L'ENSEIGNE ?

Par Jean-Michel Sénard

L'enseignement de la pharmacologie repose sur des bases volontairement simplifiées : une molécule, une cible, un effet et les utilisations en découlant. C'est tellement simple que l'esprit humain adhère volontiers à cette vision cartésienne et en oublie la démarche scientifique critique. Prenons un exemple que tout le monde connaît : les médicaments bêtabloquants. C'est une classe pharmacologique essentielle au sens de l'OMS mais dont les effets restent mystérieux : comment ces vasoconstricteurs sont-ils antihypertenseurs ? Comment ces inotropes négatifs sont des médicaments de l'insuffisance cardiaque ? Les explications classiques, qui ne reposent le plus souvent sur aucune preuve expérimentale, sont certainement au moins en partie, erronées.

En effet, concernant leur cible principale, les récepteurs bêta-adrénergiques, l'existence de multiples organisations membranaires de ces récepteurs a été prouvée : quelques-uns sont des monomères mais une forte proportion de récepteurs s'associent entre eux pour former des oligomères de taille variable. Monomères et oligomères ont des propriétés différentes et aujourd'hui, on ne sait pas si les bêtabloquants ciblent toutes les organisations de récepteurs membranaires mais il semble qu'ils préfèrent les oligomères.

Par ailleurs, les bêtabloquants sont décrits comme des antagonistes, c'est-à-dire selon la définition classique qu'ils sont dépourvus d'effet propre mais suppriment celui de l'agoniste naturel du récepteur en l'occurrence l'adrénaline ou la noradrénaline. Or, si on regarde attentivement leur effets, aucun bêtabloquant ne répond à cette définition : l'immense majorité sont des agonistes inverses et certains des agonistes partiels.

Donc, in fine, les bêtabloquants n'interagissent pas uniquement avec une molécule réceptrice mais aussi avec des édifices macromoléculaires aux propriétés spéciales et ne sont pas seulement des antagonistes. Certains diront que ça ne change rien à leur utilisation en thérapeutique. Certes, mais on peut aussi penser que, d'une part, adapter l'enseignement à l'évolution des connaissances est indispensable et, d'autre part, que la prise en compte de ces données nouvelles peut éclairer les propriétés des bêtabloquants d'un jour nouveau.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LES ANTIBIOTIQUES SONT ENCORE TROP SOUVENT AUTOMATIQUES !

Par Marie-Céline Casaurancq et Agnès Sommet

Parmi les pays européens, la France se situe actuellement au 3ème rang des consommateurs d'antibiotiques à usage systémique. Selon l'ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption), la moyenne européenne est de 21.6 DID (Doses Définies Journalières pour 1000 habitants par jour) en 2014, tandis que la consommation française s'élève à 29.2 DID. En parallèle, nous assistons également à une augmentation des résistances bactériennes.

Afin de déterminer la situation en Midi-Pyrénées, nous avons réalisé une analyse rétrospective des données ambulatoires de l'Assurance Maladie de la région entre 2013-2015 chez les patients de 20 ans et plus. Les premiers résultats montrent que la consommation moyenne d'antibiotiques systémiques au sein de la région Midi-Pyrénées est de 32.8 DID. Elle se situe donc au-dessus

de la consommation nationale. Au cours de ces 3 années, les femmes ont en moyenne consommé plus d'antibiotiques que les hommes (57.5% vs 42.3%). Il en est de même pour les patients entre 20-45 ans (36.3% vs 33.6% pour les patients entre 45-65 ans et 30.1% pour les patients de 65 ans ou plus). Il existe également des variations entre les départements de la région allant de moins de 26 DID dans le Tarn et le Lot à 30.7 DID en Haute Garonne (l'Ariège, le Tarn et Garonne, le Gers et l'Aveyron ont une consommation comprise entre 26 et 28 DID tandis que les Hautes Pyrénées atteignent 28.9 DID). Parmi les classes d'antibiotiques, les pénicillines sont les plus prescrites à 54.7%, suivies par les macrolides à 11% puis les tétracyclines à 9.33%, les quinolones à 7.7% et enfin les céphalosporines à 7%. Entre 2013 et 2015, la consommation hivernale est en moyenne 30% plus élevée que la consommation estivale : pourtant, la proportion d'infections bactériennes est équivalente en été et en hiver.

Notre exposition aux antibiotiques reste encore trop élevée et similaire à celle observée il y a 15 ans (environ 30.6 DID en Midi-Pyrénées en 2003).

