



BIP31.FR

Septembre 2016 | BIP31.fr 2016, 23, (3), 31-45



SERVICE DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE ET CLINIQUE
FACULTÉ DE MÉDECINE, CHU DE TOULOUSE
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

- **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 3 2016 DE BIP.FR

Editorial	31
L'ordonnance de BIP31.fr	32
Pharmacologie Clinique	33
Pharmacologie Sociale	35
PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	36
Addictovigilance	39
Médicaments et Reproduction	40
Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	41
Bon Usage du Médicament	41
ASMR des Nouveaux Médicaments	42
Consultation " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance "	43
Page Facebook du service/Déclarez ou interrogez le CRPV	43
Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	43
Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	44

RENDEZ-VOUS

XVIIIES RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE



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).

« AFFAIRE DEPAKINE® » : UNE RAISON DE PLUS DE LIRE BIP31.FR

Jean-Louis Montastruc, Christine Damase-Michel, Isabelle Lacroix

Les médias rappellent largement en cette rentrée le problème des effets indésirables à long terme du *valproate de sodium* Depakine®, Depakote®... à type non seulement de malformations comme celles portant sur le tube neural, mais aussi de troubles neurocomportementaux. Il n'est évidemment pas du ressort de BIP31.fr de rentrer dans la polémique. Nous avons eu seulement la curiosité de regarder si et quand ce risque, dont on nous dit que les prescripteurs n'ont pas eu connaissance, a été signalé dans notre bulletin pharmacologique.

Dans BIP31.fr, la première mention de ce risque date du premier numéro de 2005. On peut donc dire que ces effets indésirables, rappelés plus tard dans un numéro spécial « Psychiatrie » de BIP31.fr de 2007, étaient proposés à la connaissance et à la mise en pratique des lecteurs de BIP31.fr dès que les données de la littérature l'ont justifié.

C'est rappeler, une fois encore, que les connaissances pharmacologiques sur le médicament évoluent sans cesse et qu'il convient d'être à l'écoute des actualités pharmacologiques pour optimiser sans cesse sa prescription. Le savoir pharmacologique est sans cesse mouvant et les acquis de la Faculté (où les risques du valproate sont enseignés dès le début des études médicales) ou de l'Hôpital ne suffisent plus actuellement. Au-delà des simples obligations réglementaires, la formation continue en pharmacologie médicale est une absolue nécessité pour les médecins, pharmaciens, sages-femmes et autres professionnels de santé.

Autrement dit, pour « Prescrire juste au lieu de juste prescrire », lisez et relisez BIP31.fr. Non pas pour faire plaisir à l'équipe de Pharmacologie Médicale de Toulouse, mais dans l'intérêt de nos malades.

L'ORDONNANCE DE BIP31.FR

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

Jean-Louis Montastruc

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

Vous recevez aux urgences un patient de 58 ans, migrant, ne parlant pas le français. Vous apprenez par les pompiers qu'il a été trouvé à la sortie d'un bar, passablement éméché. Vous comprenez que le patient se plaint de sensations vertigineuses et de céphalées. Mais, votre attention est attirée par la présence de rougeurs cutanées diffuses, et notamment au niveau du visage, du cou et du tronc. Il demande fréquemment à boire. Il porte sur lui une ordonnance comprenant *aspirine*, *pravastatine*, *perindopril*, *métronidazole* et *céfalexine*.

Que faites-vous ? Quel est votre diagnostic ? Quelle est votre conduite pratique ?

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

a. Réflexe Pharmacodynamique (ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)

- i. L'*aspirine* est un antiagrégant plaquettaire inhibiteur de la Cox (et plutôt plus de la Cox 1 que de la Cox2) ;
- ii. La *pravastatine* Elisor®, Vasten® est un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, hypolipémiant de référence car 1) a démontré son effectivité sur la mortalité totale et 2) son métabolisme ne dépend pas, à la différence des autres statines, du cytochrome P 450 ;
- iii. Le *perindopril* Coversyl® est un IEC ayant bien démontré son intérêt clinique (son effectivité) ;
- iv. Le *métronidazole* Flagyl® est un antibiotique imidazolé ;
- v. La *céfalexine* Kéforal® est une céphalosporine de première génération.

b. Réflexe iatrogène, ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

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

2. Quel est votre diagnostic ?

a. L'analyse pharmacodynamique et l'application du réflexe iatrogène suggèrent qu'il s'agit d'un EI médicamenteux, à type d'effet antabuse. L'effet antabuse s'observe après ingestion d'alcool éthylique (vous trouvez que le patient est passablement « éméché ») associé à certains médicaments.

b. Cet effet antabuse s'explique généralement par l'accumulation d'acétaldéhyde, un métabolite de l'alcool. Un des facteurs favorisants est représenté par un déficit en l'enzyme métabolisant l'acétaldéhyde, l'acétaldéhyde déshydrogénase, ou encore lorsque un médicament va inhiber cette enzyme.

c. Parmi les médicaments dits à « effet antabuse », figurent, outre le *disulfirame* Esperal®, les nitro-imidazolés (dont le *métronidazole* est le chef de file) ou encore certaines céphalosporines ayant d'une chaîne méthylthiotétrazole (comme la *céfalexine* de notre patient ou d'autres), les antifongiques imidazolés (*kétoconazole* Ketoconazole®, Ketoderm®) ou encore l'immunodépresseur *tacrolimus* cutané Protopic®.

3. Quelle est votre conduite pratique ?

a. Eviter cette association fâcheuse en privilégiant d'autres antibiotiques non soumis à cette interaction médicamenteuse.

b. Appliquer le 3^{ème} réflexe pharmacologique, la déclaration obligatoire 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). En Midi-Pyrénées, j'utilise soit la déclaration en ligne sur www.BIP31.fr ou l'application smartphone VigiBip.

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Vous vous occupez de Madame R. 88 ans en train d'installer des troubles de la mémoire et vraisemblablement une démence. Elle est restée chez elle car sa fille vit avec elle. Elle est traitée par *amlodipine*, *lorazépam*, *amiodarone*, *oxazépam*, l'association

fluticasone + salmétérol, *enalapril*. Comme ses nuits sont de plus en plus agitées, sa fille vous demande de lui prescrire un « tranquilisant qui la fasse dormir ». Vous lui prescrivez donc de l'*hydroxyzine*. Huit jours plus tard, sa fille vous appelle affolée en vous indiquant que sa mère est de plus en plus « impossible » la nuit, alors qu'elle lui donne bien régulièrement tous les médicaments. Que faites-vous ? Quel est votre diagnostic ? Quelle est votre conduite pratique ?

