



# BIP31.FR

## BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

Juin 2016 | BIP31.fr 2016, 23, (2), 14-30



SERVICE DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE ET CLINIQUE  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
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](mailto: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](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

## SOMMAIRE

### CONTENU DU NUMERO 2 2016 DE BIP.FR

Editorial	15
L'ordonnance de BIP31.fr	16
Pharmacologie Fondamentale	17
Pharmacologie Clinique	17
Pharmacologie Sociale	19
PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	20
Addictovigilance	24
Médicaments et Reproduction	25
Sur d'autres bonnes tables	26
Bon Usage du Médicament	27
Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	27
ASMR des Nouveaux Médicaments	27
Consultation " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance "	28
Page Facebook du service/Déclarez ou interrogez le CRPV	
Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	28
Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	29

## RENDEZ-VOUS

### XVIIIES RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

ORGANISEES PAR :

-Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMIP)  
-Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse  
-Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, la Revue Prescrire,  
du Pôle Santé Publique et Médecine Sociale du CHU et de l'UMR INSERM 1027

**Autour du Professeur Bruno FALISSARD**  
Professeur de Biostatistiques à la Faculté de Médecine Paris-Sud  
Membre de L'Académie de Médecine



Grand Amphithéâtre  
de la Faculté de Médecine  
37, allées Jules-Guesde  
31000 Toulouse

**MERCREDI 9 NOVEMBRE 2016**  
**à 19 heures**

18 ièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale: cette année, nous accueillerons le Professeur Bruno FALISSARD, Professeur de Biostatistiques à la Faculté de Médecine Paris-Sud, Membre de L'Académie de Médecine, qui abordera «Comment penser l'avenir de l'évaluation du Médicament?».

Rendez-vous le **mercredi 9 novembre 2016** à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde (Toulouse).

# EDITORIAL

## COMMENT EXPRIMER LES RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES ? PLAIDOYER POUR LE NNT ET LE NNH

Jean-Louis Montastruc

Les manières de présenter les résultats des études cliniques, quel que soit le type d'interventions sont multiples.

On peut tout d'abord donner les *valeurs vraies*, brutes dans les deux groupes étudiés et présenter la probabilité de différences calculée par un test statistique approprié et exprimée à travers la valeur p. On peut agir de même en exprimant les résultats en pourcentages.

Actuellement, cependant, le moyen le plus fréquemment utilisé correspond au *Rapport de Cotes* (RC, en anglais *Odds Ratio* OR). Une cote se définit comme la probabilité pour qu'un événement survienne divisé par la probabilité que cet événement ne survienne pas. Dans une étude cas-témoins, on calcule le RC d'exposition aux facteurs étudiés chez les cas et chez les témoins. En pharmacoépidémiologie, le RC quantifie la force de l'association entre l'exposition médicamenteuse et la survenue d'un événement donné (événement souhaité dans un essai clinique ou indésirable dans une étude de pharmacovigilance). Le RC est une estimation de la valeur réelle de l'association événement-exposition et se présente donc avec son intervalle de confiance à 95 %. Si le RC est égal à 1, on doit conclure qu'on n'a pas pu mettre en évidence, dans le travail, d'association entre l'événement étudié et l'exposition. Si le RC est supérieur à 1, l'association est positive. S'il est inférieur à 1, l'association est négative.

Lorsque l'événement est rare, c'est-à-dire lorsque l'incidence est inférieure à 1/10 ou 1/100, le RC est une bonne estimation du *Risque Relatif* (RR). Le RR correspond au risque mesuré dans la population exposée (appelé *Risque Absolu*, RA) divisé par le risque mesuré dans la population non exposée ou population de référence (appelé risque de référence ou risque de base). Le RR mesure donc la force de l'association entre l'exposition à un facteur de risque (un médicament par exemple en pharmacologie) et la survenue d'un événement (un effet favorable ou indésirable pour les médicaments). Une valeur égale à 1 indique une absence d'association. Lorsque celle-ci est supérieure à 1, on conclut à une augmentation du risque lié à l'exposition (par exemple médicaments) alors qu'une valeur inférieure à 1 montre un effet protecteur de l'exposition.

Il s'avère cependant difficile, il faut le reconnaître, de se représenter la vraie valeur du risque, pour la pratique quotidienne, à partir des seuls RC ou RR. C'est pourquoi, existe un autre mode de présentation des résultats, le nombre de patients à traiter (en anglais *Number Needed to Treat*, NNT). Le NNT calcule donc le nombre de patients à traiter pour obtenir l'effet favorable lié à un médicament. S'il s'agit d'effet indésirable, on parle de NNH (*Number Needed to Harm*), c'est-à-dire du nombre de sujets à traiter pour déterminer un cas d'effet indésirable. Le NTT (ou le NNH) se calcule

à partir du RA, ou plus précisément de la Réduction du Risque Absolu (RRA) : le NNT est l'inverse du RA. Par exemple, si la mortalité sous placebo est de 4 % et celle sous le médicament à l'étude de 2 %, la RRA est de 0,02 et le NNT (son inverse) de 50 : il faut donc traiter 50 malades avec ce nouveau médicament pour en sauver 1.

Ce mode d'expression est, à notre avis, insuffisamment développé dans les publications. Il est possible de trouver une présentation des NTT et des NNH des grandes interventions médicamenteuses ou non sur le site [thennt.com](http://thennt.com), qui en conséquence classe (en fonction des données de la littérature) les interventions thérapeutiques (dont les médicaments) en quatre groupes :

- feu vert lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques,
- feu orange lorsque les bénéfices ne sont pas clairement démontrés,
- feu rouge en l'absence de bénéfice
- et triangle noir lorsque les risques dépassent les bénéfices.

Par exemple, le feu est vert pour les statines en prévention secondaire cardio-vasculaire : il faut traiter, pendant 5 ans, 83 patients pour sauver 1 vie (NNT = 83), 39 sujets pour prévenir 1 infarctus non mortel (NNT = 39) ou encore 125 malades pour prévenir un accident vasculaire cérébral (NNT = 125). Pour les NNH, les valeurs sont de 100 pour l'apparition d'un diabète et de 10 pour les effets indésirables musculaires. En prévention primaire par contre, le feu passe au rouge puisque les valeurs de NNT deviennent respectivement infinies, avec des valeurs inchangées de 104 et 154 pour le NNH. Il faut insister sur le fait que ces chiffres concernent des patients traités continuellement pendant 5 ans ce qui n'est absolument pas le cas dans la vie réelle puisque schématiquement, dans notre pays, la durée moyenne d'un traitement par statine est de quelques mois seulement !

On pourrait multiplier les exemples issus de ce site : par exemple, feu orange pour les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) en cas de saignement ou d'ulcère avec un NTT infini pour le risque de décès, la réduction des transfusions sanguines, la diminution de la durée d'hospitalisation, la prévention d'une intervention chirurgicale ou encore une endoscopie supplémentaire. Par contre, le NNT est de 15 pour le risque de nouveaux saignements alors que le NNH est infini pour le risque de décès ou d'effets indésirables médicamenteux.

Nous pensons que, pour la pratique quotidienne, pour la décision thérapeutique ou diagnostique, pour un choix raisonné et équilibré du prescripteur et finalement pour une " juste prescription", la présentation des résultats des essais cliniques comme des études de pharmacoépidémiologie doit désormais se faire en NNT et NNH.

# L'ORDONNANCE DE BIP31.FR

## EN DCI COMME IL SE DOIT !

Jean-Louis Montastruc

### 1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro 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*, récemment rajoutée par un confrère, des timbres de *nicotine* pour un sevrage tabagique et du *tramadol + paracétamol* pour une lombalgie chronique. Après avoir appliqué les 3 réflexes pharmacologiques, vous décidez de modifier son ordonnance. Pourquoi et dans quel sens ?

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

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

o le *valproate de sodium* (alias *acide valproïque*) Depakine® est un antiépileptique de premier choix dans les épilepsies généralisées. Il n'est pas inducteur enzymatique, ce qui est un avantage important par rapport à beaucoup de ses congénères. Ses effets indésirables (EI) sont surtout des nausées, des somnolences voire plus rarement des thrombopénies ou une hyperamoniémie. Ses effets sur le développement de l'enfant ont été récemment rappelés dans BIP31.fr

o La *paroxétine* Deroxat® est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisé comme antidépresseur. Il inhibe le CYP 2D6. Ses EI (ceux de tous les IRS) sont nombreux : nausées, vomissements, anxiété au début du traitement, troubles sexuels, hyponatrémie, hypoglycémie, convulsions, allongement du QT, saignements... Sa demi-vie est courte ce qui explique le risque élevé de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

o La *nicotine* Nicopatch® est un agoniste plein des récepteurs cholinergiques nicotiques périphériques et centraux, métabolisée par le CYP 2A6. Ses EI sont dominés par des sensations vertigineuses, anxiétés, palpitations, élévations de la pression sanguine artérielle, convulsions ou encore réactions cutanées lors de l'utilisation de timbres.

o Le *tramadol* agit à la fois comme un agoniste des récepteurs opiacés de type mu et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (sans propriété antidépressive). C'est un antalgique de palier 2 de second choix (après la codéine), pro médicament métabolisé en produit actif par le CYP 2D6 dont BIP 31.fr parle souvent. Il est commercialisé sous le nom d'Ixprim® avec le *paracétamol*.