POINT SUR LA CONNAISSANCE ET LA PERCEPTION DES PRESCRIPTIONS HORS AMM CHEZ L'ENFANT

Par Geneviève Durrieu

Malgré les mesures prises par les autorités de santé et les différentes sensibilisations effectuées auprès des médecins, le taux de prescription hors AMM chez l'enfant demeure élevé, près de 40% (*Pediatrics*, 2015, 135,49). Une revue de la littérature (*Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80, 1269) s'est intéressée aux études évaluant les connaissances et la perception de la prescription hors AMM chez des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) mais aussi chez des parents et des enfants. La majorité des médecins (jusqu'à 92,8%) possède des connaissances sur l'usage hors AMM des mé-

dicaments chez l'enfant, avec des taux plus élevés chez les pédiatres. Environ 70% des pharmaciens déclarent être sensibilisés au hors AMM. Cette notion est peu connue chez les parents (maximum de 35%). Pour les enfants (âgés de 10 à 16 ans), l'AMM représente une sécurité d'usage du médicament. Dans cette revue, il semble que le médecin prescrive, ou le pharmacien délivre, en dehors de l'AMM par méconnaissance et non de façon avisée. Enfin, les parents et les pharmaciens souhaitent que la prescription hors AMM soit précisée par le prescripteur. Cette position est plus discutée chez les médecins qui craignent une réaction négative des parents. En conclusion, le travail d'information et de formation sur la prescription hors AMM en pédiatrie reste d'actualité!

A PROPOS DE L'INTERACTION AMIODARONE + ANTICOAGULANTS ORAUX

Par Jean-Louis Montastruc

Bip31.fr a souvent évoqué l'interaction amiodarone Cordarone® + AVK avec une majoration du risque hémorragique des dérivés de la coumarine (*warfarine* Coumadine®, *acénocoumarol* Sintrom®) comme de l'*indanedione* (*fluindione* Previscan®). Cette interférence s'explique par le métabolisme des AVK par les isoenzymes CYP 2C9, 1A2 et 2C19 du cytochrome P 450. Or, l'amiodarone agit comme un puissant inhibiteur, non seulement du CYP 3A4, mais aussi du 2C9 et 1A2. Qu'en est-il avec les AOD Anticoagulants Oraux Directs ? Ces médicaments, très (trop) largement vantés et promus, exonèrent-ils de cette interaction fâcheuse dans une association largement utilisée, par exemple dans la fibrillation auriculaire ?

L'interaction existe aussi avec l'inhibiteur de la thrombine,

le *dabigatran* Pradaxa® qui agit comme substrat de la glycoprotéine P, dont l'*amiodarone* est un puissant inhibiteur. L'association majeure donc les concentrations plasmatiques de *dabigatran*, expliquant un risque hémorragique. L'interaction existe également avec les inhibiteurs du facteur Xa. Le *rivaroxaban* Xarelto® est métabolisé par les CYP 3A4 et 2J2 et l'*apixaban* Eliquis® par le 3A4/5. Tous les deux se comportent comme des substrats de la glycoprotéine P. L'*amiodarone* inhibe, on l'a vu plus haut, le CYP 3A4/5 et aussi la glycoprotéine P.

Ainsi, les AVK comme les AOD interagissent avec l'amiodarone. Les mécanismes pharmacocinétiques diffèrent mais le risque hémorragique final reste identique. En raison de la très longue demi-vie de l'*amiodarone* (près de 100 jours), la surveillance de l'INR sous AVK doit être minutieuse sur plusieurs semaines après introduction ou changement de posologie de l'amiodarone. Pour les AOD, il n'existe pas à ce jour de surveillance définitivement validée...

LE(S) PALIER(S) 2 CHEZ L'ENFANT

Par Florence Moulis

Jusqu'en 2013, deux médicaments étaient disponibles pour le traitement des douleurs modérées à sévères de l'enfant : la *codéine* (dès l'âge de 1 an) et le *tramadol* (dès l'âge de 3 ans).

La *codéine* est un pro-médicament, métabolisée au niveau hépatique par le CYP2D6 en morphine. Dans la population générale, il existe un polymorphisme génétique du CYP2D6 qui expose environ 5 % de la population (métaboliseurs ultra-rapides) à des effets indésirables graves en raison d'une activité plus importante de ce cytochrome. En 2012, un signal américain a montré une augmentation du risque d'effets indésirables graves en post-opératoire chez des enfants ayant reçu de la *codéine* (3 dépressions respiratoires et 10 décès entre 1969 et 2012 dont 3 métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 sur 7 testés (*New Engl J Med*, 2013;368,2155). En avril 2013, le PRAC européen (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) puis l'ANSM ont alors restreint l'utilisation de la *codéine* aux enfants de plus de 12 ans et l'ont contre-indiquée quel que soit l'âge de l'enfant en post-opératoire d'une amygdaléctomie ou adénoïdectomie ainsi que pendant l'allaitement.

Le *chlorhydrate de tramadol* Topalgic®, Zaldiar®, Zamudol®... est un antalgique opioïde qui agit à la

fois comme agoniste des récepteurs μ et comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le chlorhydrate de *tramadol* possède une activité pharmacologique propre et est métabolisé par le même cytochrome que la *codéine* (CYP2D6) en un métabolite 2 à 4 fois plus actif : le O-desméthyl-*tramadol* exposant les métaboliseurs ultra-rapides à un risque majoré d'effets indésirables. Le profil d'effets indésirables chez l'enfant est essentiellement neurologique (troubles de la conscience, convulsions), respiratoire (dépressions respiratoires), et gastro-intestinal (nausées et vomissements). Chez l'enfant, un seul cas de dépression respiratoire grave a pour le moment été publié après une prise unique d'une dose de *tramadol* chez un métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6 (*Pediatrics*, 2015, 135, 753).