Réponse dans le prochain Bip31.fr

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ATTENTION AUX TERMES PHARMACOLOGIQUES : NE PAS CONFONDRE « GRAVITÉ » ET « SÉVÉRITÉ », « GRAVE » ET « SÉVÈRE » !

Jean-Louis Montastruc

Dans les conversations au lit du malade, on entend souvent parler, à propos de tel ou tel patient, de survenue de réaction ou d'effet secondaire « sévère ». D'autres parleront d'effet « grave ». Outre le fait qu'on ne doit pas parler de réaction ou d'effet « secondaire » mais d'effet « indésirable » (nous y reviendrons), la signification des 2 termes diffère. La terminologie internationale et les définitions de l'OMS nous le rappellent régulièrement.

La sévérité pour un « événement » (dans les essais cliniques) ou un « effet » (en post AMM, dans la vraie vie) indésirable qualifie l'intensité, c'est-à-dire l'importance et le retentissement sur la vie quotidienne du malade. On apprécie l'intensité selon 3 degrés : « faible » n'affectant pas l'activité quotidienne habituelle du patient, « moyen » perturbant l'activité quotidienne habituelle du patient et « fort » empêchant l'activité quotidienne habituelle du patient.

La gravité pour un « événement » (dans les essais cliniques)

ou un « effet » (en post AMM, dans la vraie vie) indésirable définit les conséquences de l'événement ou de l'effet. Un événement ou un effet sera dit « grave » s'il est létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoque ou prolonge une hospitalisation ou se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale.

En pratique, dans les essais cliniques comme dans la vraie vie (en pharmacovigilance à propos des effets indésirables ou en addictovigilance pour les abus), on ne parle pas de sévérité mais uniquement de gravité. Le terme sévère doit donc être proscrit et l'événement ou l'effet seront « graves » ou non. Oublions la sévérité ! Il convient d'utiliser les termes consacrés et validés internationalement dans l'intérêt de nos patients pour une bonne prescription.

PS : La traduction anglaise de « gravité » (« seriousness ») peut prêter à confusion. « Sévère » se traduit par « severe ». On parlera donc d'un « serious effect » ou d'une « serious adverse drug reaction », en oubliant les « severe effects » ou les « severe adverse drug reactions ».

QUELQUES DÉFINITIONS À PROPOS DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

Fabien Despas, Emmanuelle Bondon-Guitton, Jean-Louis Montastruc

De nombreux médicaments s'utilisent chez le patient cancéreux. Leurs dénominations sont souvent diverses et peuvent parfois paraître complexes. En fait, sur le plan pharmacodynamique, on distingue, au sein des anticancéreux, plusieurs classes de médicaments selon leurs mécanismes d'action :

- **Les cytotoxiques** : Médicaments dont la cible correspond à un ou plusieurs éléments participant au cycle cellulaire : ils exercent une action antiproliférative aboutissant à la lyse cellulaire. Les cytotoxiques sont fréquemment dénommés « chimiothérapie » par abus de langage.
- **L'hormonothérapie** : Médicaments ciblant les cancers dits hormono-dépendants, c'est-à-dire dont le tissu tumoral est sensible aux agents pharmacologiques naturels ou dérivés des hormones. Les actions agonistes ou antagonistes sur les récepteurs hormonaux vont permettre de contenir la croissance tumorale (action cytostatique). L'hormonothérapie cible le plus fréquemment les hormones stéroïdes, comme la testostérone, l'œstradiol ou la progestérone.
- **Les thérapies dites « ciblées »** : Elles s'attaquent à des anomalies spécifiques du cancer (par exemple en raison de mutations activatrices dans les voies de transduction cellulaire) ou à des mécanismes participant au développement tumoral (par

exemple, facteurs de croissance vasculaire endothélial VEGFR). Ces médicaments sont souvent cytostatiques, induisant l'arrêt de la prolifération plutôt que la destruction cellulaire. Ces thérapies sont dites « ciblées » par abus de langage car tous les médicaments agissent sur une « cible » (récepteur, canal ionique...). Le terme « ciblé » inaugurerait à l'époque la volonté de rupture dans la stratégie pharmacologique anticancéreuse, tant en terme de mécanismes d'action que d'effets indésirables avec les cytotoxiques.

- **L'immunothérapie** divisée en 2 groupes
 - o *Stimulants des défenses immunitaires (immunostimulants* selon la classification ATC): Médicaments dont l'action passe par la restauration de l'immunité anti tumorale déficiente, le plus souvent par activation de sous populations lymphocytaires cytotoxiques ;
 - o *Immunodépresseurs (ou immunosuppresseurs)* dont l'objectif est de diminuer la multiplication de certaines cellules immunitaires présentant des propriétés tumorales (exemple : thalidomide) (d'après « Bon Usage du Médicament et des Thérapeutiques non médicamenteuses » Polycopié UE 10, CNPM, APNET, Medline Editions, 2014, 513).

STATINES CHEZ LE SUJET ÂGÉ : QUELLE EFFECTIVITÉ ?

Jean-Louis Montastruc

Si le bénéfice des statines en prévention secondaire chez l'adulte ne se discute pas, on s'interroge toujours du réel intérêt, en termes d'effectivité, des statines chez le sujet âgé.

Voici une étude pragmatique rétrospective chez des sujets de plus de 80 ans (moyenne 85.2 ans) hospitalisés de janvier 2006 à décembre 2010 avec maladie coronarienne. Parmi les 1262 sujets, 913 ont reçu une statine et les autres non. Le critère

d'évaluation a été la mortalité toutes causes (un vrai critère « dur ») après un suivi d'un peu plus de 3 ans.

Les participants sous statines sont plus fréquemment des hommes recevant d'autres médicaments avec un diagnostic d'infarctus du myocarde et les traditionnels facteurs de risque cardiovasculaires. Après ajustement et utilisation d'un score de propension, la mortalité totale [HR = 0.88 (0.74-1.05)] s'avère identique avec ou sans statine dans la population totale, comme chez les sujets

de 80 à 84 ans ou encore ceux de plus de 85 ans.

Les auteurs concluent que ces résultats interrogent sur le bénéfice des statines en prévention secondaire dans la vie réelle chez les plus de 80 ans (*J Am Geriatr 2016, 64, 1475*).

MICONAZOLE EN POUVRE ET AVK: EXISTE-IL UNE INTERACTION ?