• *2-Réflexe Iatrogène, 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 ?

o L'analyse pharmacodynamique et l'application du réflexe iatrogène suggèrent qu'il s'agit d'un *EI médicamenteux* avec un déséquilibre d'une épilepsie bien équilibrée par l'association au valproate de sodium de 3 médicaments pro convulsivants : *paroxétine* (les antidépresseurs abaissent le seuil convulsif), *nicotine*, *tramadol*.

o Un *autre effet indésirable* peut être craint chez ce malade : syndrome sérotoninergique par association (dangereuse et donc déconseillée) de 2 médicaments sérotoninomimétiques : *paroxétine* et *tramadol*.

### • Quelle est votre conduite pratique ?

o Eviter chez l'épileptique bien équilibré tout médicament *abaissant le seuil convulsif*: il s'agit, en plus des 3 cités ici, essentiellement des neuroleptiques [tous, quelle que soit leur génération ou leur (pseudo) caractère « atypique » ou non], de tous les antidépresseurs (IRS, imipraminiques ou autres), des antiH1, des autres opioïdes, des sympathomimétiques (vasoconstricteurs nasaux ou *méthylphenidate*) ou encore d'autres antiépileptiques qui, dans certaines circonstances et chez certains patients, peuvent paradoxalement déterminer des crises.

o « *Déprescrire* » les médicaments non indispensables ici: tramadol (en privilégiant le paracétamol seul à dose efficace), la paroxétine (en évitant le sevrage brutal) et la nicotine. Il sera difficile de proposer une désintoxication tabagique médicamenteuse à ce patient car tous les autres médicaments indiqués dans ce cas (bupropion, varénicline) abaissent aussi le seuil convulsif.

o 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).

## 2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Monsieur G. 56 ans, diabétique de type 2, est traité par *glipizide* associé à de la *warfarine* pour une FA. Il est hospitalisé à la suite de malaises à répétition. Que faites-vous ? Quel est votre diagnostic ? Quelle est votre conduite pratique ?

**Réponse dans le prochain Bip31.fr**

# PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

## ET SI LA L-DOPA N'ÉTAIT PAS QU'UN PRÉCURSEUR DE LA DOPAMINE ?

Jean-Michel Senard

La L-Dopa s'utilise depuis les années 1960 dans la maladie de Parkinson qui se caractérise par une mort des cellules dopaminergiques de la voie nigrostriée. Cet acide aminé naturel fait partie de la voie de biosynthèse de la dopamine dont il est le précurseur immédiat. Jusqu'à présent, tous les effets de la L-Dopa étaient attribués à sa biotransformation en dopamine. Cependant, des données scientifiques récentes suggèrent qu'il en va sans doute autrement.

En effet, plusieurs travaux convergents indiquent que la L-Dopa est l'agoniste de référence d'un récepteur couplé aux protéines G jusque-là considéré comme orphelin (récepteur dont la fonction et les ligands endogènes sont inconnus), le récepteur GPR143 qui possède une pharmacologie originale, différente de celle des récepteurs dopaminergiques. D'ailleurs, la dopamine n'a qu'une affinité marginale pour GPR143 (*PLoS Biol.* 2008, 6, e236). Ce récepteur,

aussi connu sous le nom de produit du gène de l'albinisme oculaire (OA1), est particulièrement exprimé au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien et de nombreuses mutations responsables d'albinisme oculaire lié à l'X. On le trouve également dans de nombreuses régions cérébrales dont celles impliquées dans la motricité extrapyramidale ou le contrôle végétatif de l'homéostasie cardiovasculaire (*Neurosci Res.* 2014, 88, 49).

Il ressort 1/ que la L-Dopa n'est pas que le précurseur de la dopamine mais aussi un neurotransmetteur à part entière et 2/ que GPR143 pourrait donc devenir une cible pharmacologique pour de nouveaux médicaments destinés à diverses maladies ophtalmologiques, neurologiques ou cardiovasculaires. Bien que les données expérimentales manquent encore, des données épidémiologiques récentes suggèrent que l'exposition à la L-Dopa diminue le risque de DMLA (*Am J Med* 2016, 3, 292).

# PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## STATINES POUR TOUS ? UN EXERCICE DE LCA (LECTURE CRITIQUE D'ARTICLES)

Jean-Louis Montastruc

Voici un sujet ancien, déjà évoqué avec la « polypill » ou les statines « dès le biberon » (sic). L'essai HOPE-3 a évalué les effets de la baisse du cholestérol et de la pression sanguine artérielle chez les sujets sans antécédent cardiovasculaire (*NEJM* 2016, 374, 2021).

**Méthodes :** Essai clinique multicentrique (21 pays) prospectif en double insu avec allocation aléatoire et plan factoriel 2 X 2, suivant durant 5,6 ans en moyenne 12 705 sujets à risque intermédiaire sans maladie cardiovasculaire traités par *rosuvastatine*\* Crestor® 10 mg/j ou placebo et *candesartan* Kensen® ou Atacand® 16 mg/j plus *hydrochlorothiazide* Esidrex® 12,5 mg/j ou placebo. Les critères de jugement ont été composites et doubles : le premier alliait morts cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux non mortels et le second incluait en plus les insuffisances cardiaques, les arrêts cardiaques ou les revascularisations coronaires. Un giga essai !

**Quels sont les résultats ?** Les taux de LDL et de pression sanguine artérielle sont plus bas sous trithérapie. Le premier critère principal est survenu chez 3,6% sous trithérapie versus 5,0% sous placebo, soit un hazard ratio (HR) = 0,71 (0,56-0,90) et le second chez 4,3% versus 5,9%, soit un HR = 0,72 (0,57-0,89). Ces effets s'associent à un excès de « faiblesses musculaires » (+0,9%) et de sensations vertigineuses (+2,2%).

**Conclusion des auteurs :** Cet essai (financé par l'institut canadien de recherches en santé et AstraZenca) montre un risque cardiovasculaire plus faible chez les sujets à risque intermédiaire sans antécédent cardiovasculaire.

### Comment lire et interpréter cet article ?

**Population :** hommes de 55 ans ou plus ou femmes de 65 ans ou plus sans antécédent cardiovasculaire mais avec un facteur de risque supplémentaire en plus de l'âge sans niveau lipidique ou tensionnel pré spécifié à l'entrée : finalement, une population ciblée et présélectionnée en raison d'autant plus d'une run-in phase de 4 semaines sous trithérapie au cours de laquelle on a exclu les pa-

tients non compliant (non adhérents) ou présentant un taux inacceptable d'événements indésirables (lesquels ? on ne sait pas !).

**Critères de jugement :** contrairement à toutes les règles habituelles, ils étaient au nombre de 2 !? De plus, comme maintes fois indiquée, la notion de critère composite s'avère trop éloignée de la réalité clinique pour pouvoir être retenue par le médecin soucieux de ses patients.

**Compliance (adhérence) au traitement :** 83,6% à 2 ans et 74,6% à 5 ans soit 1/4 des patients (au moins) n'ayant pas suivi les médicaments recommandés ! A confronter à la faible taille du bénéfice.

**Résultats :** différence absolue de 1,4% ce qui donne un NNT (*Number Needed to Treat*) de 72 pour le premier critère principal, 1,6% et 63 pour le second, ce qui signifie qu'il faut traiter entre 63 et 72 sujets pendant 5,6 ans pour réduire ces critères composites. A l'inverse, le NNH (*Number Needed to Harm*) s'avère supérieur au NNT pour les sensations vertigineuses (NNH = 45). On peut arguer qu'il ne s'agit pas d'un événement indésirable "grave" (EIG) : difficile de répondre puisque la "gravité" n'est pas précisée clairement dans la version papier. Rajoutons à ceci 1 cas de rhabdomyolyse chez les 3181 sujets sous *rosuvastatine* + placebo, soit une incidence de 3 pour 10 000 pour cet effet indésirable "grave". Si on regarde maintenant les critères cliniques pertinents, la combinaison ne modifie ni les morts cardiovasculaires, ni la survenue d'insuffisance cardiaque ou d'ischémie myocardique pas plus que la mortalité totale (le vrai critère pertinent).

Vous avez dit transférable, applicable à ma pratique? Sachons lire de façon critique, en ne nous satisfaisant pas du résumé, des présentations dans la grande presse ou dans les réunions sponsorisées...