Par ailleurs, le suivi national du *tramadol* entre 2011 et 2015, réalisé par le CRPV de Toulouse, met en évidence un risque non négligeable d'erreurs médicamenteuses chez l'enfant, en particulier en raison de l'utilisation de la solution buvable en gouttes. L'erreur la plus fréquente signalée est due à l'administration de X gouttes/kg/prise au lieu de X gouttes/prise, soit une dose administrée multipliée par 10 ou 15 selon le poids de l'enfant. Ces erreurs sont à l'origine de surdosages graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Au total, le seul antalgique de palier 2 disponible chez l'enfant de 3 à 12 ans est le *tramadol*. Il faut garder à l'esprit sa métabolisation par le CYP2D6, exposant quelques patients métaboliseurs ultra-rapides à un risque d'effets indésirables graves à doses normales d'utilisation, dès la première prise. Par ailleurs, il faut rester vigilant lors de la prescription et de la délivrance de *tramadol* en forme buvable à bien préciser le nombre de goutte par prise par intervalle de temps afin de limiter tout risque d'erreur.

PHARMACOLOGIE SOCIALE

COMPTE RENDU DES XVIIÈMES RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE, TOULOUSE LE 4 NOVEMBRE 2015
« UN CRIME : LES FAUX MÉDICAMENTS ! »

Par le Professeur Marc Gentilini

L'assistance était nombreuse dans le grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine pour écouter le Professeur Marc Gentilini, membre de l'Académie de Médecine, sur les faux médicaments, alias médicaments falsifiés (ou contre-faisants), définis selon l'OMS « comme des produits qui contiennent les principes actifs authentiques mais un emballage imité, ou d'autres principes actifs, aucun principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante ». Il s'agit le plus souvent, dans les pays en voie de développement, des médicaments utilisés contre des affections potentiellement mortelles (paludisme, tuberculose, VIH/SIDA). Mais, les pays riches ne sont pas à l'abri avec des produits coûteux, hormones, corticoïdes ou antihistaminiques H1.

Le conférencier a insisté sur le fléau pandémique représenté par ces produits de contrefaçon. Les chiffres révèlent des incidences croissantes : 20 à 30% en Afrique sub-saharienne ou Asie du sud-est. L'Union Européenne est également concernée en raison de l'apparition de nombreux courtiers européens. Mais, dans nos pays, le danger concerne surtout l'obtention via internet : près de 50% des médicaments vendus sur le web seraient des faux.

Les dangers de ces produits sont malheureusement bien connus. Le conférencier a rappelé plusieurs exemples d'épidémies d'effets indésirables et de décès liés à ces pratiques illégales.

Face à ce « crime » (selon le mot plusieurs fois répété par le Pr

Gentilini), les moyens de lutte mis en place par l'OMS ou les Etats restent dramatiquement insuffisants. Le conférencier a appelé à la mise en place urgente de mesures coercitives à tous les échelons de la société, tant au niveau national qu'international.

Le lecteur pourra trouver plus d'informations dans deux articles récents : 1) le rapport 2015 de l'Académie Nationale de Médecine www.academie-medecine.fr et 2) *Thérapie 2015* : 70 : 455-64

LE TRAMADOL, NOUVELLE PLAIE D'EGYPTE

Par Jean-Louis Montastruc

C'est le titre d'un article du Figaro Magazine du 26 février 2016. On y lit que ce médicament, copié en Chine et en Inde, vendu sous le manteau en Egypte (0,15€ le comprimé), est devenu la première drogue du pays des pharaons, où elle supprime désormais le cannabis.

Le mécanisme de cet effet fâcheux est vraisemblablement en relation avec l'action agoniste opioïde mu à l'origine de l'effet antalgique de ce médicament Topalgic®, Zaldiar®, Zamudol®... très (trop) largement prescrit.

PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

QUELS RISQUES CARDIOVASCULAIRES AVEC LES ANTIDÉPRESSEURS ?

Par Jean-Louis Montastruc

Depuis la découverte des premiers antidépresseurs (les imipraminiques) il y a 60 ans, on s'interroge sur les effets indésirables cardio-vasculaires de cette classe de psychoanaleptiques. Une étude de cohorte réalisée sur la base de prescription anglaise Qresarch a analysé le risque de complications cardio-vasculaires chez près de 250 000 patients de 20 à 60 ans ayant présenté un état dépressif diagnostiqué entre 2000 et 2011.

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre survenue d'infarctus du myocarde et prise d'antidépresseurs (quelle que soit la classe) durant les 5 ans de suivi. Par contre, ils ont mis en évidence une réduction de 44 % de ce risque durant la première année de suivi avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) par rapport à l'absence d'utilisation d'antidépresseurs.