Thomas Berbain, Emmanuelle Bondon-Guitton

Le *miconazole* est un antifongique imidazolé. Par voie générale ou en gel buccal, il est contre-indiqué avec les AVK (*fluindione, warfarine, acénocoumarol*). Il inhibe l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 et augmente les concentrations plasmatiques des AVK, métabolisés par cette isoenzyme, exposant alors à des hémorragies pouvant être « graves ». Cette contre-indication n'est pas mentionnée pour la forme poudre en application locale dont le passage systémique est très faible, avec une biodisponibilité inférieure à 1%. Cependant, cette biodisponibilité peut être augmentée par l'utilisation de pansement occlusif, l'application sur de larges surfaces, sur une peau lésée ou

sur une zone proche d'une muqueuse (*Eur J Clin Pharmacol. 2010;66, 1171*). Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous avons retrouvé 3 cas d'augmentation de l'INR imputée à l'interaction entre le miconazole en poudre et un AVK.

En conclusion, compte-tenu de la diffusion systémique possible du miconazole en poudre et du risque hémorragique accru lors d'association aux AVK, il est important d'évaluer la balance bénéfices/risques avant de prescrire du miconazole en poudre chez un patient traité par AVK.

FAUT-IL CONTINUER À PRESCRIRE DES ANTIDÉPRESSEURS DANS LA DÉPRESSION DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT ?

Alexis Revet, François Montastruc

Les résultats d'une méta-analyse en réseau (*Lancet 2016, 881*) dirigée par Andréas Cipriani et centrée sur l'évaluation de la balance bénéfices/risques des antidépresseurs dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent ont été publiés dans le Lancet en juin 2016. Il s'agit de la première méta-analyse comparant directement 14 antidépresseurs sur des critères d'efficacité (amélioration de la symptomatologie dépressive) et de sécurité (interruption due à des effets indésirables).

Les conclusions des auteurs sont les suivantes : « these drugs do not seem to offer a clear advantage for children and adolescents. Fluoxetine is probably the best option to consider when a pharmacological treatment is indicated ». Malgré les limites inhérentes à toute méta-analyse, ces résultats confirment que l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent dans cette indication doit rester prudente.

En pratique, la HAS (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/manifestations_depressives_fiche_de_synthese_prise_en_charge_therapeutique.pdf) recommande de prescrire la fluoxétine uniquement dans les épisodes dépressifs caractérisés de l'adolescent d'intensité sévère, résistants ou s'aggravant malgré une prise en charge psychothérapeutique ou bien présentant des signes de gravité, et toujours en association à une prise en charge psychothérapeutique spécifique. Une surveillance rapprochée du risque suicidaire durant les premières semaines de traitement doit par ailleurs être réalisée.

Dans un commentaire de cet article (*Lancet 2016, 844*), l'équipe éditoriale du Lancet insiste d'ailleurs sur le fait que : « L'efficacité thérapeutique d'une relation avec un clinicien bienveillant et soutenant reste avérée, même en-dehors d'un cadre psychothérapeutique plus formel, et une

prescription prudente de fluoxétine n'a pas apporté la preuve de sa supériorité par rapport à ce type de relation. »

Soulignons enfin que dans une revue de la littérature de 2012, Purper-Ouakil et al. (*Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2012, 20*) avaient mis en avant le fait que c'est dans les troubles anxieux (et non dans la dépression) que les antidépresseurs ont démontré la meilleure balance bénéfices/risques chez l'enfant et l'adolescent, bien qu'ils n'aient pas obtenu à l'heure actuelle d'AMM dans cette indication.

LA PRÉGABALINE : ENFIN UN TRAITEMENT EFFICACE DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS ?

Florence Moulis

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) se caractérise par des paresthésies ou dysesthésies des jambes survenant préférentiellement le soir au repos, s'accompagnent d'un besoin irrésistible de bouger, avec un soulagement partiel et temporaire par la mobilisation des membres inférieurs.

De nombreux médicaments sont associés au développement ou à l'aggravation de ce syndrome. Le système dopaminergique serait très impliqué dans la physiopathologie complexe du SJSR. Parmi ces médicaments, les psychotropes et notamment les neuroleptiques (*risperidone* Risperdal®, *olanzapine* Zyprexa®...) et les antidépresseurs toutes classes confondues sont particulièrement impliqués. Dans une moindre mesure, d'autres médicaments tels que le *lithium*, la *ranitidine*, l'*interféron alpha*, le *tramadol* y sont également associés ([Prescrire, 2010, 30, 271](#)).

Quand un médicament est envisagé pour les formes sévères, certains agonistes dopaminergiques ont une AMM (*pramipexole*

Sifrol®, *rotigotine* Neupro®). L'efficacité de ces médicaments reste très modeste, avec dans de nombreux cas une aggravation paradoxale du syndrome lors d'un traitement prolongé. Leurs effets indésirables sont disproportionnés (troubles du comportement compulsifs, troubles digestifs...).

Une revue récente de la littérature incluant 5 études a montré que la *prégabaline* Lyrica®, un antiépileptique agissant sur les canaux calciques voltage-dépendants, utilisée à des doses allant de 150 à 600 mg par jour, réduisait significativement les symptômes et améliorait le sommeil ([Ann Pharmacother, 2016, 50, 580](#)). Les principaux effets indésirables étaient "attendus" (sommolence ou sensations vertigineuses).

Il est important de rappeler qu'il s'agit en France d'une pratique hors AMM et que des abus, détournements d'usage à visée récréative ont été signalés depuis quelques années, appelant à la prudence dans la prescription de ce médicament.

NON, LE BACLOFÈNE N'A PAS PROUVÉ SON EFFICACITÉ !

Margaux Lafaurie (interne), Maryse Lapeyre-Mestre

Début septembre, les médias se sont fait l'écho de l'efficacité « enfin démontrée » du baclofène dans l'alcoolodépendance, à l'occasion de la présentation des résultats très attendus des études françaises BACLOVILLE et ALPADIR lors du congrès commun de l'ISBRA/ESBRA (Société Internationale/Européenne de Recherche Biomédicale sur l'Alcoolisme) à Berlin les 5 et 6 septembre 2016. Pour mémoire, le *baclofène* Lioresal®, agoniste des récepteurs GABA-B (indiqué dans la spasticité musculaire d'origine neurologique), est prescrit en France à forte dose dans le traitement de l'alcoolodépendance. Depuis 2014, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) encadre cet usage dans le maintien de l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool, dans l'attente d'un dépôt d'AMM. Jusqu'à présent, les données françaises et internationales étaient insuffisantes pour conclure à un rapport efficacité sécurité favorable dans ces indications ([BIP31.fr 2010, 17, suppl.1, 4](#) ; [BIP31.fr 2012, 19, 9](#)).