\*Rappelons que la prescription de *rosuvastatine* (comme celle de l'ézétimibe seule *Ezetrol*® ou en association avec la *simvastatine* *Inegy*®) est soumise depuis le 24 juin 2014 à l'accord préalable du service médical de l'Assurance Maladie.

## TOCILIZUMAB ET ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES : URGENT D'ATTENDRE !

L Sailler, L Astudillo, G Pugnet, G Moulis, P Arlet Service de Médecine Interne, CHU de Toulouse

Le petit monde de l'artérite à cellules géantes (ACG, anciennement maladie de Horton) est en ébullition depuis la publication d'une étude suisse indiquant la remarquable efficacité du *tocilizumab* Roactemra® pour une maladie dans laquelle aucun médicament convaincant n'a été mis à disposition depuis l'avènement de la corticothérapie il y a plus de 60 ans.

L'esprit humain est avide de nouveauté, surtout lorsqu'il s'agit de prévenir les effets indésirables de la corticothérapie. On rappellera que la corticothérapie est obligatoire dans l'ACG, que 1 patient sur 2 seulement est sevré de la corticothérapie définitivement au terme de 2 à 3 ans de traitement, que la plupart des patients finissent par être sevrés avec une fréquence variable de séquelles liées aux effets indésirables de la corticothérapie, mais qu'il n'y a pas de surmortalité établie chez les patients souffrant de cette maladie. Les études de qualité de vie sont rares et indiquent une altération surtout chez les patients ayant des séquelles de la vascularite (comme la cécité) installées avant que le diagnostic ne soit établi.

Le *tocilizumab* est un anticorps monoclonal anti-interleukine 6 disposant d'une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde depuis plusieurs années. L'IL-6 étant une cytokine majeure de l'inflammation intervenant dans la physiopathologie de l'ACG et des cas cliniques publiés ayant montré la remarquable efficacité du médicament dans l'ACG, il paraît naturel d'évaluer ce médicament dans l'ACG.

L'étude publiée en mars 2016 dans le Lancet ([2016; 387: 1921](#)) démontre de manière incontestable l'efficacité remarquable du *tocilizumab* iv à la posologie de 8 mg/kg par mois pour maintenir en rémission des patients ayant une ACG récemment diagnostiquée ou en rechute, tous étant par ailleurs traités par corticoïdes pour induire la rémission. L'étude, en double aveugle versus placebo, incluait 20 patients dans le groupe *tocilizumab* et 10 dans le groupe témoin. On pointera tout d'abord l'interrogation éthique concernant le traitement proposé au groupe témoin, qui créait toutes les conditions de rechutes nombreuses par la prescription d'une corticothérapie à posologie très rapidement dégressive après obtention de la rémission, loin des standards des recommandations

([Rev Med Int 2016; 37: 154](#)). Intention louable sans doute pour éviter aux patients du groupe *tocilizumab* d'être exposés à l'association potentiellement très dangereuse au plan infectieux de fortes doses de corticoïdes et du *tocilizumab*, dans une population plutôt âgée (71,3 ans en moyenne) et souvent fragile.

L'évaluation montre que 17/20 patients recevant le *tocilizumab* contre 4/10 sous le placebo sont en rémission à 3 mois, et qu'aucune rechute ne survenait sous *tocilizumab* entre le 3ième et le 12ième mois, contre 8 rechutes chez les 10 patients non exposés au *tocilizumab*. La corticothérapie était stoppée chez 16 patients du groupe *tocilizumab*, en moyenne à 38 semaines, mais seulement chez 2 patients du groupe placebo. Toutes ces différences sont statistiquement significatives.

Si la preuve de l'efficacité est très convaincante pour les connaisseurs de cette maladie, l'interprétation des résultats de sécurité est plus problématique. Le résultat brut est au premier abord plutôt rassurant : des effets indésirables « graves » sont apparus chez 7/20 patients du groupe *tocilizumab*, et chez 5/10 du groupe placebo, et le seul décès est survenu par cardiopathie ischémique chez un patient du groupe placebo, groupe dans lequel on retrouve aussi une diverticulite perforée. En revanche, la survenue dans le groupe *tocilizumab* d'un Stevens-Johnson après la troisième injection, d'un herpes oculaire, d'une hémorragie digestive et d'un ulcère perforé, de neutropénies répétées chez 4 patients et de 10 événements infectieux (non graves) dans le groupe *tocilizumab* contre 1 seul dans le groupe corticoïdes n'est pas rassurante. L'effet d'épargne cortisonique paraît robuste, mais le bénéfice clinique global est clairement incertain.

Au total, la preuve du concept de traitement de l'ACG par le *tocilizumab* et peu de corticoïdes est faite, non sans questionnement éthique. Les résultats publiés sont utiles à la discussion d'un tel traitement au cas par cas chez des patients pour lesquels la corticothérapie ne serait plus une option satisfaisante. Mais, le rapport bénéfice/risque paraît problématique et il faudra attendre les résultats de l'essai de phase III en cours (GIACTA) avec une formulation sous cutanée pour y voir plus clair.

## ÉTIFOXINE STRESAM®, UN VIEUX MÉDICAMENT À ÉVITER !

Margaux Lafaurie (interne), François Montastruc

L'*étifoxine* est un anxiolytique de la classe des benzoxazines. Le mécanisme d'action n'est pas bien connu. Ce médicament faciliterait l'inhibition GABAergique en potentialisant directement l'activité des récepteurs GABA-A par action sur un site différent de celui des benzodiazépines. En 2014, l'indication de l'*étifoxine* Stresam® a été restreinte aux « manifestations psychochosphomatiques de l'anxiété ».

L'efficacité de l'*étifoxine* est mal évaluée et les études cliniques anciennes (commercialisation en 1970). Deux études cliniques « récentes » de non-infériorité, *étifoxine* versus *lorazépam* ou *bupirone* ([Hum Psychopharmacol 2006; 21: 139](#); [Encéphale 1998; 24: 569](#)), ont été réalisées chez des patients atteints de Troubles de l'Adaptation avec Anxiété. Elles n'ont pas montré de différence significative dans cette indication hors AMM. Elles mettent en évi-

dence un possible effet rebond de l'anxiété avec l'*étifoxine*.

Les données récentes de pharmacovigilance ont montré que ce médicament expose à des effets indésirables qui peuvent être « graves » tels que des atteintes hépatiques (cytolyses) des réactions d'hypersensibilité (chocs anaphylactiques, DRESS, syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell). De plus, une perte d'efficacité de certains médicaments associés (échec de contraception, diminution de l'INR) a été retrouvée sans explication pharmacocinétique.

Rappelons donc encore une fois qu'ancienneté ne veut pas dire sécurité ([BIP31.fr 2012, 19, 31](#)) et qu'en pratique, quand un anxiolytique est nécessaire, il peut être préférable de choisir une benzodiazépine sur une durée la plus courte possible.

## CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS ET RISQUE THROMBOTIQUE : UNE ÉTUDE FRANÇAISE SUR 5 MILLIONS DE FEMMES

Justine Bénévent, Christine Damase-Michel

L'ANSM, associée à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, a mené la première large étude française, sur près de 5 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans, afin d'évaluer les risques d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés ([BMJ 2016 ; 353 : i2002](#)).

Les résultats de cette étude confirment les risques connus déjà évoqués dans BIP31 ([BIP31.fr 2009, 16, 31](#)). D'une part, le risque thrombogène est plus élevé chez les femmes sous pilule de 3ème génération (c'est à dire dont le progestatif est le désogestrel ou le gestodène) que chez les femmes sous pilule de 2ème génération

(progestatif *lévonorgestrel*). D'autre part, pour un même progestatif, le risque thrombotique augmente avec la dose d'œstrogène. Le mécanisme d'action thrombogène des pilules oestroprogestative est expliqué dans un précédent article de BIP31 ([BIP31.fr 2013, 20, 3](#)). Finalement, le contraceptif oral associé au plus faible risque d'évènement indésirable grave est celui combinant du *lévonorgestrel* avec un œstrogène dosé à 20 µg.

Cette étude, qui présente l'avantage d'avoir été menée sur un large échantillon représentatif de la population française, confirme, en France, les données déjà disponibles sur le risque thrombotique lié à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés.

## PHARMACOLOGIE SOCIALE

### DES GOÛTS ET DES COULEURS : LE SAVIEZ-VOUS ?

Jean-Louis Montastruc

Les couleurs des comprimés et autres gélules qu'absorbent nos patients ne sont pas choisies de façon neutre par les firmes. Ainsi le bleu, jugé apaisant, teinte les hypnotiques et les tranquillisants. Les produits à visée stimulante sont jaunes ou rouges, couleurs réputées "puissantes". Quant aux laxatifs, ils seront le plus souvent marron.

Les tailles des formes pharmaceutiques ne sont pas également neutres. Un comprimé minuscule sera censé posséder une puissance énorme. Il en est de même du gros comprimé difficile à évaluer.