Aucune association n'a été également mise en évidence entre la prise d'antidépresseurs (quelle que soit la classe) et le risque d'accident ischémique cérébral (transitoire ou définitif). La probabilité de troubles du rythme cardiaque n'est pas non plus majorée durant les 5 ans bien que celle-ci augmente de façon significative (multipliée par 2) avec les imipraminiques durant les 28 premiers jours de traitement. Au contraire, la fluoxétine réduit ce risque (de 26%). Le *citalopram* n'est pas

associé, dans cette étude, même à forte dose, à un excès de risque sur les 5 ans (*BMJ 2016* ; 352 : i350).

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.

SAVOIR DISCUTER LE SYNDROME D'ARRÊT SOUS ANTIDÉPRESSEURS

Par François Montastruc

La démarche de « déprescription » a été plusieurs fois évoquée dans BIP31.fr comme un acte de pharmacologie médicale complexe s'intégrant dans la trajectoire de prescription. BIP31.fr vous a proposé de retenir l'aphorisme « La déprescription c'est dès la prescription ».

La déprescription est parfois à l'origine d'effets indésirables, comme par exemple le syndrome d'arrêt sous antidépresseurs. En effet, arrêter un antidépresseur après une période de « rémission » des symptômes dépressifs, peut s'avérer difficile par l'émergence de symptômes, souvent proches de symptômes dépressifs eux-mêmes. Le syndrome d'arrêt se définit par l'ensemble des signes survenant lors de la réduction de dose ou de l'arrêt d'un médicament antidépresseur. Parmi les manifestations cliniques, on distingue des symptômes somatiques (gastro-intestinaux, syndromes pseudo-grippaux, des troubles de l'équilibre, signes sensoriels) et « psychiques » (anxiété, irritabilité, insomnie, agitation psychomotrice...). Face à ces signes aspécifiques, comment faire la part entre syndrome d'arrêt et son diagnostic différentiel principal la « rechute dépressive » ?

Le diagnostic de cet effet indésirable repose notamment sur l'expertise de pharmacovigilance clinique. D'abord, les aspects

chronologiques : les symptômes sont-ils compatibles avec la pharmacocinétique des antidépresseurs, demi-vie notamment [3ème-4ème jour avec le *citalopram* Seropram®] ? Mais aussi sur les propriétés pharmacodynamiques : les symptômes sont-ils compatibles avec le mécanisme d'action [hyperactivité noradrénergique avec la *venlafaxine* Effexor® ou rebond cholinergique avec la *paroxétine* Deroxat®] ? Il faut bien-sûr intégrer l'histoire des symptômes du patient : les symptômes différent-ils de ceux ressentis avant le début de la prescription (vertiges, syndromes pseudo-grippaux) ou en qualité (notamment sur le sommeil) ?

Au total, cet effet indésirable lors de la déprescription ne doit pas être méconnu. La gestion de cette déprescription, s'appuie sur la pharmacovigilance clinique, pour le diagnostic (est-t-il pharmacologiquement compatible ?) et l'adaptation de la déprescription (quel antidépresseur faut-il privilégier pour mon patient pour réussir cet arrêt ?).

Le service de pharmacovigilance et la consultation « Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance » est là pour vous aider dans les cas difficiles de syndromes d'arrêt sous antidépresseurs ou pour tout autre pathologie d'origine médicamenteuse.

SYNDROME DE PERFUSION AU PROPOFOL

Par Maud Mehring

Le *propofol* s'utilise en anesthésie pour la sédation lors de gestes chirurgicaux chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans. Communément appelé PRIS ("Propofol Infusion Syndrome"), le syndrome de perfusion du *propofol*, l'une des complications majeures de l'administration de cet anesthésique, peut survenir à des posologies supérieures à 4 mg/kg/h sur une durée de perfusion supérieure à 48 heures.

Le *propofol* agit sur l'altération du transport mitochondrial des acides gras par inhibition de la carnitine palmitoyltransférase I entraînant ainsi une accumulation d'acides gras dans la circulation sanguine. Le *propofol* inhibe aussi la cytochrome C oxydase, une enzyme présente dans le complexe respiratoire de la chaîne mitochondriale, conduisant à la diminution de production d'ATP puis à une hypoxie tissulaire. La symptomatologie du PRIS se caractérise par l'atteinte de trois organes : le cœur avec des bradycardies et

des arythmies cardiaques, le foie avec une infiltration graisseuse hépatique secondaire à l'apport excessif de lipides puis le rein avec une insuffisance rénale. Le PRIS peut conduire au décès secondaire à une défaillance multiviscérale (*Ann Fr Anesth Réan 2010,29,307*).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), 9 cas de syndrome de perfusion au *propofol* ont été notifiés. Après l'analyse de ces déclarations, la posologie de *propofol* était supérieure à 4 mg/kg/h chez 2 patients, dont l'un était un enfant de 9 ans, le jeune âge constituant un facteur de risque. La durée de perfusion était supérieure à 48 heures dans 5 cas. Enfin, 2 patients sont décédés suite au syndrome de perfusion au *propofol*. En anesthésie, le PRIS est fréquemment observé suite à l'administration de *propofol*, mais il est rarement mortel. L'analyse des déclarations de PRIS dans la BNPV montre que cet effet indésirable reste largement sous-notifié aux CRPV.