L'essai ALPADIR, essai randomisé en double insu du laboratoire Ethypharm, a comparé 158 patients alcoolodépendants sous baclofène à la dose cible de 180 mg/j à 162 patients sous placebo. Deux tiers des patients ont atteint la dose cible (moyenne 135,5 mg). Le critère de jugement principal était le maintien de l'abstinence, qui a concerné 11,9% des patients sous

baclofène contre 10,5% sous placebo. Aucune différence significative n'a été observée dans l'essai, que ce soit sur ce critère principal ou sur l'ensemble des critères secondaires, à l'exception d'une moindre consommation d'alcool chez les plus forts buveurs de l'essai. Par ailleurs, même si aucun effet indésirable « grave » ou « inattendu » n'a été rapporté, les effets indésirables connus (sommolence, vertiges, crises d'angoisse) étaient moins souvent observés sous placebo ([BIP31.fr 2012, 19, 40](#)).

L'étude BACLOVILLE était un essai pragmatique en médecine générale, conduit par l'AP-HP dans le cadre d'un financement PHRC. Cet essai prévoyait l'utilisation chez 320 patients alcoolodépendants de *baclofène* jusqu'à 300 mg/j, comparé au placebo, sans exclusion des patients présentant des pathologies psychiatriques ou d'autres addictions. Les données présentées au congrès de Berlin montrent que 56,8% des patients sous baclofène contre 36,5% sous placebo, ont atteint le critère de jugement principal de l'étude, c'est-à-dire abstinence ou réduction de la consommation jusqu'au niveau faible de risque de l'OMS (moins de 4 verres/jour chez l'homme et 2 chez la femme). Cependant, ces résultats ont été présentés à partir d'imputation des valeurs manquantes, données non fournies lors de la présentation, comme d'ailleurs aucun autre des critères de jugement de l'étude, en particulier les effets indésirables. Etant

donné les taux d'arrêt rapportés sous forte dose de *baclofène* (50%), on peut s'interroger sur de tels résultats, qui par ailleurs accordent au bras placebo un bénéfice plus favorable que celui observé dans la littérature (y compris l'essai ALPADIR en milieu hospitalier).

A ce jour, les résultats détaillés des 2 études ne sont pas accessibles, ce qui ne permet pas de juger sur pièce. De plus, dans le compte rendu médiatisé des 2 études, l'étude « industrielle » apparaît présentée de façon plus rigoureuse et objective, que ne l'est l'étude académique.

Pour terminer, il convient de rappeler qu'aucune étude bien faite n'a comparé le *baclofène* aux autres médicaments de la dépendance à l'alcool, *naltrexone*, *nalmefène* ou *acamprosate*, et que l'« efficacité » de ces produits est au mieux modeste. Aucune étude n'a d'ailleurs exploré l'impact en termes de morbi-mortalité, ce qui est certainement un objectif impossible à démontrer compte tenu des très faibles taux de maintien d'abstinence ou de réduction de consommation observés pour tous ces médicaments en comparaison au placebo.

Agiter comme un chiffon rouge l'illusion d'un produit miracle, que ce soit dans l'alcoolodépendance, ou dans tout autre domaine pathologique, est tout simplement malhonnête.

LE SAVIEZ-VOUS ? TICAGRÉLOR BRILIQUE® ET PATIENTS HIV

Jean-Louis Montastruc

Le *ticagrélor* est un antiagrégant plaquettaire de structure proche de l'adénosine, agissant, comme les autres médicaments de sa classe, par inhibition irréversible des récepteurs de l'adénosine diphosphate des plaquettes. Ce médicament est transformé en métabolite actif par l'isoenzyme du CYP3A4 (et aussi du 3A5). Ainsi, les médicaments inhibant cette enzyme, les « inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 », diminuent le métabolisme du ticagrélor et conduisent donc à une majoration de ses effets pharmacologiques.

C'est notamment le cas de l'antiprotéase du HIV, *ritonavir* Norvir® ou dans Kaletra® ou Viekirax®, puissant inhibiteur, qui

est ainsi contre-indiqué en association avec le *ticagrélor*. C'est aussi le cas des autres forts inhibiteurs du CYP3A4, dont les macrolides (sauf la *spiramycine* Rovamycine®), le *kétoconazole* Ketoconazole®, l'*atazanavir* Reyataz® ou enfin la prise répétée de jus de pamplemousse.

Enfin, la logique pharmacologique suggère une surveillance accrue des patients sous cardiotropes *diltiazem* Tildiem®, *verapamil* Isoptine® ou *amiodarone* Cordarone®, eux aussi des inhibiteurs de cet isoenzyme.

Comme il est difficile de « Prescrire juste » !

PHARMACOLOGIE SOCIALE

AGENCES DE RÉGULATION OU DE RÈGLEMENTATION ?

Professeur Pierre Biron, Pharmacologue Médical, Montréal

Les anglais utilisent *régulation* dans les deux sens que lui donnent les francophones. En français, *règlementation* et *régulation* ne sont pas synonymes même si plusieurs auteurs ne font pas la différence.

La *régulation* est un terme de physique (*régulation thermique*), de finance (*régulation des marchés*), de circulation (*régulation du trafic*), de biologie (*régulation de la glycémie*), de technologie (*régulation d'un chronomètre*), de zoologie (*régulation des populations*), afin d'atteindre un équilibre, de stabiliser un système.

La *règlementation* relève de la sociologie, la politique, l'administration. C'est l'ensemble des règlements imposés, des dispositions des lois, des règles découlant d'un décret, d'une directive qui impose des obligations ou régissent une activité sociale. Quand on assujettit une activité à des règlements, telle que l'approbation

de médicaments, on *règlemente*, on ne *régule* pas. « Agence de *régulation* » est un anglicisme sémantique à éviter. *Regulators* peut se traduire par *réglementeur*. *Regulatory* dans un contexte de *régulation* se traduit par *régulateur* (mécanisme *régulateur* de la tension artérielle, d'une horloge...) et par *règlementaire* dans un contexte de *règlementation* comme en pharmacovigilance à l'EMA.

La *règlementation* peut avoir pour objectif la *régulation*, mais peut aussi avoir de tout autre but. Inversement, la *régulation* peut se faire à travers des règlements, mais peut aussi se faire d'autres façons.

Pour finir, les partisans de la nouvelle orthographe mettront un accent grave sur le premier 'e', d'où *règlementation*. *Références* : Larousse, Cnrtl, Office de la langue française (Québec), TermiumPlus (Canada).

PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

ATTEINTES RÉTINIENNES MÉDICAMENTEUSES

Jean-Louis Montastruc

L'équipe de Pharmacologie Clinique et le CRPV de Poitiers ont étudié les atteintes rétiniennes d'origine médicamenteuse. Nous reprenons ici le résumé de leur article ([Thérapie 2016,71,365](#)).