Enfin, en cas de maladie grave ou encore d'hospitalisation, les Français « apprécient » les injections intramusculaires voire les perfusions intraveineuses, car, pour eux, ces voies d'administration sont plus rapidement opérationnelles puisqu'ils « ressentent » le passage du médicament.

À prendre en compte, également, à côté des propriétés pharmacodynamiques et des caractéristiques pharmacocinétiques de base des médicaments que nous prescrivons !

### PRIX DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS : EST-CE BIEN RATIONNEL ?

Faustine Delzor (interne), Fabien Despas

Le 14 février 2016, le Figaro publie l'« [appel](#) » de 110 [oncologues français](#) dénonçant les coûts exorbitants imposés par les firmes, imitant la lettre ouverte de leurs collègues américains parue plus tôt dans le New York Times. Les estimations du pharmacologue anglais Andrew Hill [présentées à l'European Cancer Congress 2015](#) ont permis de chiffrer ce que beaucoup de professionnels de santé décrivent depuis quelques années : les prix des thérapies innovantes augmentent exponentiellement, sans justification apparente au vu des dépenses engagées par les laboratoires. Le coût annuel en 2015 de l'*erlotinib* Tarceva® atteignait ainsi 78 000 dollars aux États-Unis, pour un coût de fabrication estimée à 230 dollars, transport et marge compris. Toujours en oncologie, l'*imatinib* Glivec®, médicament incontournable de la Leucémie Myéloïde Chronique, est passé entre 2014 et 2015 de 4500 à 8400 dollars/mois sur le territoire américain. Dernier exemple très médiatisé, l'antiviral direct *sofosbuvir* Sovaldi® commercialisé en 2014 en France à plus de 600 euros/comprimé.

Les firmes justifient de tels écarts par la « valeur » réelle apportée par ces médicaments en les comparant à des prises en charge plus lourdes et moins efficaces (par exemple calculée sur la base d'économies réalisées par rapport à une transplantation hépatique). Également invoquée, la prise de risque et la lenteur de la phase de recherche et développement : un argument qui serait aujourd'hui obsolète, les technologies de screening ayant gagné en rapidité et la plupart des nouvelles cibles faisant déjà l'objet d'études documentées publiées par la recherche publique.

BIP.fr 2016, 23 (2), -19-

La détermination du prix des médicaments aurait-elle perdu tout aspect rationnel? Soit le coût de fabrication n'est plus qu'un facteur mineur, soit le prix appliqué n'est pas celui après inflation car les capacités de production sont quasiment illimitées, soit le tarif n'est pas non plus fonction des capacités d'achats puisque nos organisations sont déficitaires...

La situation devra nécessairement évoluer dans la prochaine décennie. Quelques propositions sont actuellement ébauchées, comme des allègements fiscaux, des prix indexés sur la performance réelle des médicaments ou la transparence des montants réellement investis en recherche et développement.

### 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](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr) en indiquant votre spécialité.

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

# PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

## BIG DATA ET SANTÉ : POUR LE MEILLEUR ET POUR LE PIRE ?

Pascale Olivier-Abbal

Une cuillère intelligente compensant le tremblement de patients souffrant de maladies neurodégénératives? Une lentille de contact connectée capable d'évaluer en continu le taux de glycémie d'un diabétique? Accélérer le séquençage de l'ADN des tumeurs pour ensuite déterminer des traitements personnalisés? De la science-fiction, direz-vous! Apparemment pas puisque ces exemples sont évoqués dans un article évoquant les futures découvertes générées par le Big data, annoncé comme un marché prometteur autant médicalement qu'économiquement (<http://www.usine-digitale.fr/article/quand-la-sante-se-soigne-au-numerique.N355463>).

Mais kézako le « Big data » (« grosses données » littéralement) dont on entend parler à tort et à travers? Dans le domaine de la santé, les technologies autour du Big data permettent la recherche, le recueil, le stockage, le partage et l'analyse d'une quantité phénoménale de données brutes, non structurées, dont les sources et les périmètres d'intérêt sont très différents : données extraites d'internet (forum de discussion de patients, publications scientifiques, requêtes dans les moteurs de recherche, réseaux sociaux, actualités, etc), données démographiques, publications scientifiques, données cliniques des dossiers médicaux personnels et des centres de santé, caisses d'assurance maladie, mutuelles, assurances, comportement et hygiène de vie des patients, etc. S'y rajoutent les données issues des objets connectés et des applications pour smartphones sur la santé. Ces données peuvent être publiques (Open data) ou privées. Ensuite, des algorithmes « intelligents », via des énormes « data center », sont chargés de lancer des calculs

qui doivent rendre une information la plus pertinente possible. On peut alors envisager une médecine plus prédictive (décryptage du génome), participative (objets connectés) et personnalisée.

Via l'exploitation du Big data, on rêve d'optimiser les essais cliniques, de personnaliser les traitements et d'accompagner au mieux les patients, de réduire les coûts de la recherche et développement et de mieux prévenir et gérer les effets indésirables médicamenteux, de détecter plus tôt les maladies... Certains industriels (industries du médicament, sociétés d'internet) y voient un nouvel eldorado et les investissements dans le domaine de la santé sont colossaux (génomique, objets connectés afin de mieux surveiller les maladies chroniques, mieux comprendre le cancer au travers de projets participatifs intégrant des chercheurs de tout domaine, robot-logiciel d'aide au diagnostic et à la prescription d'après une synthèse de données et d'images médicales, etc...), en s'associant notamment avec des start-up de biotechnologies. Comme toute nouvelle innovation technologique, ce Big data est très séduisant tout en faisant peur, en imaginant toutes les dérives possibles en lien avec la confidentialité des données, la protection de la vie privée, la surveillance permanente de nos moindres faits et gestes... mais c'est un autre débat!

Au CRPV de Toulouse, nous sommes loin du Big data mais cela n'empêche pas la modernité : on garantit la confidentialité des données déclarées via VigîBIP, une application pour smartphone pour déclarer simplement et rapidement les effets indésirables médicamenteux!

## ALZHEIMER : FAUT-IL SE MÉFIER DES INHIBITEURS DE LA PCSK9 ?

Amandine Roussière (interne), Emmanuelle Bondon-Guiton

La PCSK9 est une protéine synthétisée dans le foie qui se fixe sur le récepteur au LDL (LDL-R), augmentant ainsi son internalisation intra-cellulaire et sa dégradation. La captation hépatique du LDL-C est alors diminuée et le taux de LDL-C sanguin augmente. Des mutations activatrices du gène codant pour cette protéine ont été découvertes chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale. De nouveaux médicaments hypocholestérolémiants ont donc été récemment développés : les inhibiteurs de la PCSK9 (*evolocumab* Repatha® et *alirocumab* Praluent®). En se fixant sur cette protéine, ils empêchent son action et augmentent la captation hépatique de LDL-C.

La PCSK9 est également présente dans le tissu cérébral. Les travaux sur les effets centraux de la PCSK9 sont contradictoires. Des études menées in vitro aux États-Unis ont montré qu'une surexpression de PCSK9 diminuait le taux de BACE1, une enzyme impliquée dans la formation de peptide bêta amyloïde, dont le dépôt est responsable de la formation de plaque amyloïde. En revanche, chez des souris n'exprimant pas la protéine PCSK9, il y aurait une augmentation des taux de BACE1, et de peptide bêta amyloïde (EMBO reports 2008;9:916-22). Une étude chinoise, réalisée chez des souris n'exprimant pas la PCSK9, a montré un effet protecteur de PCSK9 sur l'apoptose neuronale via deux mécanismes différents. D'une part, cette protéine diminuerait les taux de TNFalpha (pro apoptotique)

et augmenterait les taux de Bcl-2 (anti-apoptotique). D'autre part, la PCSK9, diminuerait la formation de peptide Bêta amyloïde (*Biomedical report 2014;2:167-71*). A l'inverse, d'autres études réalisées sur la souris ont mis en évidence qu'une surexpression de LDL-R dans le cerveau permettrait une diminution de l'ApoE (Apo lipoprotéine dont le variant E4 est un facteur de risque génétique de développer une maladie d'Alzheimer) au niveau cérébral et par conséquent une diminution de la formation des plaques amyloïdes et de la réponse neuro-inflammatoire suggérant ainsi un effet délétère d'une surexpression de la PCSK9 au niveau neurologique (*Neuron 2009;64:632*). Chez l'homme, les essais cliniques ont montré une fréquence plus élevée des cas de désorientation, délire, amnésie, trouble de la mémoire, démence chez les patients traités par anti-PCSK9 que dans les groupes témoins. Un plan de gestion de risque a été mis en place pour l'*evolocumab* (Repatha®) afin d'évaluer l'effet de la diminution drastique du taux de LDL-C sur les fonctions neurocognitives des patients.