QT LONG ET INHIBITEURS DE TYROSINE-KINASE (ITK)

Par Emmanuelle Bondon-Guitton

Le risque d'allongement du QT a été revu pour chaque ITK (*Drug Saf 2015,38,693*). Parmi les 16 ITK mis sur le marché en oncologie entre 2001 et 2012, il existe un risque d'allongement du QT avec *crizotinib* Xalkori®, *géfítinib* Iressa®, *lapatinib* Tyverb®, *nilotinib* Tassigna®, *sorafénib* Nexavar®, *sunitinib* Sutent®, *vandétanib* Caprelsa® et *vémurafénib* Zelboraf®.

Pour le *dasatinib* Sprycel®, seules les données issues de la base américaine de pharmacovigilance ont montré une association statistiquement significative entre exposition au dasatinib et notification de QT long. Il n'y avait pas d'augmentation du QT chez l'animal. Au cours des essais cliniques chez l'homme, les variations moyennes de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale étaient de 4 à 6 msec et la valeur maximale de la limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % des variations moyennes était < 7 msec, le seuil étant

10 msec pour qu'une association soit mise en évidence.

Pour l'*imatinib* Glivec®, les données sont actuellement insuffisantes pour conclure à un risque d'allongement du QT.

Parmi les 8 ITK les plus récents, mis sur le marché en oncologie entre 2012 et 2015, il existe un allongement faible à modéré de l'intervalle QT avec le *cabozantinib* Cometriq® et le *céritinib* Zykadia®.

Le mécanisme impliquerait le noyau phényl fluoré qui jouerait un rôle dans l'allongement du QT. Cependant, le *céritinib* Zykadia® ne possède pas ce noyau alors qu'il est à risque. A l'inverse, d'autres ITK possèdent ce noyau mais ne sont pas suspects à ce jour (*afatinib*, *dabratinib*, *ponatinib*, *régorafénib*, *tramétinib*).

En conclusion, parmi les 24 ITK disponibles en oncologie en 2015, 10 sont associés à un risque accru d'allongement du QT et plus particulièrement les ITK mis sur le marché avant 2012.

AINS, TRAUMATISMES ET INFECTIONS

Par Amandine Roussière

Les AINS sont très utilisés au décours des interventions chirurgicales. Dans ce contexte qu'en est-il de leurs effets indésirables ?

Une étude de cohorte aux Etats-Unis d'Amérique a montré une association entre la prise d'AINS dans les 24 heures suivant une chirurgie digestive et un défaut de cicatrisation d'anastomose digestive (RR = 1,24 (IC95=1,01-1,56)) pour le risque de fuite anastomotique ([JAMA Surg 2015,150,223](#)).

De même, les AINS sont fréquemment utilisés afin de soulager des douleurs traumatiques. Cependant, il existe un risque après une fracture de non consolidation ou de défaut de consolidation osseuse avec ces médicaments comme l'a démontré une étude de cohorte, sur plus de 10 000 patients d'un âge moyen de 78 ans et présentant une fracture de la diaphyse humérale ([Arthritis Rheum 2005,53,364](#)). Cet effet indésirable s'explique par le mécanisme d'action des AINS. Le phénomène de consolidation des fractures passe

par une réaction inflammatoire et un remodelage osseux. L'inhibition des prostaglandines par les AINS freine donc le bon déroulement de ces procédés physiologiques. ([Injury 2011,42,551](#); [J Oral Sci 2008,50,247](#); [ScientificWorldJournal 2012,doi,10.1100/2012/606404](#)).

Enfin, des complications infectieuses graves, avec mise en jeu du pronostic vital et séquelles ont été aussi recensées dans les CRPV et imputées aux AINS à type de fasciites cervicales, médiastinites, phlegmons amygdaliens et cellulites cervicales. Cette situation est également expliquée par la pharmacodynamie : l'effet anti inflammatoire masque les symptômes d'une infection, retardant sa prise en charge et diminue l'efficacité des polynucléaires neutrophiles. La large disponibilité de cette famille pharmacologique en libre-service incite donc à la plus grande prudence lors de leur dispensation en officine. ([Fundam Clin Pharmacol 2014,28 \(suppl. 1\):66](#); [Fundam Clin Pharmacol 2014,28 \(suppl. 1\):103](#); [Echos de Pharmacovigilance 2013,5,4](#); [Fundam Clin Pharmacol 2006,20,152](#)).