« La rétine est la partie de l'œil décrite comme étant la plus sensible à la toxicité des médicaments. Des rétinoopathies médicamenteuses ont été décrites mais les données à ce sujet sont peu abondantes et parfois contradictoires concernant notamment la gravité potentielle des lésions engendrées. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'association potentielle entre médicaments et atteintes rétiniennes à partir des données françaises de pharmacovigilance. La méthode cas/non cas au sein de la banque nationale française de pharmacovigilance a été utilisée afin d'identifier les molécules susceptibles d'induire des rétinoopathies. Les « cas » correspondaient aux atteintes rétiniennes enregistrées entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012. Les « non-cas » correspondaient à tous les autres effets indésirables enregistrés sur la même période. Afin d'évaluer l'association entre la prise médicamenteuse et la survenue de rétinoopathies, l'odds-ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 % ont été calculés pour les molécules associées à au moins 3 cas. Parmi

les 123 687 effets indésirables enregistrés durant la période étudiée, 164 cas d'atteintes rétiniennes ont été identifiés. Des associations significatives ont été retrouvées pour 11 molécules. Les principales classes thérapeutiques concernées étaient les antirhumatismaux (*hydroxychloroquine*, *chloroquine* et *étanercept* : 18 cas), les anti-infectieux (*ribavirine*, *PEG-interféron-alfa-2a* et *céfuroxime* : 16 cas) et les anticancéreux (*imatinib* et *létrazole* : 8 cas). Trois autres médicaments ont également été retrouvés : le *raloxifène* (5 cas), l'*érythropoïétine bêta* (4 cas) et le *ranibizumab* (3 cas). En tenant compte des limites de la méthodologie, notre étude a confirmé l'association entre des atteintes rétiniennes et des molécules déjà connues pour entraîner de tels effets telles que les *aminoquinolines*, les interférons, l'*imatinib* ou le *ranibizumab*. D'autres associations moins décrites, notamment avec l'*érythropoïétine*, la *céfuroxime*, le *létrazole* et l'*étanercept*, ont également été retrouvées et nécessiteraient des études prospectives afin de confirmer celles-ci.

Devant une atteinte rétinienne, il faut aussi penser « Médicament » et « réflexe iatrogène » !

NE PAS MONTRER TOUS LES EFFETS INDÉSIRABLES ISSUS DES ESSAIS CLINIQUES: L'EXEMPLE DE L'ORLISTAT

Par Pascale Olivier

BIP31 dénonce régulièrement l'insuffisance de déclaration des effets indésirables médicamenteux que ce soit en post-AMM ou durant les phases d'essais cliniques ([BIP31.fr 2013, 2015](#); [BIP31.fr 2015, 22,30](#)). Un dernier exemple édifiant concerne l'*orlistat* Xenical®, un médicament inhibiteur des lipoprotéines lipases, commercialisé pour perdre du poids.

Des chercheurs danois indépendants ont examiné des milliers de données de sécurité, issues de rapports cliniques rapportant les conclusions de 7 essais cliniques comparant l'*orlistat* au placebo ([PLoS Med 13\(8\):e100210](#)). Malgré les engagements de transparence de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), ces rapports ont été difficiles à obtenir par les chercheurs. Après analyse de ces données, il apparaît que le laboratoire commercialisant l'*orlistat* a minimisé les effets indésirables de l'*orlistat* dans les rapports destinés aux autorités de santé et aussi dans les publications scientifiques. Au

total, seuls de 3 % à 33 % du nombre d'effets indésirables (EI) relevés dans les essais étaient réellement rapportés dans les publications. Dans une étude en particulier, les auteurs ont trouvé que le nombre et la durée des EI avaient été minimisés par rapport à la réalité.

Ces études datent des années 1990 et on peut se demander si ces pratiques existent toujours. C'est sûrement à cause de celles-ci que l'agence du médicament américaine (FDA) puis l'EMA en Europe demandent maintenant systématiquement les données brutes des essais cliniques pour toute demande d'AMM.

En conclusion, les auteurs proposent que les « revues systématiques » des risques liés à un médicament analysent aussi les données « sources » [c'est-à-dire les rapports cliniques (qui devraient être rendus publiques par l'EMA) et les protocoles des essais] en plus des articles scientifiques publiés.

METFORMINE ET CARENCE EN VITAMINE B12

Margaux Lafaurie (interne), François Montastruc

La *metformine* est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiques, réduisant la glycémie basale et postprandiale. C'est le médicament antidiabétique de choix ayant prouvé son efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité à long terme. Parmi les effets indésirables de la *metformine*, il est important de connaître la carence en vitamine B12. La vitamine B12, ou cobalamine, est apportée exclusivement par l'alimentation. C'est un cofacteur essentiel aux processus de synthèse des acides nucléiques. La carence peut se traduire par l'apparition d'atteintes hématologiques (anémie mégaloblastique voire pancytopenie) et/ou muco-cutanées (glossites, ulcères...) et/ou neurologiques (paresthésies, polynévrites...). Il existe de nombreuses hypothèses quant au mécanisme de cette carence induite par la *metformine* : altération de la motilité intestinale, prolifération bactérienne, inhibition directe de l'absorption de la vitamine B12.

A l'heure actuelle, la prise en charge de la carence en vitamine B12 symptomatique induite par la *metformine* au long cours ne bénéficie pas de preuves suffisantes ni de consensus dans la littérature. Cependant, certains auteurs ([BMJ 2014;349:g4388](#)) proposent des alternatives de prise en charge après évaluation de la balance bénéfices/risques de l'arrêt de la *metformine* sur

l'équilibre du diabète:

- Si une alternative à la *metformine* est envisageable, il convient d'arrêter la *metformine* et de réaliser une correction de la carence en vitamine B12 par cyanocobalamine per os ou par voie IM
- Si l'arrêt de la *metformine* n'est pas envisageable, les auteurs proposent de poursuivre la *metformine* et de réaliser une correction de la carence puis une supplémentation en vitamine B12 au long cours. Le rythme des dosages de la vitamine B12 ainsi que les modalités de la supplémentation dans ce contexte ne bénéficient pas de consensus.

En plus de la *metformine*, les inhibiteurs de la pompe à proton IPP ainsi que les antihistaminiques H2 antisécrétoires gastriques (« *tidine* ») peuvent être responsable de carence en vitamine B12.

En pratique, le choix de la prise en charge doit se faire en fonction de la situation clinique du patient et de l'équilibre de son diabète. Votre Centre Régional de Pharmacovigilance ainsi que la consultation « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance » peuvent vous apporter une aide dans la prise en charge de cet effet indésirable.

DYSPLASIE UTÉRINE À PAPILLOMAVIRUS SOUS NATALIZUMAB TYSABRI®

Quentin Dardonville (interne), Geneviève Durrieu

Le *natalizumab* Tysabri® est un anticorps monoclonal (MAB) anti intégrine 4 1 indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente. Ce biomédicament va se fixer sur les cellules immunitaires pour empêcher leur migration à travers l'endothélium. Moins de lymphocytes pénètrent dans les tissus inflammatoires, notamment dans le système nerveux central, mécanisme qui permettra de diminuer la destruction de la gaine de myéline dans la SEP. Cet effet immunosuppresseur a aussi pour conséquence la survenue d'infections notamment avec des virus herpétiques et des leuco-encéphalopathies multifocales progressives à JC virus.

De récents signalements rapportent des cas de dysplasies utérines à papillomavirus (HPV) avec le *natalizumab*. On recense 4 cas dans la base française de Pharmacovigilance. Ces notifications concernent des jeunes femmes âgées de 20 à 40 ans pour lesquelles un examen cytologique a confirmé l'infection à HPV. Quatre cas de dysplasies cervicales à HPV associées au *natalizumab* ont été publiés par le Centre de Pharmacovigilance hollandais ([Neth J Med. 2013,71,494](#)). Les auteurs soulignent l'importance d'une surveillance gynécologique chez les femmes traitées par *natalizumab*.

Ces observations constituent un nouvel exemple de la non-spécificité tissulaire des anticorps monoclonaux.

MALADIES DES VOIES BILIAIRES ET MÉDICAMENTS INCRÉTINOMIMÉTIQUES : UNE NOUVELLE ASSOCIATION

Jean-Louis Montastruc

Les médicaments incrétinomimétiques comprennent, d'une part les inhibiteurs de la DPP-4 ou « gliptines » utilisables per os (*sitagliptine* Januvia® Xelevia® et dans Janumet® Velmetia®, *ildagliptine* Galdus® et dans Eucreas®, *saxagliptine* Onglyza® et dans Komboglyze®) et les agonistes du GLP-1 actifs par voie parentérale (*exénatide* Byetta®, Bydureon®, *liraglutide* Victoza®, *lixisénatide* Ixumia®). Ces médicaments hypoglycémiant, n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité (en termes de mortalité), sont à réserver à la seconde ou mieux troisième intention dans le diabète de type 2. Leur effet hypoglycémiant résulte de l'activation finale du récepteur du GLP-1 qui active la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendant. Ils inhibent aussi la sécrétion de glucagon.

À côté de leur action sur le métabolisme glucosé, le GLP-1 est aussi connu pour augmenter la prolifération et l'activité fonctionnelle des cholangiocytes. Cette propriété pharmacodynamique est une nouvelle illustration de l'absence de la fameuse « sélectivité » tant prônée par les leaders d'opinion. Cette observation pose aussi la question de la relation entre exposition aux incrétinomimétiques et maladies des voies biliaires. En fait, on retrouve depuis 2007 dans la base de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase® plus de

1000 notifications d'effets indésirables à type de cholélithiases, cholécystites et cholangites ainsi que près de 80 cas de néoplasies des voies biliaires ou de la vésicule biliaire.

Ainsi, nos collègues pharmacologues de Montpellier et l'équipe de pharmacoépidémiologistes de Montréal - McGill ont recherché cette association à partir d'une cohorte sur la base anglaise de prescription UKCPRD avec plus de 70 000 patients de 18 ans ou plus débutant un médicament du diabète entre 2007 et 2014.

L'utilisation actuelle d'analogues du GLP-1, mais pas des inhibiteurs de la DPP-4 (« gliptines »), est associée dans ce travail à un excès de risque de maladie vésiculaire (comme cité plus haut) avec HR ajusté de 1.79 (1.21-2.67) par comparaison à l'utilisation d'au moins 2 autres médicaments du diabète. On trouve aussi une association entre exposition aux agonistes du GLP-1 et cholécystectomie ([JAMA Intern Med. 2016 Aug 1](#)).

Ce beau travail met donc en évidence un nouvel effet indésirable « grave » pour les agonistes du GLP-1, mais pas pour les gliptines. Celui-ci s'ajoute à une liste déjà longue : vomissements, dyspepsies, troubles de l'appétit, pancréatites, insuffisances rénales, pertes de poids excessives, manifestations d'hypersensibilité... Vous avez dit balance bénéfiques / risques ?

NITROFURANTOÏNE FURADANTINE® : GARE AU MÉSUSAGE!

Laura Bertrand (interne)

La nitrofurantoïne est un antibiotique urinaire de la famille des nitrofuranes. Du fait de l'absence de résistance bactérienne, ce médicament a été largement utilisé dans les cystites.

En 2012, après des signaux de pharmacovigilance sur le risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires, ses indications ont été restreintes. En Mai 2016, l'ANSM a rappelé l'existence d'un mésusage de cet antibiotique : environ 60% des prescriptions n'étaient pas conformes selon les études ANSM 2012-2015.

Ainsi, il convient de rappeler que la nitrofurantoïne est indiquée dans le traitement curatif des cystites documentées chez la femme adulte et la fille à partir de 6 ans lorsqu'aucun autre antibiotique présentant une meilleure balance bénéfices risques ne peut être utilisé par voie orale.

En pratique, la prescription de nitrofurantoïne dans les cystites doit respecter 4 conditions:

1. Utilisation en traitement curatif et non prophylactique,
2. Pour des infections documentées,
3. Uniquement chez la femme,
4. Pour une durée brève (5 à 7 jours).

LES DÉCLARATIONS SPONTANÉES DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX SONT-ELLES BIEN INFORMÉES ?

Julien Jacquot, Geneviève Durrieu

Une déclaration d'effet indésirable médicamenteux (EIM) doit contenir, selon les bonnes pratiques de Pharmacovigilance (PV), des informations "obligatoires" [5 items: initiales du patient, date de naissance, genre, nature et date de survenue de l'EIM et le(s) médicament(s) suspect(s) avec les dates d'administration] et des informations "non-obligatoires" mais nécessaires pour évaluer au mieux la relation de causalité entre le médicament et l'EIM (4 items: antécédents médicaux, médicaments concomitants, description clinique et évolution de l'EIM et résultats de la recherche étiologique). La qualité et l'efficacité des systèmes de PV dépendent du respect de ces directives. Si plusieurs études sur l'évaluation des

déclarations d'EIM ont été publiées ([Drug Saf. 2014, 37, 65](#); [Drug Saf. 2012, 35, 837](#); [Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012, 21, 565](#)), aucune n'a été conduite auprès des médecins généralistes (MG).

Une analyse des EIM spontanément déclarés par les MG de Midi-Pyrénées entre le 1er Janvier 2010 et le 31 Décembre 2013 a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Midi-Pyrénées (CRPVMP). Les déclarations spontanées (DS) ont été classées en trois catégories: "bien documentées" (les 9 items présents), " moyennent documentées" (les 5 items obligatoires présents) et "peu documentées", tous les autres cas.

Sur 613 DS évaluées, 78 (12,7%)

étaient "bien documentées", 420 (68,5%) "moyennement documentées" et 115 (18,8%) "peu documentées". Les items les moins présents étaient les médicaments concomitants (37,0%) et les résultats de la recherche étiologique (27,7%). Une DS "bien documentée" était significativement associée à un effet indésirable "grave" (OR = 1,70 [1,04 à 2,76], p = 0,01). L'association avec le lieu de pratique du MG ou le moyen de déclarations des EIM au CRPVMP (e-mail, lettre ou fax ou réalisées en ligne sur le site BIP31.fr) n'était significative.

En conclusion, seulement 1 DS sur 8 était "bien documentée". Il semble donc important d'œuvrer tous ensemble pour augmenter la qualité des DS et ainsi, améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments.

ADDICTOVIGILANCE

ACIDE LYSERGIQUE AMIDE (LSA) ET EFFETS PSYCHOACTIFS

Camille Ponté, Maryse Lapeyre-Mestre

L'acide lysergique amide (LSA) est une substance psychoactive naturelle, présente dans les graines de certaines variétés de plantes (Ipomées, Liane d'argent ou Rose des bois, et *Rivea corymbosa*) et consommée pour ses effets hallucinogènes ; effets qui seraient médiés par une action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₂. Entre mai et août 2016, le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse a reçu 4 signalements en lien avec des consommations de LSA, dont 2 cas graves. Deux usagers expérimentés de substances psychoactives, sous médicament de substitution opiacée (*buprénorphine* et *méthadone*), ont rapporté des effets similaires au diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), particulièrement intenses et désagréables après avoir consommé des gélules contenant de l'Hawaïian Baby Woodrose' (HBW), une des appellations donnée à la Liane d'argent. Ces gélules sont présentées comme ayant des vertus euphorisantes, psychédéliques

et aphrodisiaques. Dans les deux autres cas, la consommation de graines d'Ipomée Volubilis en tisane, a conduit à une hospitalisation pour état confusionnel avec hallucinations, propos délirants et/ou agressivité ayant nécessité une contention physique. Les deux sujets présentaient des troubles de la personnalité et des antécédents de polyconsommation.

D'autres cas liés à l'usage de LSA ont été publiés : un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible révélé par des convulsions (*Neurocrit Care, 2008,9*), un épisode psychotique ayant nécessité une hospitalisation (*Hawaii Med J, 2003,62*) et un décès (*Forensic Sci Int, 2010,197*). Bien que chimiquement proche du LSD, le LSA n'est pas classé stupéfiant. Les effets non recherchés et graves rapportés, indépendants des doses utilisées, incitent à informer professionnels et usagers sur les risques liés à la consommation de LSA.



FALSIFICATION D'ORDONNANCES SÉCURISÉES DANS LA RÉGION MIDI PYRÉNÉES : UNE ÉTUDE RÉALISÉE À PARTIR DES DONNÉES DE L'ENQUÊTE OSIAP

Cécile Hoarau, Emilie Jouanjus

Le recours à la falsification d'ordonnances peut constituer un moyen détourné pour se procurer des médicaments. En théorie, cette falsification est rendue impossible par l'utilisation de supports de prescription sécurisés. Or, des ordonnances sécurisées sont collectées chaque année par le Réseau Français d'Addictovigilance dans le cadre de l'enquête OSIAP (Ordonnances suspectes Indicateur d'Abus Possible).

Afin d'évaluer l'ampleur de ce phénomène, nous avons analysé les ordonnances sécurisées enregistrées dans la base de données OSIAP entre 2001 et 2014 en Midi-Pyrénées. Au total, 187 ordonnances sécurisées ont été identifiées, représentant 17,4% des ordonnances collectées. Après une forte hausse observée entre 2011 (8,9%) et 2012 (15,7%), la part d'ordonnances sécurisées a ensuite diminué au cours des années suivantes. Les médicaments psychoactifs, qui sont particulièrement à risque d'être détournés de leur utilisation thérapeutique à des fins d'abus et de dépendance, étaient les plus fréquemment retrouvés. Les médicaments les plus cités étaient la

buprénorphine (citée 277 fois), le *flunitrazépan** (192), le *sulfate de morphine* (166), et le *zolpidem* (143). Ces résultats se confirment en 2015 : la *buprénorphine*, toujours en tête avec 37 citations, est suivie du *sulfate de morphine* (30) et du *zolpidem* (24).

Ces résultats indiquent qu'il est nécessaire que les professionnels de santé maintiennent leur vigilance à l'égard du phénomène de la falsification d'ordonnances.

*Ce médicament n'est plus commercialisé depuis 2013.

FONCTION RÉNALE ALTÉRÉE : POURQUOI L'OXYCODONE DOIT-ELLE FAIRE L'OBJET D'UNE ADAPTATION DE POSOLOGIE ?

Thomas Berbain (interne), Margaux Lafaurie (interne), Anne Roussin

Comme pour la *morphine*, une adaptation de la posologie de l'*oxycodone* doit être envisagée en cas d'altération de la fonction rénale en raison du risque de majoration des effets indésirables opioïdes liés à l'accumulation dans l'organisme de ces substances et de leurs métabolites actifs.

La morphine-6-glucuronide M6G est le métabolite actif de la *morphine* produite par l'enzyme hépatique UGT. L'*oxycodone* est métabolisée en partie par le CYP2D6 pour produire l'*oxymorphone*, métabolite actif de plus forte affinité pour les récepteurs opioïdes mu que l'*oxycodone* et ayant le statut de médicament antalgique opioïde dans plusieurs pays. En raison du polymorphisme génétique du CYP2D6, le taux de production de l'*oxymorphone* à partir de l'*oxycodone* varie suivant les individus.

Selon les recommandations récentes de la Société Française d'Évaluation et de Traitement de la Douleur pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, en cas de fonction rénale altérée, l'adaptation posologique est du même ordre pour l'*oxycodone* que pour la morphine ([Presse Med, 2016,45, 447](#)).

MÉDICAMENTS & REPRODUCTION

NOUVEAUX MÉDICAMENTS DE L'HÉPATITE C ET GROSSESSE. QU'EN EST-IL ?

Marion Vancassel (interne)

L'extension des indications remboursables des antiviraux de l'hépatite C : *sofosbuvir* Sovaldi®, *ledipasvir/sofosbuvir* Harvoni®, *simeprevir* Olysio®, *daclatasvir* Daklinza®, *dasabuvir* Exviera® et *ombitasvir/paritèpravir/ritonavir* Viekirax® risque de conduire à de plus en plus de prescriptions chez les femmes en âge de procréer et donc à des expositions en cours de grossesse.

Nous avons donc fait un point sur les données de la littérature sur les risques de ces médicaments chez la femme enceinte.

Daclatasvir, *paritèprevir* et *ombitasvir* sont tératogènes chez l'animal. Pour *daclatasvir*, des malformations des yeux, des oreilles, du cerveau, du crâne, du nez, de la lèvre, du palais, du système cardiovasculaire, des côtes et des membres ont été observées. Le *paritèprevir* associé au ritonavir a induit des malformations des dents et des yeux ainsi que des malformations des paupières chez

la souris. Pour *ombitasvir*, les malformations étaient ophtalmiques (microphthalmie) et dentaires (absence des incisives) avec des malformations des paupières augmentées chez la souris.

Le *simeprevir* a des effets sur le squelette foetal avec un retard d'ossification à doses élevées chez la souris.

Les données humaines sur ces médicaments chez la femme enceinte sont très limitées. Nous disposons de données peu nombreuses mais rassurantes uniquement pour *sofosbuvir* (environ 300 grossesses suivies).

Pour conclure, parmi les nouveaux médicaments de l'hépatite C, le *sofosbuvir* est, à ce jour, le mieux évalué. En cas d'exposition accidentelle en début de grossesse à l'un de ces médicaments, un suivi échographique minutieux devra être réalisé, notamment des organes cibles pour *daclatasvir*, *paritèprevir* et *ombitasvir*.

LA BASE DE DONNÉES « POMME » : UN NOUVEL OUTIL POUR ÉVALUER LES EFFETS À LONG TERME DE L'EXPOSITION IN UTERO AUX MÉDICAMENTS

Justine Bénévent (interne), Christine Damase-Michel

On sait depuis longtemps déjà, notamment avec l'exemple du Distilbène, que l'exposition in utero aux médicaments peut entraîner des effets indésirables à long terme ([BIP31.fr 2011,18,48](#)). Avec « l'affaire valproate », l'actualité nous rappelle encore la nécessité d'évaluer ces effets différés des médicaments. Dans cet objectif, un nouvel outil a été mis en place depuis 2011 dans notre région.

Il s'agit de la cohorte nommée POMME (PrescriptiOns Médicaments Mères Enfants). Celle-ci, complètement anonyme, est constituée d'enfants dont on a recueilli les informations concernant l'exposition médicamenteuse à partir du jour de leur conception (pendant leur vie intra-utérine et après la naissance).

En pratique, cette nouvelle cohorte concerne les enfants nés entre le 1er Juillet 2010 et le 30 Juin 2011, soit plus de 8000 enfants. La base est enrichie tous les ans par les nouvelles données de prescription à ces enfants.

Le suivi de cette cohorte dans le temps permettra d'appréhender la survenue d'évènements dont le diagnostic ne peut se faire que tardivement. Depuis cet été, les enfants de POMME fêtent leurs 6 ans !

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>

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.

DERNIÈRE MINUTE !

NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES : GUIDE DE PRISE EN CHARGE DESTINÉ AUX SERVICES D'URGENCE

Sous l'égide de la MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre les Conduites Addictives) vient de paraître un guide pour la prise en charge thérapeutique lors d'une suspicion d'intoxication à une nouvelle substance de synthèse (NPS). Ces NPS sont en général peu connues par les professionnels de santé, et les tableaux cliniques peuvent être particulièrement hétérogènes. Ce guide issu d'un travail collaboratif impliquant notamment des addictologues et des pharmacologues¹ a été présenté à l'occasion de la Journée nationale des Equipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) le 23 septembre 2016.

Ce document de 28 pages liste les principales NPS, à la fois les substances psychoactives de toute nature et les produits de synthèse, classés ou non comme stupéfiants ou psychotropes en France. Enfin, le guide propose un protocole de prise en charge thérapeutique adapté à ces produits. <http://info.drogues.gouv.fr/trk/61774/4677/9452679/10865/497/80d14ec1/>

¹ Les CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ont participé à la rédaction de ce guide

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

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

Tiapride Tiapridal® et ses génériques : restriction des indications

Le *tiapride* Tiapridal® est un neuroleptique antipsychotique, de première génération, indiqué dans certaines pathologies de l'adulte et de l'enfant à partir de 3 ans. La réévaluation de la balance bénéfices/risques du tiapride par l'ANSM, a conduit à :

-restreindre les indications chez l'adulte : traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, et la chorée sévère dans la maladie de Huntington ;

-chez l'adulte et l'enfant, en seconde intention, pour la forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette, lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant. L'ANSM rappelle aussi le risque de diminution du péristaltisme intestinal par effet atropinique au cours d'expositions prolongées ;

-contre-indiquer son association à l'*hydroxyzine* Atarax® ou à la *pipéraquline* Euratesim® (risque majoré de torsades de pointe).

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le CRPV est une unité de diagnostic et de prise en charge de la Iatrogénie Médicamenteuse.

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux, et notamment les graves, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

ASMR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

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 *Ruxolitinib* Jakavi® 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, dans l'indication :
- « traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle. »

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

o *Eltrombopag* Revolade® 5 mg et 50 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :

- « Chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. »

o *Pitolisant* Wakix® 4,5 mg et 18 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans catalepsie »

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

o *Acétate de glatiramère* Copaxone® 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie, dans l'indication :

- « Traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP). Médicament non indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques »

o *Chlorhydrate de tramadol* et *dexkétoprofène* Skudexum® 75 mg/25 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de *tramadol* et *dexkétoprofène* »

o *Edoxaban* Lixiana® 15 mg, 30 mg et 60 mg, comprimé pelliculé, dans les indications :

- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) »

- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte »

o *Posaconazole* Noxafil® 300 mg, solution à diluer pour perfusion,

dans l'indication :

- « Traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte :
• Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'*itraconazole* ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;

• Fusariose chez les patients réfractaires à l'*amphotéricine B* ou chez les patients intolérants à l'*amphotéricine B* ;

• Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'*itraconazole* ou chez les patients intolérants à l'*itraconazole* ; Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'*amphotéricine B*, à l'*itraconazole* ou au *fluconazole* ou chez les patients intolérants à ces médicaments ; Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

- Solution à diluer pour perfusion est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

• Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ; Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives. »

o *Sécukinumab* Cosentyx® 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli 150 mg, dans l'extension d'indication :

- « Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate. »

RENDEZ-VOUS

RENCONTRES PRESCRIRE 2017

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 COORDONNEES 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