En conclusion, les données actuellement disponibles sur le rôle de la PCSK9 dans la formation de plaques amyloïdes reposent uniquement sur des modèles animaux ou des données in vitro et ne permettent pas de conclure. La sécurité neurocognitive des nouveaux médicaments anti-PCSK9 chez l'homme reste à établir. Affaire à suivre...

## ACTUALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS DU DIABÈTE

Jean-Louis Montastruc

Parmi les dernières classes pharmacologiques commercialisées comme médicament du diabète figurent, d'une part les glifozines et, d'autre part les inhibiteurs de la DPP4.

**Les glifozines** (chef de file *empaglifozine* Jardiance®), en inhibant le cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2), sont des médicaments glucosuriques, ce qui rend compte de l'excès d'infections de l'arbre urinaire observé avec cette classe d'hypoglycémifiants. Deux autres types d'effets indésirables ont été mis en évidence ces derniers temps.

Tout d'abord un risque d'*acidocétose diabétique* sévère. Cet effet indésirable a été observé dans des délais variables après l'introduction du médicament, mais le plus souvent, dans les deux premiers mois. Le tableau s'avère d'ailleurs souvent atypique avec une glycémie peu élevée (<14 mmol/l) et une acidose sévère. En pratique, devenant tout signe clinique évocateur d'une acidocétose (nausées, douleurs abdominales, asthénie, troubles de la vigilance, hyperventilation, polyurie, déshydratation...) chez un patient recevant une glifozine, il convient de rechercher dans les urines la présence de corps cétoniques. Il faut également informer les patients de ce risque afin qu'ils puissent consulter au moindre doute. Le second type d'effet indésirable avec ces inhibiteurs du SGLT2 correspond à une augmentation du risque de fractures. La mise en garde de la FDA date d'octobre 2015 et fait suite à l'observation dans une méta-analyse d'une incidence plus élevée de fractures sous *canaglifozine* Invokana® par rapport au placebo à partir de la deuxième année d'exposition. On a aussi mis en évidence une réduction de la densité osseuse avec ce médicament. Enfin, dans un essai en

double insu, une fréquence plus élevée de *fracture* a été observée avec la *dapaglifozine* Forxiga® par rapport au placebo, ce qui suggère un effet indésirable de classe. Le mécanisme de cet effet inattendu est discuté : on a évoqué le rôle de l'hyperphosphatémie, de l'augmentation de la parathormone et de la diminution de la production de la 1,25-dihydroxyvitamine D... (*Rev Med Suisse* 2016, 75). La seconde classe d'actualité correspond aux **inhibiteurs de la Di-peptidyl peptidase-4 (DPP 4)**. Ces médicaments (reconnaisable au suffixe « *gliptine* »), dits incrétinomimétiques, renforcent indirectement la sécrétion d'insuline et sont indiqués dans le diabète de type 2 en seconde ou troisième intention après échec ou actions insuffisantes de la metformine et autres hypoglycémifiants. Rappelons qu'ils n'ont en effet jamais démontré leur « efficacité ». Dans une très élégante étude (revue systématique et méta analyse), Francesco Salvo et l'équipe de Pharmacologie Médicale de Bordeaux a montré que l'addition des inhibiteurs de la DPP 4 aux sulfamides hypoglycémifiants s'associe à une augmentation du risque d'hypoglycémie de 50 % : ceci correspond à 1 cas supplémentaire pour 17 patients traités durant les six premiers mois de traitement ! Les auteurs recommandent donc la réduction de la posologie des sulfamides lors de l'introduction des gliptines (*BMJ* 2016;353:i2231 | doi: [10.1136/bmj.i2231](https://doi.org/10.1136/bmj.i2231)).

Vous avez dit : « tout nouveau, tout beau » ? Restons, ici comme ailleurs, prudent vis-à-vis des « nouveautés » en évitant de soumettre nos patients à des produits obligatoirement et nécessairement mal évalués et donc à la balance bénéfices risques encore incertaine.

## ATTAQUES DE PANIQUE : PENSER AUSSI AU RÔLE DES MÉDICAMENTS !

Anais Essilini, Delphine Abadie

L'attaque de panique (AP) est un épisode transitoire de peur intense généralement accompagnée de symptômes physiques (palpitations, transpiration, tremblements...) et psychiques (sensation de catastrophe imminente...). La littérature comporte peu de données sur les AP induites par les médicaments. Nous avons réalisé une étude à partir des données enregistrées depuis 1985 dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Un total de 163 cas d'AP a été notifié sur une période de 30 ans. Ces cas impliquaient le plus souvent des adultes (42 ans en moyenne), principalement des femmes (64%), le plus souvent sans aucun antécédent psychiatrique (73%). La plupart des patients (70%) ont souffert d'AP répétées.

La majorité des AP étaient directement liées à la prise d'un médicament (n=136, 83.4%). Le délai de survenue après l'introduction du médicament suspect était généralement très court (quelques heures dans la moitié des cas). Les médicaments sus-

pects étaient principalement des antidépresseurs (11.3%, avec une majorité d'IRS) suivis par des non psychotropes: *méfloquine* (7.2%), *isotrétinoïne* (5.2%), corticoïdes (4.7%), *rimonabant* (3.6%). L'AP n'est mentionnée dans le RCP que pour une minorité de ces médicaments. Nous avons également retrouvé 14 cas (8.6%) où les AP étaient dues à un autre effet indésirable médicamenteux, principalement une allergie à des anticancéreux ou à des immunosuppresseurs. Enfin, dans 13 cas (8%), l'AP survenait lors d'un syndrome de sevrage médicamenteux, principalement après l'arrêt des benzodiazépines ou des opioïdes.

Près d'1/3 des patients ont nécessité une prise en charge pharmacologique pour soulager l'anxiété, le plus souvent une benzodiazépine seule. Si 15% des patients ont été hospitalisés, l'évolution était le plus souvent marquée par une guérison sans séquelle. Cette étude souligne une fois de plus la nécessité de se poser la question du rôle des médicaments, et ce devant toute situation clinique!



## INNOCUITÉ CARDIAQUE DU MÉTHYLPHÉNIDATE ? DEUX ÉTUDES RÉCENTES RETROUVENT UNE AUGMENTATION DU RISQUE.

François Montastruc, Alexis Revet (interne)

Le *méthylphénidate* (Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta®, Quasym®) est un dérivé amphétaminique ayant démontré une bonne efficacité (Nombre de Sujets à Traiter = 3) dans la prise en charge du Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), dans lequel il peut être prescrit, en population pédiatrique.

Un *éditorial du BMJ* daté du 31 mai 2016 discute la sécurité du méthylphénidate en termes d'effets indésirables cardiovasculaires, à partir des résultats d'une étude de Shin et al. (*BMJ* 2016, 353) publiée dans le même numéro. Les auteurs ont trouvé, au moyen d'une analyse de séries de cas dans la Base Nationale d'Assurance Maladie sud-coréenne, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'arythmies cardiaques chez l'enfant et chez l'adolescent (âge < 17 ans). L'auteur de l'éditorial, (<http://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i2874.full.pdf>), insiste sur la nécessité de bien évaluer la sévérité des symptômes de TDAH avant de décider d'introduire le *méthylphénidate* et sur la prudence nécessaire dans cette prescription chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Dans le même temps, une étude réalisée au sein du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse, suite à une notification au Centre Régional de Pharmacovigilance d'un cas d'extrasystoles ventriculaires chez l'adulte après introduction de méthylphénidate (niveau d'imputabilité « probable » I3), a mis en évidence, en utilisant la méthode cas/non-cas, un « signal d'association » (association statistique entre une exposition et un événement de santé, ce qui est différent d'une relation de cause à effet), dans la Base de Pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®), entre prise de méthylphénidate et survenue d'extrasystoles ventriculaires, chez l'adulte (Reporting Odds Ratio ROR = 4.49 [2.41-8.38] p<0.05) mais aussi chez l'enfant et l'adolescent (ROR = 6.98 [95% CI 4.26-11.45] p<0.05).

Ces deux études, qui s'opposent aux résultats d'études de cohorte antérieures (*BMJ*, 2012, 345 et *N Engl J Med* 2011, 365) qui n'avaient pas retrouvé de majoration du risque cardiovasculaire sous méthylphénidate, apportent des arguments forts en faveur de la nécessité d'une prescription réfléchie et non systématique de méthylphénidate ainsi que d'une surveillance cardiologique attentive, avant l'introduction et tout au long du traitement.

## POURQUOI CERTAINS MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES SONT-ILS ASSOCIÉS À UNE OTOTOXICITÉ ?

Maud Mehring, Geneviève Durrieu

Plusieurs médicaments, tels les aminosides, les sels de platine ou les diurétiques de l'anse présentent à la fois des effets indésirables rénaux et des atteintes de l'audition. Les associations entre les pathologies du rein et celles de l'oreille interne sont décrites depuis longtemps.