INTERACTION WARFARINE-SULFAMIDES ET HYPOGLYCÉMIES GRAVES

Par Haleh Bagheri

Une étude rétrospective sur la base de données de Medicare (Assurance Maladie) a permis de confirmer une interaction déjà évoquée dans la littérature avec mise en évidence d'une association significative entre la prise concomitante de warfarine plus certains sulfamides hypoglycémisants et la survenue d'une hypoglycémie grave nécessitant une hospitalisation ou une admission aux urgences ([BMJ, 2015 ;351 :h6223](#)) avec un Odds Ratio ajusté à 1,22 IC 95% [1,05-1,42]. Le risque d'admission pour fracture et perte de conscience était respectivement 1,47 [1,41-1,54] et 1,22 [1,16-1,29]. L'étude a inclus les assurés sociaux de plus de 65 ans, soit 465 918 sujets diabétiques ayant une prescription de *glipizide* Glibenèse® ou *glimepiride* Amarel® entre 2006 et 2011. Environ 15% des sujets avaient aussi une prescription de *warfarine* Coumadine®. Le

risque d'hypoglycémie grave s'est avéré plus important lors d'association de *warfarine*, le risque étant plus important pour la tranche d'âge 65-74 ans (par rapport aux sujets >75 ans) et chez les patients chez qui il y avait une instauration récente de la *warfarine*. L'association n'était pas significative avec d'autres médicaments utilisés dans le diabète comme la *metformine* Glucophage® ou l'insuline.

Le mécanisme reste encore peu clair avec 2 hypothèses : d'une part, une défixation protéique des 2 sulfamides par la *warfarine* avec une augmentation de la fraction libre entraînant une hypoglycémie ; d'autre part, une compétition pour le CYP2C9 qui est l'enzyme de métabolisme de la *warfarine*, du *glipizide* et du *glimepiride*.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS : DES MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LA DÉMENCE ?

Par Jean-Michel Sénard

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie des prescriptions courantes, en particulier chez les sujets âgés, pour le traitement ou la prévention d'évènements gastroduodénaux. Plusieurs études ont suggéré que les IPP pouvaient favoriser la survenue d'un déclin cognitif par le biais d'une carence en vitamine B12 ou l'inhibition d'enzymes responsables de la dégradation cérébrale de la protéine bêta-amyloïde.

Un article récent ([JAMA Neurol.2015 doi:10.1001](#)) apporte des éléments nouveaux aboutissant aux mêmes conclusions. Les auteurs ont analysé les données collectées prospectivement entre 2004 et 2011, dans une cohorte allemande (*Allgemeine Ortskrankenkassen*, AOK) de 73 679 sujets âgés de plus de 75 ans, à la recherche de cas de démence incidente et étudié l'exposition ou non de ces sujets à un IPP (*omeprazole*, *lanzoprazole*, *esomeprazole* ou *rabéprazole*). Les résultats, après élimination d'un certain nombre de facteurs de confusion, indiquent un risque significativement accru de démence chez les sujets recevant un IPP (1,44 [IC95% : 1,36-1,52], p < 0,001).

Bien que les mécanismes liant l'usage des IPP et le risque de démence restent encore hypothétiques, ces données doivent conduire à la prudence et à la réflexion avant la prescription de ces médicaments trop banalisés !

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.

ADDICTOVIGILANCE

DÉTOURNEMENT D'USAGE DES ANTIHISTAMINIQUES H1 PAR LES ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES

Par Camille Ponté et Anne Roussin

C'est la couleur violette du sirop antitussif commercialisé aux Etats-Unis (mais récemment retiré du marché) associant la *prométhazine* avec la *codéine* qui a donné le nom de « Purple Drank » aux boissons combinant prométhazine Phenergan®, *codéine* et soda. En France, l'association *prométhazine/codéine* n'est pas commercialisée et les médicaments à base de *prométhazine* et de *codéine* sont combinés par les jeunes consommateurs et parfois associés à l'alcool. Les formes galéniques des médicaments utilisés sont des sirops, solutions buvables ou comprimés. La consommation de « Purple Drank » est responsable d'hospitalisations d'adolescents, admis pour troubles de la vigilance, propos incohérents ou crises convulsives. La *prométhazine* est un antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine. Elle est indiquée dans les manifestations allergiques ainsi que dans l'insomnie occasionnelle et transitoire. A forte dose, son activité

antimuscarinique (atropinique) est responsable de délires et hallucinations. De plus, des effets paradoxaux à type d'hyperexcitabilité ont été observés chez l'enfant. Chez l'animal, des effets psychostimulants ainsi qu'une augmentation de la transmission dopaminergique dans le circuit de la récompense ont été mis en évidence avec plusieurs antihistaminiques H1 qui, comme la prométhazine, traversent la barrière hémato-encéphalique (*J Neurochem 2008,106,147*).

En plus de la prométhazine, d'autres antihistaminiques H1 font l'objet de détournement d'usage par des adolescents. Ainsi, la *diphénhydramine* Nautamine®, Benadryl® et la *diméthhydrinate* Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm® ne sont dorénavant plus en accès libre en pharmacie d'officine.

MÉDICAMENTS & REPRODUCTION

LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS INFLUENCE-T-ELLE LES FEMMES DANS LEUR DÉCISION D'INTERROMPRE VOLONTAIREMENT LEUR GROSSESSE ?

Par Christine Damase-Michel et Hyacinthe Masuy

Une enquête réalisée dans notre région avait montré que les professionnels de santé avaient tendance à surestimer le risque tératogène des médicaments, risquant ainsi de délivrer une information inquiétante aux patientes enceintes en ayant consommé (*Pharm Pract 2008;6:15*). De plus, les effets potentiellement malformatifs des médicaments sont quelquefois présentés de façon alarmiste dans les médias. Nous avons tenté d'évaluer si la crainte des effets nocifs des médicaments pour l'embryon pesait dans la décision de demande d'interruption volontaire de grossesse (IVG) des patientes.

Cent treize femmes venues en con-

sultation pour interrompre leur grossesse ont accepté de répondre à un questionnaire. Près de 60% de ces femmes, âgées de 17 à 42 ans, ont pris au moins un médicament dans les 3 derniers mois. Il s'agit majoritairement d'analgésiques, d'anti-inflammatoires et de psychotropes. La moitié d'entre-elles n'avaient pas de contraception. En moyenne, les femmes ayant pris des médicaments ont évalué le risque de survenue d'effet indésirable pour leur embryon à 33%, les médicaments jugés les plus risqués étant les médicaments de dermatologie (dont l'*isotrétinoïne*), les anticoagulants, les contraceptifs et les psychotropes. Leur source d'information principale sur ce sujet reste le professionnel de santé, ce qui souligne la nécessité que celui-ci donne une information de qualité. Un grand nombre de femmes préfère néanmoins faire appel aux conseils de proches, consulter internet ou la presse. L'enquête révèle que la consommation d'environ 1/5 des médicaments cités aurait été prise en considération dans la décision d'interrompre la grossesse. Les médicam-

ents concernés sont en particulier les corticoïdes, les benzodiazépines, certains anti-infectieux, le *tramadol*,... (médicaments pour lesquels la prise pendant la grossesse ne devrait pas en justifier l'interruption).

Il est donc bien entendu indispensable d'identifier les médicaments « à risque » pendant la grossesse et d'en informer les patientes. Attention, cependant, aux informations lapidaires et alarmistes (trop souvent retrouvées dans les médias en quête de phrases « choc »), qui pourraient conduire certaines femmes à interrompre une grossesse pourtant désirée.

PAS DE THIOCOLCHICOSIDE CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU EN ÂGE DE PROCRÉER SANS CONTRACEPTION EFFICACE

Par Isabelle Lacroix

Depuis le retrait du marché du tétrazepam en 2013, les questions de professionnels de santé au Centre de Pharmacovigilance de Toulouse, sur les risques du thiocholchicoside suite à des expositions de patientes en début de grossesse, ont augmenté. Le *thiocholchicoside* (Coltramyl® et génériques) est, comme la *colchicine*, un glucoside naturel du colchique. Il est indiqué dans les contractures musculaires douloureuses en rhumatologie avec un SMR (service Médical Rendu) jugé "faible" par la Haute Autorité de santé. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte en raison d'un métabolite actif aneugénique et d'un effet tératogène chez l'animal. Les substances aneugéniques sont considérées comme à risque potentiel de tératogénicité et d'effets délétères sur la fertilité masculine. A ce jour, aucune étude

épidémiologique n'a été publiée sur les risques potentiels de ce médicament pendant la grossesse. L'Agence Européenne du médicament rapporte 7 notifications spontanées de fausses couches spontanées et 9 malformations : malformations multiples, hypoplasie pulmonaire, fente palatine, spina bifida, persistance du canal artériel, syndrome de Poland, 3 malformations non précisées.

Compte tenu des données pharmacologiques (génotoxicité), des données précliniques (tératogénicité chez l'animal) et de l'absence de bénéfice démontré de ce médicament, le *thiocholchicoside* ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte mais également chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

NB : Le *thiocholchicoside* est dans la liste des médicaments à éviter de BIP31 (<http://www.bip31.fr/bips.php>)

SUR D'AUTRES BONNES TABLES

DIABÈTE DE TYPE 2 : BEAUCOUP D'INCONNUES AVEC L'EMPAGLIFLOZINE

La Revue Prescrire

L'arrivée sur le marché d'une nouvelle glifozine, l'empaglifozine, un hypoglycémiant inhibiteur du transporteur rénal du glucose SGLT2 et donc abaissant la glycémie par son action glucosurique, est largement saluée. Qu'en est-il vraiment pour un médicament pour lequel la commission de la transparence de la HAS a donné un ASMR de 5, c'est-à-dire « absence d'amélioration du service médical rendu » en bithérapie ? BIP31.fr reproduit ici un résumé de l'analyse, comme toujours pertinente et fondée, du dossier de ce médicament aux propriétés latérales diurétiques.

« L'empaglifozine (Jardiance®) est une glifozine, comme la dapaglifozine (Forxiga®) ou la canaglifozine (Invokana®), deux médicaments dont la balance bénéfices-risques dans le diabète de type 2 n'est pas favorable.

Un essai comparant l'empaglifozine versus placebo en association avec d'autres hypoglycémiant, chez plus de 7 000 patients diabétiques de type 2 ayant au moins un antécédent cardiovasculaire, a montré une mortalité moindre avec l'empaglifozine, surtout par diminution de la mortalité d'origine cardiovasculaire, notamment en lien avec une insuffisance cardiaque.

Ces résultats ne semblent liés ni à l'effet hypoglycémiant de l'empaglifozine, modeste, ni à un effet préventif sur les complications cardiovasculaires ischémiques du diabète. Une hypothèse est la réduction des insuffisances cardiaques mortelles chez des patients à risque élevé d'insuffisance cardiaque. Elle est cohérente avec l'effet diurétique de l'empaglifozine, l'apparition en seulement quelques mois d'un effet favorable sur la mortalité dans l'essai, et une moindre exposition à certains médicaments cardiovasculaires.

L'empaglifozine expose à des effets indésirables notamment hépatiques, en plus de ceux communs aux glifozines (troubles hydroélectrolytiques, insuffisances rénales, infections urogénitales, etc.) et à des interactions médicamenteuses.

En somme, début 2016, malgré des résultats sur la mortalité, inhabituels pour un hypoglycémiant, il n'est pas justifié d'exposer les patients diabétiques de type 2 aux effets indésirables et aux interactions de l'empaglifozine, sans une analyse plus approfondie des facteurs ayant contribué à ces résultats. Dans l'attente de données et d'analyses complémentaires, mieux vaut limiter son utilisation au cadre d'une recherche clinique » ([Rev Prescrire 2016, 36, 168](#)).

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

A retrouver aussi sur www.bip31.fr et sur www.ansm.sante.fr

• **Midodrine** Gutron®: modifications de l'indication limitée aux maladies neurologiques dégénératives avec dysautonomie avérée.

• **Codéine**: nouvelles restrictions d'utilisation dans le traitement de la toux:

- o Contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans.
- o Mise en garde pour les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire atérée.
- o Contre-indication pendant l'allaitement.
- o Contre-indication chez les patients connus comme métaboliseurs ultrarapides du substrat du cytochrome CYP2D6.

• **Nicorandil** Adancor®, **Ikorel**®: ne pas utiliser en traitement de première intention pour l'angor en raison du risque d'ulcérations muqueuses, cutanées ou digestives. Arrêter le médicament en cas d'apparition d'ulcérations.

• **Natalizumab** Tysabri®: mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP.

• Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques H1 chez les adolescents et les jeunes adultes.

• **Aripiprazole** Abilify®: rappel des indications et des précautions d'emploi liées au risque de suicide.

• **Rispéridone** Risperidal®: Rappel des indications approuvées et des conditions d'utilisation en pédiatrie.

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.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

LES MÉDICAMENTS DE BIP31.FR À ÉVITER. LE GUIDE DU MÉDECIN « DÉ-PRESCRIPTEUR »

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.

Sur: <http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>

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 **Blinatumomab Blincyto®** 38,5 µg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphia négatif en rechute ou réfractaire ».

o **Delamanide Delyba®** 50 mg, comprimé pelliculé, « en association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBMR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques ».

o **Nivolumab Opdivo®** 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ».

o **Tramétinib Mekinist®** 0,5 mg et 2 mg, comprimé pelliculé, « en association avec le dabrafenib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, et dans les traitements des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le tramétinib n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF ».

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

o **Evolocumab Repatha®** 140 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, dans : « Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte, chez l'adulte

présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ; ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées ».

- Hypercholestérolémie familiale homozygote, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de l'évolocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

o **Lenvatinib Lenvima®** 4 mg et 10 mg, gélules, « le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif. »

o **Raltégravir Isentress®** 100 mg, granulés pour suspension buvable, « en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, les adolescents, les enfants, les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et ayant un poids compris entre 3 et < 20 kg. »

o **Ruxolitinib Jakavi®** 5 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé, dans le « traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. »

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

o **Oritavancine Orbactiv®** 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes.

o **Propionate de fluticasone/xinafoate de salmétérol Airflusal For-spiro®** 500 µg/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose, dans les indications :

- « Asthme, en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ; ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

- « Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), en traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. »

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

NOUVEAUTÉ

NOUVEAU: PAGE FACEBOOK DU SERVICE



Suivez l'activité du Service de Pharmacologie Médicale et l'actualité sur le Médicament en suivant la page Facebook du Service Pharmacologie Médicale Toulouse



Page Facebook:

[Service Pharmacologie Médicale Toulouse](#)

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