Dès l'Antiquité, la médecine traditionnelle chinoise s'intéressait au lien entre les organes des sens et les différents viscères (*Rev Fr MTC*, 1982, 95, 47). Au début du XXème siècle, les premiers cas de syndromes malformatifs auriculo-rénaux ont été rapportés. Puis, de nombreuses néphropathies héréditaires associées à une atteinte auditive ont été découvertes, comme par exemple le syndrome d'Alport caractérisé par une surdité et une atteinte rénale avec hématurie (*Actualités Néphro*, 2003, 163). Plus récemment, une étude clinique a montré une association entre l'insuffisance rénale chronique et la perte d'audition: les patients avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 45 mL/min présentaient plus fréquemment une perte d'audition, comparés à des patients avec une fonction rénale normale [73% versus 19%] (*Am J Kidney Dis*, 2010, 661). Plusieurs arguments confortent cette association "rein-oreille". Sur

le plan embryologique, le rein et l'oreille possèdent de nombreux gènes en commun impliqués dans le développement de ces deux organes, comme les gènes EYA1, PAX2 et GATA3 (*Actualités Néphro*, 2003, 163). Des similitudes tissulaires, biochimiques et fonctionnelles sont observées pour le rein et l'oreille. Ainsi, dans l'oreille interne, la cellule ciliée de l'organe de Corti possède des mécanismes de transport similaires à ceux de la cellule tubulaire rénale. Cette caractéristique explique l'atteinte rénale et auditive des aminosides. Ces médicaments se fixent sur des transporteurs membranaires propres à chaque organe (la mégaline dans la cellule tubulaire proximale et des phospholipides membranaires dans la cellule ciliée de l'organe de Corti). Ils sont ensuite incorporés dans la cellule et la détruisent par formation de dérivés réactifs de l'oxygène. Un autre exemple peut être cité avec le *furosémide* qui inhibe le co-transporteur Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>, cible présente dans les tubules rénaux mais aussi dans l'oreille interne.

Face à des médicaments pourvoyeurs d'effets indésirables rénaux, il est donc important de ne pas oublier le risque potentiel associé de troubles auditifs.

## ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) ET RISQUE INFECTIEUX CHEZ L'ENFANT

Florence Moulis

Suite au retrait de la *codéine* chez l'enfant de moins de 12 ans en avril 2013, la HAS a publié en janvier 2016 des *recommandations sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant*. Cette recommandation met en première ligne les AINS (ibuprofène Advil®) pour la douleur modérée à intense de l'enfant et est très rassurante quant à leur sécurité d'emploi. De nombreuses études épidémiologiques de bonne qualité ont pourtant montré une association entre les complications infectieuses bactériennes et l'exposition à l'ibuprofène. Ces infections sont représentées par des fasciites nécrosantes dans les suites

d'une varicelle (*Pediatrics*, 2001, 107, 1108), des infections invasives à streptocoque hémolytique du groupe A (*Euro Surveill*, 2009, 14), des complications suppuratives de pneumopathies bactériennes (*Chest* 2011, 139, 387) tant chez l'adulte que chez l'enfant. En effet, les AINS maquent non seulement les premiers signes infectieux retardant ainsi la prise en charge mais pourraient également avoir un rôle propre par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire et par production accrue de cytokines inflammatoires. Chez l'enfant, nous rappelons qu'il ne faut pas utiliser les AINS en cas de varicelle, et être prudent dans leur utilisation en cas d'infection ORL, pulmonaire et cutanée.

## INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION + INHIBITEURS DE LA PROTÉINE M-TOR : UNE ASSOCIATION GONFLÉE !

Laura Bertrand (interne), François Montastruc

L'angioedème peut être un effet indésirable médicamenteux "grave". Il est notamment connu avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la bradykinine serait potentiellement impliquée. L'enzyme de conversion catalyse la dégradation de ce peptide. L'inhibition de l'enzyme par cette classe médicamenteuse entraîne donc une accumulation de bradykinine, potentialisant ainsi son rôle dans l'apparition d'angioedème.

Une étude rétrospective ([Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:703](#)) effectuée dans un service de néphrologie entre 2000 et 2008 a mis en évidence une augmentation significative du risque d'angioedèmes lorsque des immunosuppresseurs de la classe des inhibiteurs de m-tor (*évérolimus* Afinitor®, Certican®, Votubia®, *sirolimus* Rapamune®) sont associés aux IEC. L'incidence (I) retrouvée dans ce groupe était de 6.6% versus 1.2% dans groupe inhibiteur de m-tor seul et 2.1% dans le groupe témoin *mycophénolate* mofetil +/- IEC.

A ce jour, le mécanisme de l'interaction n'est pas totalement expliqué. Il se pourrait que les inhibiteurs de m-tor interagissent avec la voie de signalisation de la bradykinine potentialisant ainsi les effets des IEC.

En pratique, l'association inhibiteur de m-tor et IEC est parfois inévitable, notamment en néphrologie. Il convient donc de connaître cette interaction. La gestion de l'effet indésirable consiste à discuter de l'arrêt des deux médicaments et de l'administration de corticoïdes. La survenue d'angioedème contre-indique l'utilisation future des IEC. Dans certains cas, l'inhibiteur de m-tor a été réintroduit après arrêt de l'IEC ou changement par une autre classe d'anti-hypertenseur (antagoniste calcique, bêtabloquant) sans récurrence de l'effet indésirable.

## IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES, PAS ÉQUIVALENTES DEVANT LE RISQUE D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

Thomas Berbain (interne)

Un cas marquant d'anémie hémolytique sous Privigen®, *immunoglobulines humaines polyvalentes* en injection intraveineuse, a été rapporté au Comité Technique de Pharmacovigilance de novembre 2015.

Cet effet indésirable est listé pour toutes les spécialités d'*immunoglobulines humaines polyvalentes*, mais il semble être plus spécifique au Privigen®. Depuis la mise sur le marché en 2008, le signal d'anémie hémolytique a émergé et en décembre 2012, une communication du laboratoire CSL Behring® faisait état de ce risque. L'hypothèse retenue révélerait des modalités de purification différentes des nouvelles générations de produits pouvant aboutir à un taux plus élevé d'isoagglutinines (anti-IgG A et B) susceptibles d'agir comme des hémolysines, en recouvrant la surface des

globules rouges in vivo, ainsi entraînant une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et dans de rares cas, une hémolyse.

Lors du renouvellement de l'AMM en février 2013, ce risque sous Privigen® a été confirmé par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), au sein de l'EMA, avec modification du RCP faisant mention détaillée de ce risque d'anémie hémolytique. Mais le CHMP a décidé de ne pas communiquer sur cette modification et a demandé la tenue d'une étude post-AMM au laboratoire visant à comparer le taux d'hémolyse avant et après le changement du processus de fabrication afin de réduire les titres d'isoagglutinines dans le produit final. Les résultats sont attendus pour 2018.

## SAIGNEMENTS SOUS IRS SEULS, UNE RÉALITÉ ?

Marion Vancassel (interne), Quentin Dardonville (interne), Haleh Bagheri

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) font partie des prescriptions courantes dans les épisodes dépressifs. Les événements hémorragiques rapportés sous IRS suscitent l'interrogation. L'hypothèse concerne d'une part, l'accumulation de sérotonine dans les plaquettes ayant une activité pro-agrégante et d'autre part, l'inhibition du transporteur de la sérotonine par les IRS dans les plaquettes. Ceci pourrait favoriser un risque accru de saignement lors d'exposition aux IRS.

Dans la littérature, une étude cas- non cas dans la banque française de pharmacovigilance ne retrouve pas d'association significative entre l'augmentation du risque de saignement sous IRS lorsqu'ils sont associés aux agents anti-agrégants plaquettaires ([Eur J Clin Pharmacol, 2012 ; 68 :1557](#)). Une autre étude, issue d'une

cohorte, menée sur 2559 patients âgés de plus de 45 ans met en évidence une association entre l'augmentation du risque de micro-saignements et l'utilisation d'antidépresseur ([Stroke 2016 ;47 :251](#)). Une méta-analyse récente, montre une augmentation modérée du risque de saignement gastro-intestinal en association avec les IRS ([Am J Gastroenterol 2014; 109:811](#)).

Pour conclure, les données sur le risque hémorragique sous IRS, seul ou en association, restent controversées. Une attention particulière est donc recommandée chez les patients ayant des facteurs de risques associés (insuffisance rénale, âge, ulcère gastroduodéal, association avec d'autres médicaments pouvant entraîner des hémorragies).

# ADDICTOVIGILANCE

## LES PHARMACIENS FACE AUX NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE (NPS)

Camille Ponté, Maryse Lapeyre-Mestre

Les NPS désignent des substances imitant les effets des produits illicites. Parce que leur structure chimique se différencie des substances classées (une seule modification d'un atome ou d'une chaîne latérale peut suffire), elles échappent aux législations nationales ou internationales sur les stupéfiants. Plus de 450 substances ont été recensées sur le marché européen et plus de 220 en France depuis les années 2000 ([OEDT, 2016, Rapport européen sur les drogues](#)).

C'est dans ce contexte qu'une équipe londonienne a voulu évaluer le niveau de connaissance des pharmaciens d'officine sur les NPS ([Drugs and Alcohol Today 2015, 15, 93](#)). Parmi les 54 professionnels ayant participé à l'étude, 74% rapportent un niveau de connaissance limité. Bien que plus d'un tiers estiment que des compétences sur les NPS ne sont pas utiles à leur exercice, 81% souhaiteraient recevoir des informations sur les effets recherchés par les usagers, les effets indésirables et les signes cliniques d'alerte

d'une exposition. Parmi une liste de NPS proposée aux pharmaciens, la méphédronne et le 'Spice' (mélange de cannabinoïdes de synthèse contenant entre autre le JWH-018) ont été identifiés comme NPS par quelques pharmaciens, mais 30% d'entre eux n'avaient entendu parler d'aucun des produits cités. Repérée dans certaines populations de l'espace festif et chez des patients sous médicaments de substitution, la consommation de NPS concernerait aussi des adolescents très peu sensibilisés aux dangers potentiels de ces substances. Le maillage territorial des 22 000 officines françaises fait des pharmaciens des professionnels de première ligne dans l'éducation, la détection et la prévention des conduites addictives.

Au même titre qu'en Angleterre, les informations diffusées aux professionnels sur les NPS semblent limitées et l'intégration d'une formation dans le Développement Professionnel Continu (DPC) pourrait être envisagée.

## COMPLICATIONS SANITAIRES ET SOCIALES DE L'UTILISATION NON MÉDICALE DE CANNABIS : LE RAPPORT D'EXPERTISE DE L'OMS VIENT DE PARAÎTRE

Emilie Jouanjus

En 2013, plus de 180 millions de personnes consommaient du cannabis dans le monde avec 13,1 millions dépendantes. Ces dernières années, le cannabis est devenu, après l'alcool, le 2ème produit le plus fréquemment impliqué dans les demandes de prise en charge thérapeutique. Cette forte prévalence de consommation associée à l'augmentation inquiétante de ces demandes et de la prise en charge des complications associées, ont conduit l'OMS à réunir un comité d'experts afin d'évaluer l'impact sanitaire et social de l'utilisation non médicale de cannabis. Cette réunion s'est tenue en avril 2015, soit 20 ans après une première expertise (Cannabis: a health perspective and research agenda. WHO, 1997, 46p), et a conduit à la publication d'un rapport (accessible en ligne sur le site de l'OMS : [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/cannabis\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/cannabis_report/en/)).

Structuré en 9 chapitres, le rapport aborde d'abord les aspects épidémiologiques, puis neurobiologiques de l'utilisation de cannabis. Il en présente ensuite les effets à court et à long terme. Par exemple, il fait le point sur les dernières données disponibles concernant l'implication de l'intoxication cannabique sur les accidents de la route. Les effets affectant la sphère neuropsychiatrique (altération des fonctions cognitives, troubles psychotiques, schizophrénie, suicides), ou le système respiratoire (bronchopneumo-

pathies chroniques obstructives) et cardiovasculaire (syndromes coronariens aigus, accidents vasculaires cérébraux), sont également discutés, de même que l'implication du cannabis dans la survenue de différents cancers. Les consommateurs de cannabis étant globalement jeunes, une partie du rapport est consacrée à l'évaluation des conséquences psychosociales de l'exposition à cette substance pendant l'adolescence, et, en particulier, au fait que les jeunes consommateurs de cannabis sont plus à risque de consommer d'autres substances psychoactives licites (alcool, tabac, ou le plus souvent, les deux ensemble), ou illicites (cocaïne, héroïne). Enfin, le rapport présente les mesures de prévention et de prise en charge pouvant être envisagées.

En conclusion, sont définis dans chacun des domaines abordés, les axes à prioriser pour la recherche. En ce qui concerne les complications pour la santé, il s'agira par exemple de préciser : l'impact de l'utilisation de cannabis sur la sécurité routière, la part de responsabilité du cannabis comparativement à celles de l'alcool et du tabac dans la survenue de cancers, le lien entre l'exposition au cannabis et la survenue de maladies cardiovasculaires chez le sujet jeune, ou encore les conséquences d'une utilisation pendant la grossesse.

## QUELLE EST LA PRÉVALENCE DE L'ADDICTION AUX ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES ?

Maryse Lapeyre-Mestre

Dans la prise en charge de la douleur chronique, le recours aux analgésiques opioïdes soulève toujours beaucoup de questions, notamment en raison du risque de mésusage et d'abus chez certains patients. Dans le contexte particulier de « l'épidémie d'opioïdes » observée aux USA, pays dans lequel les complications liées à l'abus d'analgésiques (hospitalisations, demandes de traitement, décès) ont dépassé en nombre celles liées à l'abus de

substances illicites, des auteurs ont souhaité estimer la fréquence des usages problématiques d'analgésiques opioïdes dans la douleur chronique, à partir d'une revue systématique de la littérature et méta-analyse ([Pain, 2015 ; 156 : 569](#)).

A partir de 38 études identifiées (toutes étasuniennes, sauf 2 réalisées en Europe du Nord), et en tenant compte de la qualité méthodologique des études, la prévalence de mésusage et

d'addiction aux opioïdes a pu être estimée : le mésusage (usage au-delà de ce qui est prescrit/des recommandations) concernerait 23,6% (Intervalle de Confiance à 95% [14,7-32,5]), à 24,5% (CI 95 [15,7-33,3]) des patients douloureux chroniques. Pour l'addiction (prise compulsive, malgré les conséquences délétères), cette prévalence s'élèverait entre 8,8% (CI 95 [4,3-13,3]) et 9,8% (CI 95 [5,0-14,6]).

Malgré la grande variabilité observée entre les différentes études, cette synthèse de la littérature bien faite permet de retenir qu'environ ¼ des douloureux chroniques vont mésuser des analgésiques opioïdes et 9 à 10% en devenir dépendants. Le suivi attentif de ces patients lors d'une prescription au long cours reste un élément capital pour éviter ce type de complications difficiles à gérer lorsqu'elles se sont installées.

# MÉDICAMENTS & REPRODUCTION

## UNE MOINDRE EFFICACITÉ DE LA CONTRACEPTION D'URGENCE CHEZ LES FEMMES DE PLUS DE 80KG, LA SUITE...

Isabelle Lacroix

Dans BIP31.fr, en 2014 ([BIP31.fr, 2014, 21](#)), nous informions qu'une évaluation de l'EMA avait conclu à une efficacité contraceptive du *lévonorgestrel* réduite chez les femmes dont le poids était supérieur ou égal à 75 kg.

Une revue d'études sur l'efficacité de la contraception d'urgence en fonction du poids vient d'être publiée ([Contraception, 2016, May 24](#)). Quatre publications ont été retrouvées et analysent les données de 6 essais cliniques concernant l'efficacité du *lévonorgestrel* (Norlevo®, *Levonorgestrel* Biogaran®) et/ou de l'*ulipristal* (Ellaone®).

La première publication conclue à un risque de grossesse 3 fois plus élevé chez les femmes obèses (BMI>30kg/m<sup>2</sup>) après prise de *lévonorgestrel* ou *ulipristal* (OR 3,60 [1,96-6,53]). Une deuxième retrouve un risque 2 fois plus élevé d'échec de l'*ulipristal* chez les femmes de plus de 85kg (OR 2,2 [1,1-4,6]). La troisième montre qu'au-delà de 80 kg le risque de grossesse est de 6%, taux similaire à celui observé après un rapport non protégé et sans prise de contraception d'urgence en population générale. Enfin, une dernière étude ne

retrouve pas de relation entre poids et efficacité des contraceptifs d'urgence, *lévonorgestrel* et *ulipristal*. Les auteurs soulignent un moindre effectif et une moins grande distribution des poids dans cette étude.

Une étude pharmacocinétique récente montre des taux sériques maximum de *lévonorgestrel* 2 fois moins élevés chez les femmes de BMI>30kg/m<sup>2</sup>.

Cette revue fait le point sur le risque d'inefficacité de la contraception d'urgence chez les femmes obèses et de poids supérieur à 80kg et souligne la nécessité d'une étude clinique pour confirmer et préciser ce risque.

On peut recommander, en cas de poids supérieur à 80 kg, de consulter un médecin le plus rapidement possible afin d'utiliser une des méthodes alternatives de contraception d'urgence telle que la mise en place d'un dispositif intra-utérin. Néanmoins, ceci risque de compromettre l'accès anonyme, pratique et gratuit à la contraception d'urgence...

## CHARGE ATROPINIQUE : UN FARDEAU DE TROP PENDANT LA GROSSESSE !

Christine Damase-Michel

Les médicaments possédant des propriétés atropiniques sont nombreux et largement prescrits. On connaît déjà la sensibilité des personnes âgées à leurs effets, en particulier sur les performances cognitives et la mémoire à court terme ([BIP31.fr 2015, 22, 10](#)). Une étude dans notre région, menée à partir de la cohorte EFEMERIS, a examiné les effets de la «charge atropinique» sur le développement cognitif de l'enfant évalué par le médecin lors des examens de santé des 9ème et 24ème mois ([Br J Clin Pharmacol. 2016 Apr 16](#)).

Sur les 43 740 femmes participant à l'étude, 1 sur 3 a reçu au moins un médicament à propriétés atropiniques pendant sa grossesse. Il s'agit le plus souvent de *metopimazine*, *cetirizine*, *oxememazine* et *ranitidine*. La charge atropinique a été calculée en ajoutant les scores de chaque médicament à chaque délivrance au cours de la grossesse. A l'âge de 2 ans, les enfants exposés in utero sont plus nombreux à avoir des difficultés à nommer une image ou à comprendre une consigne simple. Une analyse de sensibilité excluant les patientes traitées par psychotropes ne modifie pas les résultats.

Ces éléments incitent à rester attentifs pour éviter le cumul d'effets atropiniques chez les patients les plus fragiles, en particulier aux âges extrêmes de la vie.

### Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site [www.bip31.fr](http://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'AddictoVigilance). 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](http://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](http://www.bip31.fr).

# SUR D'AUTRES BONNES TABLES

## MAB-PANACÉE

Revue Prescrire 2016, 36, 325

« Depuis quelques années, les anticorps monoclonaux se multiplient. Ils sont reconnaissables par leur dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le segment-clé -mab (qui évoque l'anglais « monoclonal antibody »). D'abord utilisés surtout en cancérologie, ils ont été ensuite proposés dans des situations cliniques de plus en plus courantes. Des « mab » sont ainsi proposés pour abaisser la cholestérolémie : l'*évolocumab* Repatha® et l'*alirocumab* Praluent®. D'autres sont autorisés dans l'asthme et l'urticaire, dans l'ostéoporose et dans diverses affections rhumatismales, immunologiques, infectieuses, neurologiques, oculaires, etc.

Les anticorps monoclonaux ont un certain nombre d'avantages. Ils sont conçus en visant une cible précise (enzyme, récepteur de la surface de cellules cancéreuses, etc...). Les cibles visées dans les tissus malades sont en général plutôt bien connues.

Mais la présence de cibles ailleurs dans l'organisme l'est beaucoup moins. D'où des effets indésirables loin d'être tous connus lors de

la commercialisation.

Ces anticorps monoclonaux sont des protéines. Ils causent parfois des réactions immunoallergiques graves. Certains entraînent une immunodépression qui expose à des infections et des cancers.

Panacée moderne ? Dites-moi quelle est la cible, je vous dirai quel est le « mab » ! Pas si simple. Avant de les proposer aux patients, vérifions d'abord la réalité de l'évaluation à moyen et long termes des bénéfices cliniques et des risques. Elle se révèle rarement à la hauteur des enjeux."

*Commentaire de BIP31.fr : Ce texte rappelle deux grandes notions éternelles de pharmacologie clinique : d'une part, la « spécificité » tant promue par les firmes reste relative, et d'autre part, la balance bénéfices risques d'un médicament n'est véritablement connue que des années après la commercialisation. Elle va dans tous les cas bien au-delà du simple mécanisme d'action sur la cible théorique.*

## COLCHICINE : RESPECTER LES MODALITÉS D'UTILISATION POUR ÉVITER LES SUREXPOSITIONS

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV de Tours

"Pour mémoire, la *colchicine* a une marge thérapeutique étroite et expose la patient à un risque accru de surdosage (diarrhées profuses, déshydratation avec acidose métabolique, troubles circulatoires, atteinte médullaire, oligurie, collapsus cardio-vasculaire...) compliqué de décès dans 30 % des cas, en particulier lorsque les premiers signes de surexposition (diarrhées, troubles digestifs) ne sont pas reconnus. Il est donc important de respecter les contre-indications et les interactions, d'évaluer la fonction rénale et de respecter la posologie recommandée. La colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min selon Cockcroft), en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'association à un macrolide (sauf la spiramycine Rovamycine®) ou à la *pristinamycine* Pyostacine®. Chez le sujet âgé, il faut réduire la posologie. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique non sévère, la posologie efficace doit être la plus faible possible. Pour mémoire, la posologie de 3 mg le premier jour de traitement n'est pas la posologie systématique à prescrire, mais la posologie à ne jamais dépasser. Elle doit être réservée à la prise en charge tardive (< 36 h) d'un accès aigu de goutte, sans dépasser 1 mg/prise. En cas de prise en charge précoce (12 à 36 h après le début de la crise), la posologie de 2 mg/j est suffisante les 3 premiers jours" (*Actual Pharmacol Clin 2016, 104, 5*)."

## EN CAS DE MÉNINGIOME : PENSER À ARRÊTER LE PROGESTATIF !

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV de Tours

"Le lien entre hormones sexuelles et méningiome est évoqué depuis longtemps en raison, notamment, de sa prédominance féminine, de sa croissance pendant la grossesse avec une régression après l'accouchement et de son association à des pathologies hormonodépendantes comme l'endométriose. Par ailleurs, environ 2/3 des méningiomes ont des récepteurs à la progestérone. Des auteurs ont repris les dossiers de 12 patientes porteuses d'un ou plusieurs méningiomes et traitées par un progestatif, l'*acétate de cyprotérone* Androcur®. Toutes avaient un traitement prolongé par acétate de cyprotérone (> 10 ans pour toutes les patientes sauf 1) et chez 11 patientes sur 12, l'arrêt du progestatif a entraîné une régression de la tumeur, sans augmentation de la croissance après un an de suivi. Les auteurs concluent qu'il est indispensable d'arrêter l'*acétate de cyprotérone* en cas de méningiome et que chez certaines patientes traitées au long cours, une surveillance pourrait être systématiquement proposée.

A ce jour, une dizaine d'autres publications font état de croissance de méningiome favorisée par les progestatifs, en particulier l'*acétate de megestrol* Megace®, le *lévonorgestrel* Mirena®, Microval®, NorLevo®..., la *médroxyprogestérone* Depo-Prodason® , Depo-Prodeva® ou l'*acétate de chlormadinone* Luteran® (*Actual Pharmacol Clin 2016, 104, 4*)."

### 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>

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

A retrouver aussi sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) et sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

• **Kétoconazole par voie topique Kétoderm® et génériques** : limitation de l'utilisation chez l'enfant, mises en garde spéciales, précautions d'emploi, effets indésirables à la suite d'une procédure européenne.

• **Pomalidomide Imnovid®** : rares cas de réactivation du virus de l'hépatite B en association avec la dexaméthasone chez des patients présentant des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B.

• **Previscan® fluindione et Permixon® Serenoa repens** : confusion pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques parfois graves.

*Commentaires de BIP31.fr : une raison de plus de prescrire en DCI !*

• **Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan** : demandé depuis longtemps par BIP31.fr

• **Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL** : Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif®, Iclusig® : le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant initiation, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B.

• **Mycophénolate mofétil CellCept® et génériques et mycophénolate sodique Myfortic®** : risque important de tératogénicité.

• **Idelalisib Zydelig®** : restrictions concernant son utilisation dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF) en rechute à la suite de nouveaux résultats d'essais cliniques.

## BENFLUOREX MÉDIATOR®: BILAN DU SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE. POINT D'INFORMATION

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance des produits de santé qu'elle effectue, l'ANSM actualise régulièrement les données de pharmacovigilance des médicaments à base de benfluorex. Parmi les études réalisées, une analyse rétrospective globale du profil de sécurité, ainsi qu'une nouvelle enquête

de pharmacovigilance ont identifié la prise de benfluorex comme une cause médicamenteuse possible mais rare de fibrose pleurale. Toutefois, selon les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), que l'ANSM a consultée, cet effet indésirable très rare ne nécessite pas d'être dépisté systématiquement.

## ASMR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Fabien Despas

Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

### ASMR II (Amélioration "importante") :

**Ivacaftor** (Kalydeco®) 50 mg, et 75 mg, granulé en sachet, dans l'indication :

-« traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 à 5 ans, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R »

### ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :

**Cobimetinib** (Cotellic®) 20 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

-« En association au **vemurafenib** dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 »

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

**Isavuconazole** (Cresemba®) 100 mg, gélule et CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans les indications :

- « chez l'adulte dans le traitement de :

o L'aspergillose invasive ;

o La mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié. »

# 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.



Consultation des « Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance » au CHU de Toulouse

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

# NOUVEAU

## 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

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](http://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](http://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](mailto: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](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr)