

BIP31.FR

Avril 2017 | BIP31.fr 2017, 24, (1), 1-15



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 1 2017 DE BIP.FR

Editorial	2
L'ordonnance de BIP31.fr	2
Pharmacologie Clinique	3
Pharmacologie Sociale	5
Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie	5
Addictovigilance	7
Médicaments et Reproduction	8
Sur d'autres bonnes tables	9
Brèves de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	11
Analyse d'ouvrages	11
ASMR des Nouveaux Médicaments	12
Consultation " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance "	13
Page Facebook du service/Déclarez ou interrogez le CRPV	
Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	13
Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	14

RENDEZ-VOUS

XIXÈMES 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 Bernard BEGAUD

Professeur de Pharmacologie Médicale à Bordeaux
Centre de recherche INSERM 1219, Unité de PharmacoEpidémiologie



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

**MERCREDI 15 NOVEMBRE 2017
à 19 heures**

XIXèmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Professeur Bernard BEGAUD .

Il nous parlera de « Le mésusage des médicaments : le mal français».

Rendez-vous le **mercredi 15 novembre 2017 à 19 heures** au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde (Toulouse).

EDITORIAL

IS LOWER TOUJOURS BETTER?

Professeur Jean-Louis Montastruc

On connaît l'adage « *lower is better* » largement promu par les interventionnistes ou les adeptes des seuls critères intermédiaires. L'analyse raisonnée des essais cliniques montre que la réalité est moins simple. Dans l'hypercholestérolémie, la réduction excessive entraîne un surcroît d'effets indésirables. Chez le diabétique, certaines grandes études récentes ont souligné les méfaits d'une réduction drastique de l'hémoglobine glyquée. Dans l'HTA, on parlait classiquement d'une courbe en J avec une recrudescence de la morbi-mortalité au-dessous d'une certaine valeur de pression sanguine artérielle, jusqu'à ce qu'un essai récent vienne remettre en cause cette donnée.

Voici cependant un nouveau travail évaluant la mortalité chez les sujets diabétiques de type 2 de 80 ans ou plus en fonction des taux de l'hémoglobine glyquée, de la pression sanguine artérielle ou du cholestérol total. Il s'agit d'une étude de cohorte sur une base de soins primaires au Royaume Uni incluant près de 26 000 patients. L'association est étudiée par un modèle de Cox après ajustements multiples.

En ce qui concerne l'hémoglobine glyquée, la mortalité est identique pour des valeurs basses (< 6.0%) ou pour des valeurs élevées (> 8.5%). Elle est plus faible pour des valeurs de 7.0-7.4%. Pour la pression sanguine artérielle, la mortalité s'élève pour des valeurs basses (<130/70 mm Hg). Pour des valeurs de cholestérol total < 3.0 mmol/L, il en est de même.

Les auteurs concluent que « des valeurs basses d'hémoglobine glyquée, de pression sanguine artérielle ou de cholestérol total peuvent s'associer à une mortalité plus importante chez les sujets très âgés avec un diabète de type 2 » ([JAGS 2016, 64, 1425](#)).

Alors, sachons raison garder. Utilisons ces critères intermédiaires pour ce qu'ils sont (des aides à la prescription) en n'oubliant pas l'objectif final de tout médicament : diminuer la morbi-mortalité et/ou améliorer la qualité de vie. Dans ces conditions, « *lower n'est pas toujours synonyme de better* » !

L'ORDONNANCE DE BIP31.FR

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

Professeur Jean-Louis Montastruc

1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP31.fr : une sacrée constipation !

Madame M. 53 ans vient vous consulter. Vous la suivez pour une HTA contrôlée par *hydrochlorothiazide* et *vérapamil*, une arthrose très douloureuse qu'elle traite par *indométacine* et *tramadol*. Elle prend depuis quelque temps une faible dose d'*amitryptiline* le soir au coucher pour « bien dormir ». Elle vous indique qu'elle est très gênée par une constipation opiniâtre, rebelle et invalidante. Elle a essayé toute sorte de moyens y compris, signale t'elle des laxatifs, mais « rien n'y fait » !

Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques devant toute ordonnance. Que concluez-vous ? Justifiez.

Réponse : Comme toujours devant chaque patient et chaque ordonnance, nous appliquons les 3 réflexes pharmacologiques:

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

a. L'*hydrochlorothiazide* Esidrex® est un diurétique thiazidique hypokaliémiant

b. Le *verapamil* Isoptine® est un inhibiteur des canaux calciques à tropisme cardiaque

c. L'*indométhacine* Indocid® est un AINS

d. Le *tramadol* Contramal® et autres est un opiacé agoniste des récepteurs mu doté en plus de propriétés sérotoninergiques : c'est un IRS, Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

e. L'*amitryptiline* Laroxy® est un antidépresseur imipraminique, donc doué de propriétés latérales alpha bloquantes et atropiniques.

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

Vous suspectez un effet indésirable médicamenteux (EIM), une constipation d'origine médicamenteuse. A priori, le dernier médicament introduit est le plus suspect. Effectivement, chez cette patiente, l'adjonction d'un atropinique, l'*amitryptiline*, loin de la « calmer » va exacerber sa constipation.

Cependant, l'administration de l'atropinique, amitryptiline, n'a fait que déséquilibrer une motricité intestinale déjà limitée en raison de l'effet pharmacodynamique propre des médicaments de cette patiente : le *vérapamil* est bien connu pour ses effets constipants, expliqués par son propre effet anticalcique. Ce point rappelle l'absence en pratique de pertinence de la notion de « sélectivité » : le *verapamil* n'est pas « sélectif » des canaux calciques cardiaques, il agit aussi au niveau des canaux calciques de l'intestin ! Le *tramadol* est aussi constipant par son effet opioïde. Les diurétiques sont aussi des facteurs aggravants de la constipation par la déshydratation qu'ils entraînent.

Cette observation permet de rappeler les principaux médicaments à l'origine de constipation. Il s'agit d'abord des opiacés (tous quels qu'ils soient, par leur action pharmacodynamique), des atropiniques (tous quels qu'ils soient, que la propriété atropinique soit principale ou latérale), des inhibiteurs calciques (par leurs propriétés pharmacodynamiques sur le calcium qui ne se limite pas au cœur et aux vaisseaux), des agonistes dopaminergiques anti parkinsoniens (par effet pharmacodynamique puisque la dopamine inhibe la motricité digestive), des antihypertenseurs d'action centrale (type clonidine, par leur effet sympatholytique) ou encore des diurétiques (par leur effet d'élimination de l'eau). On peut encore citer les sels ou hydroxydes d'aluminium, les sels de fer ou de calcium... Les médicaments sont une cause fréquente de constipation ! La conduite à tenir face à une constipation d'origine médicamenteuse est, bien évidemment, si cela est possible, l'arrêt ou la réduction de la posologie du médicament cause.

3 -Réflexe de Pharmacovigilance avec l'obligation légale de déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie) les EIM. En Midi-Pyrénées, j'utilise soit la déclaration en ligne sur www.BIP31.fr ou l'application smartphone VigiBip. Cette nécessité de déclaration existe même si cet EIM est « attendu », c'est-à-dire déjà indiqué dans le RCP.

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr : des céphalées rebelles

Monsieur L... 70 ans, aux lourds antécédents médicaux (diabète de type 2 avec atteinte rénale, hyperlipidémie, hypertension artérielle non équilibrée, obésité, tabagisme, embolie pulmonaire en 2014 et syndrome d'apnée obstructive du sommeil appareillé) est traité par *lercanidipine*, *metformine*, *liraglutide*, *glicazide*, *apixaban*, *atorvastatine*, *potassium* et *paroxétine*. Il présente le lundi soir des céphalées explosives avec vomissements et sensations de malaise. Il se rend aux urgences où on met en évidence une pression sanguine artérielle à 170 – 110 mm Hg avec une glycémie capillaire à 2,5. Le patient rentre chez lui après équilibration tensionnelle mais le jeudi il revient dans un contexte de céphalées intenses et l'imagerie permettra de mettre en évidence un saignement intra parenchymateux avec hémorragie sous arachnoïdienne.

Quel est votre diagnostic ? Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques devant toute ordonnance. Que concluez-vous ? Justifiez.

Réponse dans le prochain Bip31.fr

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LA « DÉPRESCRIPTION » ET MORTALITÉ : QUELLE EFFECTIVITÉ ?

Docteur François Montastruc

BIP31.fr a souvent parlé de « déprescription », nouvelle activité de Pharmacologie Médicale, développée pour réduire les dommages potentiels des polyprescriptions inappropriées. Voici une étude australienne, type revue systématique et meta-analyse, réalisée à partir de 132 articles concernant près de 35 000 participants âgés en moyenne de 74 ans et ayant vu leurs ordonnances soumises à déprescription. Les auteurs ont choisi un critère « dur », la mortalité.

Les résultats montrent une réduction de la mortalité : -18% dans les études comparatives (à la limite de la significativité statistique) et -68% dans les études observationnelles (significatif). La mise en place de programmes spécifiques contribue aussi à cet effet favorable sur la mortalité (Br J Clin Pharmacol 2016. 82. 583).

Même si certains résultats méritent d'être affinés, voici des arguments de plus pour enseigner, développer et encourager, dans l'intérêt de nos malades, ce comportement nouveau de déprescription. Comportement à mettre en place, non pas des mois ou des années après l'introduction des médicaments, mais, au contraire, le jour même de l'instauration de la première ordonnance. Comme le dit BIP31.fr, « la déprescription, c'est dès la prescription » qu'il faut y penser.

LES THIAZIDIQUES PROTÈGENT LES OS AUSSI BIEN QUE LE CŒUR !

Professeur Jean-Louis Montastruc

Grands et pauvres thiazidiques ! Ils sont des médicaments « effectifs », c'est-à-dire qui ont démontré leur effet sur la mortalité dans l'hypertension artérielle mais ils sont souvent oubliés car non promus par les firmes qui préfèrent encore et toujours vanter les antihypertenseurs plus récents et donc plus intéressants commercialement.

Néanmoins les thiazidiques sont toujours très utiles pour nos malades !

Pour preuve, une analyse secondaire de l'essai ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un essai indépendant des firmes qui a, rappelons-le, démontré la supériorité du diurétique par rapport aux autres antihypertenseurs. ALLHAT vient en effet de montrer, en plus du bénéfice cardio-vasculaire, une réduction de 21% du risque de fracture du bassin et de la hanche avec le thiazidique (*chlorthalidone*) par rapport à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion *lisinopril* ou à l'anti calcique *amlodipine* (<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2598767>).

Une raison supplémentaire pour ne pas oublier, chez nos malades, ces médicaments majeurs, représentés aujourd'hui en France par le seul *hydrochlorothiazide* Esidrex®, la *chlorthalidone* ayant été retiré du marché pour manque de rentabilité !

RECUEIL FIABLE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES PAR LES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE ? APRÈS LES ETATS-UNIS, L'ALLEMAGNE VALIDE AUSSI. BIENTÔT LA FRANCE ?

Docteur Pascale Olivier-Abbal

Afin d'optimiser l'analyse des événements indésirables dans les essais cliniques en oncologie, les patients sont de plus en plus impliqués dans leur recueil. Dans un précédent BIP31.FR ([BIP.FR,2015,22:46](#)), nous évoquions une étude américaine validant l'utilisation d'un outil du National Cancer Institute, le questionnaire PRO-CTCAE (Patient Reported Outcome - Common Terminology Criteria of Adverse Events), considéré comme fiable pour rapporter les EI par les patients eux-mêmes dans les essais en oncologie. Cet outil étant validé, il est peu à peu intégré dans les essais cliniques américains. Pour rappel, dans cette version adaptée aux patients, ceux-ci enregistrent eux-mêmes leurs signes et symptômes d'après une bibliothèque de plus de 124 termes proposés (via internet sur tablette ou smartphone).

A leur tour, les allemands ont voulu valider le questionnaire PRO-CTCAE du NCI en langue allemande ([Ann Oncol,2016;27:2294](#)).

Pour ce faire, une version traduite en allemand a été utilisée, en testant 31 des 124 items du questionnaire global. Cet outil a été comparé à 2 questionnaires validés évaluant les mucites orales. On a demandé à 660 patients cancéreux de 10 centres de recherche clinique allemands et autrichiens de compléter le questionnaire. L'analyse s'est faite sur 271 questionnaires retournés (soit 41%). Les résultats globaux confirment la bonne compréhension des items et la fiabilité de cet outil. Les scores ont été meilleurs pour les patients avec une qualité de vie préservée par rapport à ceux ayant une qualité altérée.

Après la validation globale de cet outil aux Etats-Unis et en Allemagne, l'Espagne et le Danemark ont passé l'étape de la validation linguistique. A quand sa traduction puis sa validation en France ?

INTÉRÊT DES BÊTA-BLOQUANTS EN POST-INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Docteur Florence Moulis

Les bêta-bloquants font partie du traitement internationalement recommandé après un infarctus du myocarde ([Circulation, 2014, 130, 2354](#)), en association avec un antiagrégant plaquettaire, une statine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Une récente étude américaine ([JAMA, 2017, 177, 254](#)) s'est intéressée à comparer le déclin fonctionnel, le nombre de décès et de réhospitalisations dans les 90 jours après un infarctus du myocarde survenu chez des patients institutionnalisés de plus de 65 ans, traités ou non par bêtabloquant. Leur cohorte était composée de 10 992 patients, âgés de 84 ans en moyenne, en majorité des femmes (70,9%) et était équilibrée en tous points dans les deux groupes. Les patients traités par bêta-bloquants étaient plus sujets au déclin fonctionnel avec un OR à 1,14 (IC 95% [1,02-1,28]). Une analyse en sous-groupe a permis de préciser que les patients qui présentaient des troubles cognitifs modérés à sévères (MMS \leq 14) et les patients dépendants (ADL score > 20) étaient particulièrement à

risque d'aggraver leur déclin fonctionnel (respectivement, OR 1,34, IC 95% [1,11-1,61] et OR 1,32, IC 95% [1,10-1,59]). Par contre, les patients traités par bêta-bloquants mourraient moins (OR 0,74, IC 95% [0,67-0,83]) et avaient un taux d'hospitalisation similaire que les patients non traités par bêta-bloquants (OR 1,06, IC 95% [0,98-1,14]).

Cette étude montre donc que les patients âgés institutionnalisés voient leur espérance de vie augmenter après bêta-bloquant en post- infarctus du myocarde, mais ceci est à balancer avec la réduction de leur qualité de vie par aggravation de leur déclin fonctionnel. On peut toutefois regretter que cette étude n'ait pas évalué les effets indésirables survenus avec les bêta-bloquants dont le retentissement peut être important pour les patients.

En conclusion, l'introduction d'un traitement par bêtabloquant après un infarctus du myocarde doit être réfléchi voire limitée chez les patients âgés fragiles.

ALLÉGER NOS PRESCRIPTIONS : ET SI L'ACIDE CLAVULANIQUE N'ÉTAIT PAS NÉCESSAIRE ?

Julien Jacquot (ARC), Docteur Geneviève Durrieu, Docteur Florence Moulis, Docteur Agnès Sommet

Depuis 2002, la campagne nationale « Les Antibiotiques, c'est pas automatique » a permis une diminution des consommations d'antibiotiques, ainsi que des résistances bactériennes. Depuis 2009, cette consommation est à nouveau en augmentation, en particulier dans la région Midi-Pyrénées.

Malgré son risque augmenté de résistance par rapport à l'amoxicilline du fait d'un spectre plus large, l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* représente jusqu'à 24% des antibiotiques délivrés en ambulatoire dans notre région. L'*amoxicilline* seule à posologie adaptée (80-90mg/kg/j) suffirait pour être efficace dans la majorité des situations en ville. En tenant compte de l'épidémiologie bactérienne, la différence d'efficacité entre ces 2 antibiotiques dans

les infections respiratoires les plus fréquentes concernerait environ 5 patients sur 100 : pas de quoi les exposer tous à plus de risque de diarrhées et d'hépatite du fait de l'ajout de l'*acide clavulanique* !

En pratique, l'*amoxicilline* seule est le plus souvent suffisante en première intention ! On réserve son association à l'*acide clavulanique* en cas d'otite associée à une conjonctivite, de sinusite autre que maxillaire, de pneumonie communautaire ambulatoire de l'adulte avec des comorbidités, ou d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive associée à une dyspnée au moindre effort.

L'amoxicilline seule est le plus souvent suffisante!

Selon les recommandations de l'HAS, la prescription en **première intention** de l'association **amoxicilline + acide clavulanique** se limite donc à :

- Otite associée à une conjonctivite
- Sinusite d'origine dentaire
- Sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale
- Exacerbation BPCO SI dyspnée au moins effort ou dyspnée de repos
- Pneumonie communautaire adulte ambulatoire AVEC comorbidités, sans signe de gravité, sujet âgé
- Cellulite

AMOXICILLINE ET ACIDE CLAVULANIQUE

LA PRESCRIPTION NE DOIT PAS ÊTRE AUTOMATIQUE

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament
 Tél: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
 Fax: 05 61 25 51 18
 Email: pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
 Déclaration en ligne: http://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/verfu_10013.do

Depuis 2002, la campagne « Les Antibiotiques, c'est pas automatique! » a permis une baisse des consommations d'antibiotiques (ATB) ainsi que des résistances.

Malgré le sur-risque de résistance, l'association amoxicilline + acide clavulanique représente jusqu'à 24% des ATB consommés en Midi-Pyrénées.

Exemple des Otites Moyennes Aiguës Purulentes chez l'enfant de plus de 2 ans (SPILF):

- 30% des OMAP chez l'enfant sont d'origine virale.
- Pour surmonter la résistance des Pneumocoques une posologie appropriée suffit (80-90mg/kg/j).
- Seules 17% des souches de *H. influenzae* produisent de la β -lactamase.

La différence d'activité entre l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique intéresserait 5 patients sur 100 dans une pathologie qui guérit spontanément dans plus d'un cas sur deux.

La surprescription d'antibiotiques augmente le risque de résistance.

Ce risque est accru avec des antibiotiques

- à spectre large
- à activité anaérobie

Comme l'association **Amoxicilline + acide clavulanique**

PHARMACOLOGIE SOCIALE

SELFCARE PLUS CHIC QUE L'AUTOMÉDICATION !

Docteur Haleh Bagheri, Professeur Jean-Paul Giroud (Pharmacologie Médicale, Paris)

L'AFIPA (Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable, www.afipa.org) a présenté à la presse le 7 Février 2017, le quinzième baromètre des produits Selfcare. Le Selfcare se définit comme « un comportement qui consiste à la prise en charge et la gestion de sa santé et de son bien-être par l'individu lui-même ». L'automédication responsable reste une composante du Selfcare !

En dehors de la promotion de cette attitude citoyenne (puisque ceci pourrait sauver le déficit de la Sécurité Sociale) !, vous trouverez le Top Ten des médicaments vendus en OTC (Over The Counter) en 2016 en soulignant une constance entre 2015 et 2016 : la première reste l'Oscilloccinum® suivi par Humex® (gamme ombrelle avec 29 déclinaisons), Strepsils® (gamme ombrelle avec

7 déclinaisons), Lysopaine® (gamme ombrelle avec 7 déclinaisons), Dolipranetabs® (*paracétamol*), Berocca® (vitamines et minéraux), Nurofenflash® (*ibuprofène*), Fervex® (gamme ombrelle avec 12 déclinaisons), Daflon® (veinotonique) et Nicorette® (nicotine). En dehors de 3 principes actifs, *paracétamol*, *ibuprofène* et *nicotine*, on pourrait s'interroger donc sur le bienfait du Selfcare puisque la majorité des médicaments vendus s'avèrent inefficaces, voire dangereux (gammes ombrelles contenant un vasoconstricteur ou un antihistaminique H1 de première génération). Cet anglicisme, nouveau moyen de communication, pourra-t-il booster la vente des produits inutiles pour le bien-être et la santé économique de l'industrie pharmaceutique ?

PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

DIMINUTION DE LA DENSITE OSSEUSE CHEZ LES ENFANTS TRAITES PAR METHYLPHENIDATE ?

Docteur Geneviève Durrieu

Le système orthosympathique intervient dans la régulation de la densité osseuse via les récepteurs adrénergiques bêta-2. La stimulation de ces récepteurs freine l'activité des ostéoblastes, responsables de la formation osseuse. Qu'en est-il des enfants et des adolescents traités pour un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) par un "stimulant" sympathomimétique indirect comme la *méthylphénidate*? Une étude transversale (*JAMA Pediatr, Oct 2016, Epub*) a été réalisée à partir de la cohorte américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) sur 6486 enfants, adolescents et jeunes adultes âgés entre 8 ans et 20 ans. Elle a évalué l'association entre l'utilisation de "stimulants" et la densité osseuse. Elle concernait le *méthylphénidate*, la *dextroamphétamine*, l'*atomoxétine* et la *dexamfétamine*. Après ajustement sur des facteurs de risque (dont âge, poids, sexe, BMI, activité physique, statut socioéconomique, tabac), une densité osseuse plus faible

a été observée chez les enfants traités versus non traités, en particulier lors d'une durée de traitement supérieur à 3 mois: rachis lombaire (0,89 g/cm², 95% IC: 0,85-0,93 vs 0,94 g/cm², 95% IC : 0,94-0,94; p=0,02) et col du fémur (0,87 g/cm², 95% IC: 0,74-0,83 vs 0,91 g/cm², 95% CI, 0,83-0,84; p=0,048).

Si un lien précis entre l'ostéopénie à l'enfance et l'ostéoporose plus tard dans la vie n'est pas clairement établi, une trop faible densité osseuse chez les enfants pourrait théoriquement avoir des conséquences à long terme, chez l'adulte et la personne âgée. Des études longitudinales sont encore nécessaires pour confirmer ce risque osseux. Cependant, les médecins doivent le prendre en compte dès maintenant dans leurs décisions de prescription.

PSYCHOSE DE SUPERSENSIBILITÉ, UN SIGNAL AVEC L'ARIPIPRAZOLE ?

Docteur François Montastruc et Professeur Joëlle Micaleff (Pharmacologie Médicale, Marseille)

La psychose de supersensibilité (ou d'hypersensibilité) (Dopamine Supersensitivity Psychosis) correspond à une décompensation ou une rechute psychotique induite par la prise chronique de forte dose de neuroleptique. Au niveau pharmacologique, ce type de psychose, s'explique par le blocage à long terme des récepteurs dopaminergiques D2 entraînant une hypersensibilisation (ou up-regulation) de ces récepteurs. Cette hypersensibilisation peut être considérée comme une tentative vaine des neurones dopaminergiques à surmonter le blocage dopaminergique D2. En conséquence, cette hypersensibilisation (ou supersensibilité) sur la voie dopaminergique nigro-strié peut entraîner des dyskinesies tardives (parfois irréversibles). Sur les voies dopaminergiques méso-cortico- limbique, cette supersensibilité pourrait être responsable de symptômes psychotiques. Les dyskinesies tardives sont parfois associées chronologiquement avec la psychose de supersensibilité. Ces symptômes apparaissent classiquement à la diminution ou à l'arrêt des neuroleptiques et peuvent être confondus avec l'affection soignée initialement.

Parmi les neuroleptiques de 2ème génération, habituellement évoqués dans la littérature, on retrouve la clozapine et la quétiapine. Mais, plus récemment, des notifications au Réseau français de Pharmacovigilance et publications sont en faveur d'un signal plus important de psychoses de supersensibilité avec l'utilisation de l'aripiprazole, seul neuroleptique agoniste partiel dopaminergique D2 disponible en France. Ces tableaux peuvent apparaître dans 2 situations : lors du switch d'un neuroleptique (antagoniste D2) vers l'aripiprazole (agoniste partiel D2) ou lors l'association de l'aripiprazole avec un autre neuroleptique. En effet, l'action agoniste partiel D2 chez un patient ayant développé une supersensibilité dopaminergique D2 (prise chronique de neuroleptique), pourrait être à l'origine d'une décompensation parfois très « sévère » au niveau clinique. En conclusion, si le profil d'effet indésirable de l'aripiprazole pourrait être a priori intéressant, son maniement lors d'un switch et encore plus son association à un autre neuroleptique nécessite la plus grande prudence. Cela fait une raison de plus de vous rapprocher des compétences de votre centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament.

MÉDICAMENTS ET SYNDROME DE RAYNAUD : IL FAUT CHERCHER AU-DELÀ DES BÊTA-BLOQUANTS

Professeur Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr rappelle souvent le réflexe « iatrogène » qui consiste à rechercher, a priori, systématiquement, devant toute plainte ou symptôme, une origine médicamenteuse. En effet, les causes médicamenteuses représentent la pathologie médicale la plus fréquente à l'origine des hospitalisations, bien avant les maladies cardiovasculaires, neurologiques, cancéreuses ou autres. Réalité souvent occultée car politiquement peu correcte...

Ainsi, face à un patient souffrant de syndrome de Raynaud, on recherchera en priorité la prise de bêta-bloquants (qu'ils soient « cardiosélectifs », c'est-à-dire antagonistes bêta1, ou non, puisque, on le sait la « sélectivité » n'existe pas, en dehors des arguments marketing pour prescripteurs connaissant peu la chose pharmacologique). On s'intéressera aussi à d'autres causes médicamenteuses.

L'équipe de Pharmacologie Médicale de Grenoble a effectué une revue systématique de la littérature pour rechercher les médicaments imputés dans ce syndrome.

Plusieurs classes pharmacologiques ont été retrouvées. Les mécanismes pharmacodynamiques sont multiples. Les auteurs ont distingué :

- Les médicaments majorant les phénomènes vasoconstricteurs: à côté des bêta-bloquants (tous) il s'agit des ergotés antimigraineux

(*ergotamine* Gynnergène®) ou antiparkinsoniens (*bromocriptine* Parlodel®), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine antidépresseurs type *fluoxétine* Prozac® et dérivés, des amphétaminiques, de la cocaïne et autres sympathomimétiques type *phenyléphrine* ou *pseudo éphédrine* (utilisés notamment dans les sirop expectorants ou comme vasoconstricteurs nasaux), de la *ciclosporine* Sandimun® et autres ou encore l'agoniste alpha2-adrénergique *clonidine* Catapressan® ;

- Les médicaments affectant la fonction endothéliale : notamment, cytotoxiques anticancéreux ;
- Les médicaments majorant la viscosité sanguine : interférons
- Les autres médicaments dont le mécanisme de cet effet indésirable reste mal connu : inhibiteurs des tyrosines kinases (suffixe « tinib », chef de file *imatinib* Glivec®).

Finalement, des observations isolées concernent fluorescéine, *sulfasalazine* Salazopyrine®, *propofol* Diprivan®... ([Br J Clin Pharmacol 2016, 82,6](#)).

Un magnifique travail reliant la pharmacovigilance et les effets indésirables des médicaments à la pharmacodynamie et au mécanisme d'action explicatif

A connaître, à rechercher et à déclarer à son CRPV.

LES MÉDICAMENTS ANTI-ACIDES ET LA MOTILITÉ DES SPERMAZOÏDES

Docteur Haleh Bagheri

La littérature s'avère abondante sur un lien éventuel entre les Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP) utilisés contre l'acidité et gastrique et la survenue de certains effets indésirables comme la néphropathie, la démence,... Une équipe hollandaise a étudié l'association entre l'exposition aux médicaments anti-acides et la qualité des spermatozoïdes ([Drug Saf. 2017, 40: 241](#)). En effet, l'absorption des micronutriments (comme la vitamine B) nécessaires à la spermatogenèse est affectée par la

diminution du pH gastrique.

Les auteurs ont mené une étude cas-témoin incluant 40 cas et 843 témoins avec analyse des spermatozoïdes. L'exposition aux anti-acides est associée à une diminution significative (par 2) de la quantité des spermatozoïdes mobiles.

Ces données nécessitent d'autres confirmations. Néanmoins, avec la large utilisation des IPP, leur rôle pourrait être évoqué chez les hommes consultant pour infertilité.

TESTOSTÉRONE ET ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES

Professeur Jean-Louis Montastruc

La prescription de testostérone a largement augmenté ces dix dernières années, notamment dans les dysfonctions sexuelles et l'asthénie. En utilisant la base anglaise de prescription (CPRD), l'équipe de pharmacoépidémiologie de Montréal a recherché le risque d'évènements thrombotiques sous testostérone ainsi que leur cinétique temporelle. Près de 20 000 patients avec accident thromboembolique (thrombose veineuse périphérique et embolie pulmonaire) ont été comparés à plus de 900 000 témoins recrutés entre 2001 et 2013. En utilisant une régression logistique conditionnelle et après ajustement, les auteurs trouvent

un RR non significatif global d'accident thrombotique veineux de 1,25 (IC95% 0,94-1,66). Ce risque, par contre, se révèle durant les 6 premiers mois (RR = 1,63 (1,12-2,37) ce qui correspond à environ 10 évènements de plus au-dessus de la valeur basale de 16/10 000 personnes années. Il s'estompe après 6 mois ([BMJ 2016, 355,i5968](#)).

Une belle étude utile pour le prescripteur, montrant la cinétique d'un effet indésirable à rappeler et à surveiller.

EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-VEGF

Docteur Emmanuelle Bondon-Guiton

Les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) disponibles en oncologie appartiennent à 3 classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux (*bevacizumab, ramucirumab*), les antiangiogéniques (*aflibercept*) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (*regorafenib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, vandetanib, lenvatinib, nintedanib*). Un article récent décrit les effets indésirables de ces médicaments ([Lancet 2016;388:518](#)).

Les effets indésirables communs des anti-VEGF sont l'hypertension artérielle (nécessitant un traitement chez 25% des patients), la protéinurie (entraînant l'arrêt de l'anti-VEGF si supérieure 3g par 24h), les évènements thromboemboliques, les hémorragies (risque d'hémoptyisie fatale chez les patients

atteints de cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde), les perforations gastro-intestinales (risque plus important dans le cancer de l'ovaire ou colorectal métastatique) et la leucoencéphalopathie postérieure réversible (plus fréquente chez les patients ayant une hypertension artérielle non contrôlée).

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont des effets indésirables supplémentaires, car ils agissent sur diverses tyrosines kinases et pas seulement sur les récepteurs du VEGF. Ils peuvent entraîner des malaises, une fatigue, des diarrhées, une hypothyroïdie, un syndrome main-pied et des modifications des cheveux.

En conclusion, le profil d'effets indésirables diffère selon l'anti-VEGF. Plus les cibles moléculaires visées par l'anti-VEGF sont nombreuses, plus ce profil est peu favorable.

ADDICTOVIGILANCE

FLASHBACKS ET SYNDROME POST-HALLUCINATOIRE PERSISTANT SOUS HALLUCINOGENES

Docteur Camille Ponté, Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

La consommation de LSD et de substances aux propriétés hallucinogènes peut être à l'origine de manifestations cliniques originales : la résurgence, quelques jours voire plusieurs mois après la prise, de tout ou partie des symptômes hallucinatoires (principalement visuels) expérimentés pendant l'intoxication. On distingue deux syndromes : les flashbacks, généralement de courte durée, réversibles et vécus comme agréables et le Syndrome Post-Hallucinoïde Persistant (SPHP), omniprésent, invalidant, lentement réversible ou irréversible, et pouvant motiver une demande de prise en charge psychiatrique. D'après les rares études disponibles, les flashbacks seraient expérimentés par 1 usager régulier d'hallucinogènes sur 20 et le SPHP par 1 usager sur 50 000 ([Curr Top Behav Neurosci,2016, DOI 10.1007/7854_2016_457](#)). Les hallucinations peuvent être déclenchées spontanément, par

des stimuli environnementaux ou par la prise d'autres substances. Le mécanisme d'action, encore mal connu, impliquerait un dysfonctionnement du système sérotoninergique.

Des auteurs ont rapporté une amélioration avec des petites doses de *clonidine*, *clonazépam* ou antipsychotiques atypiques. Pour le SPHP, la littérature souligne la nécessité, parfois, de recourir à une polymédication. Certains anticonvulsivants ont entraîné une amélioration notamment en cas de troubles de l'humeur (*acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine*). Les expériences avec la rispéridone rapportent une aggravation de la symptomatologie, quant aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ils ont entraîné parfois une amélioration, parfois une aggravation ([Isr / Psychiatry Relat Sci,2014,51,296](#)).

COMPLICATIONS NEUROVASCULAIRES ASSOCIÉES À L'UTILISATION DE DÉRIVÉS CANNABINOÏDES : PUBLICATION D'UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

Docteur Emilie Jouanjus, Docteur Valérie Wolff (Unité Neuromusculaire, CHU de Strasbourg)

Le dernier numéro de la revue *Epilepsy & Behavior*, intitulé « Cannabinoids and Epilepsy » et publié en ligne le 23 février 2017, consacre l'un de ses articles aux complications neurovasculaires survenues dans un contexte d'intoxication par des dérivés cannabinoïdes (*Epilepsy Behav. 2017*). Ce travail s'inscrit dans le contexte d'une augmentation récente de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les jeunes.

Une revue de la littérature a retrouvé 98 cas de complications neurovasculaires, dont 85 sont survenus dans un contexte d'utilisation de cannabis et 13 de dérivés cannabinoïdes de synthèse. Il s'agissait majoritairement d'AVC ischémiques (n=85), mais 4 cas d'AVC hémorragiques ont également été retrouvés. L'âge moyen des patients était de 32 ans (étendue : 15-63). Il y avait 3,7 hommes pour 1 femme. Les patients étaient pour la plupart des consommateurs chroniques (81%), et il y avait eu une augmentation significative

des consommations dans les jours précédant la survenue des complications chez 18% d'entre eux. Le tabagisme concomitant était un facteur de confusion retrouvé chez 66% des patients. L'évolution a été favorable dans près de la moitié des cas ; cependant, 5 patients sont décédés.

Au vu de ces résultats, nous suggérons d'interroger tous les jeunes adultes admis pour un AVC au sujet de leur consommation de dérivés cannabinoïdes et plus largement de substances psychoactives, mais également de généraliser le dépistage urinaire des dérivés cannabinoïdes. Il est donc utile d'informer les jeunes populations sur les risques potentiels associés à l'utilisation de dérivés cannabinoïdes.

MÉDICAMENTS & REPRODUCTION

ANTI-TNF: DES EFFETS INDÉSIRABLES GYNÉCOLOGIQUES?

Justine Bouton (interne), Justine Benevent (interne), Docteur Christine Damase-Michel

Le Tumor Necrosis Factor (TNF) est une cytokine impliquée dans l'inflammation, l'apoptose et le développement cellulaire. On retrouve dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques (digestives, rhumatologiques, ou dermatologiques) des taux plasmatiques ou tissulaires augmentés de TNF. La prévalence de ces pathologies, relevant d'un recours potentiel aux médicaments anti-TNF, est relativement importante chez la femme. Or, si on connaît bien les principaux effets indésirables (EI) de ces biomédicaments (infections, pathologies auto-immunes, risques de cancers), nous avons peu de données sur leurs EI gynécologiques.

Nous avons interrogé la Base Française de Pharmacovigilance depuis la mise sur le marché de l'*infiximab* Remicade® en 1998 : les EI les plus notifiés sont les tumeurs du sein (53%) , de

l'appareil reproducteur (22%) puis les troubles du cycle menstruel (8%) et les affections non tumorales du sein (7%). On note, dans la majorité des cas, des coprescriptions d'autres médicaments immunosuppresseurs (*methotrexate, azathioprine, leflunomide,...*), ce qui rend difficile l'interprétation de ces données. Les EI infectieux, largement décrits dans la littérature (infections génitales, dysplasies cervicales associées à une infection à papilloma virus) n'ont pas été recherchés.

Bien que l'imputabilité des médicaments anti-TNF dans ces EI gynécologiques soit difficile à établir (médicaments concomitants, effets retardés), le profil de leurs EI, retrouvés dans la base de Pharmacovigilance, est en accord avec les effets attendus selon la littérature, c'est-à-dire des effets en lien avec leur mécanisme d'action ou leur structure immunogène.

ANTIVIRAUX DE LA GRIPPE ET GROSSESSE : DES DONNÉES NOUVELLES

Docteur Christine Damase-Michel

En raison d'un risque de complications majoré chez la femme enceinte, les agences du Médicament Européennes et Etatsuniennes ont recommandé la prise d'antiviraux inhibiteurs des neuraminidases dès les premiers symptômes de la grippe dans cette population malgré le peu de données sur les risques de ces médicaments pour l'enfant à naître.

Une récente méta-analyse associant les données des femmes enceintes de la cohorte Française EFEMERIS (www.efemeris.fr) et les bases de données de 3 pays Scandinaves a été réalisée (*BMJ 2017 ;356 : j629*). L'étude inclut près de 6000 femmes exposées à

oseltamivir Tamiflu® ou *zanamivir* (non commercialisé en France) et 700 000 témoins. Après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion (âge, consommation de tabac, médicaments associés,...), les analyses ne mettent pas en évidence d'augmentation des risques de malformation congénitale, prématurité, mort fœtale, petits poids de naissance, ou de score d'Apgar faible.

Ces résultats rassurants confirment les données obtenues sur de plus petites séries. En revanche, le bénéfice de l'utilisation de ces médicaments reste encore débattu !

SUR D'AUTRES BONNES TABLES

STATINES : LE MATCH UE/USA

Professeur François Gueffier (Pharmacologie Médicale de Lyon)

Les recommandations US de 2013 ont pris position clairement pour une approche factuelle (evidence-based) limitant la place des raisonnements physiopathologiques et de l'épidémiologie pour se fonder essentiellement sur les résultats des essais cliniques et de leurs méta-analyses. Les conséquences peuvent être résumées ainsi :

- les doses de traitement hypocholestérolémiant standard se limitent à deux doses de statine : normale et forte ;
- leur ajustement se fait à la baisse si la tolérance l'exige ;
- les cibles de cholestérolémie à viser sous traitement sont abandonnées ;
- la seule légitimité des dosages de cholestérolémie sous statine se limite à la détection d'inobservance.

Cette position marque un tournant remarquable transposant dans la pratique des faits indiscutables : l'efficacité des statines obéit à un modèle multiplicatif : la réduction du risque attribuable aux statines est proportionnelle au risque initial ; la réduction relative du risque est plus intense lorsque la dose de statine est forte ; pour une dose donnée, la réduction du risque attribuable à cette dose est indépendante du degré de baisse du cholestérol LDL.

Depuis près de vingt les recommandations de prévention cardiovasculaire suggèrent de fonder la décision de traitement sur le niveau du facteur de risque estimé selon un score de prédiction du risque cardiovasculaire. Les recommandations US ont fait couler beaucoup d'encre sur un autre aspect, totalement indépendant du précédent et sans aucun lien avec les essais cliniques. Elles ont promu un nouveau score de risque pour calculer le risque cardiovasculaire, et pris position en faveur d'un seuil de risque bas pour justifier le traitement. Cette décision n'a pas de fondement scientifique, elle est purement politique.

Les recommandations européennes ont adopté une position diamétralement opposée au regard des cibles et des référentiels, en intégrant les informations épidémiologiques et physiopathologiques aux recommandations. Tout en reconnaissant leur caractère arbitraire, les cibles sont remises à l'honneur, avec le contrôle du LDL, des triglycérides... permettant de justifier les traitements par fibrates, acide nicotinique, ou autre *ézétimibe*, bientôt par anti-PCSK9 ainsi que les additions de traitement même non justifiées par des résultats d'essais cliniques ! Si beaucoup de ces derniers médicaments sont associés à une réduction du risque d'infarctus du myocarde, rappelons :

- qu'aucun essai clinique avec ces médicaments n'a montré une réduction de mortalité totale (contrairement à la première étude avec les statines, et les méta-analyses en prévention secondaire), ni une réduction d'accident vasculaire cérébral, contrairement aux statines (une étude en prévention secondaire, méta-analyses concordantes) ;
- que la plus grosse étude conduite avec un fibrate (*clofibrate*, Lipavlon®), par l'OMS dans les années 70, a montré une augmentation très significative de la mortalité totale (+ 31 %, p=0,007).

Il ne vous reste plus qu'à choisir votre camp...

En tant que promoteur convaincu de la médecine factuelle, et à l'exception du seuil de risque prôné, nous nous sentons beaucoup plus proche de la stratégie US que de la stratégie UE. ([DOI:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a), [DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.116.021407](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.AHA.116.021407), [DOI : 10.1093/eurheartj/ehr158](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158)) (paru dans [Vigitox, 2016, 57,8](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158)).



UN POINT BRILLANT SUR LES NEUROLEPTIQUES

Professeur Joan-Ramon Laporte (Fundacio Institut Catala de Farmacologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron)

Notre excellent collègue et ami le Professeur Laporte, l'un des fondateurs de la pharmacopépidémiologie, édite en catalan et en espagnol, avec son équipe, plusieurs fois par an, un magnifique bulletin d'informations de pharmacologie clinique, le *butlletí groc*. Ce bulletin fait chaque fois le point exhaustif sur une grande classe de médicaments. Le dernier numéro de 2016 traite des neuroleptiques de façon brillante, critique à la lumière des données de la pharmacologie de base, des grands essais et de la littérature. Il n'est pas possible pour BIP31.fr de reprendre de façon exhaustive cette remarquable analyse. Nous proposons seulement la conclusion des auteurs.

« Les médicaments neuroleptiques (mal nommés anti psychotiques) induisent un « état de désactivation » physique et mentale qui peut réduire les symptômes psychotiques mais ne modifie pas la physiopathologie de la maladie mentale.

Depuis une vingtaine d'années, leur consommation croît de façon continue. Durant les années 90, au moment de la commercialisation de l'olanzapine et de la risperidone, on consommait 3 DDD (Doses Définies Journalières). Vingt ans après, en 2015, en Catalogne, les sujets de 70 ans consomment 30 fois plus (90 DDD).

Les nouveaux neuroleptiques ne sont ni plus efficaces ni moins sûrs que les plus anciens. La distinction entre première et deuxième génération ne repose sur aucune base scientifique médicale. Les nouveaux sont plus chers ce qui explique la forte pression commerciale pour les prescrire.

Dans le traitement de la schizophrénie et des autres psychoses, les neuroleptiques peuvent améliorer les symptômes « positifs », mais ils exercent un effet nul ou défavorable sur les symptômes « négatifs ». Les pourcentages d'échec thérapeutique (par manque d'efficacité ou par effets indésirables obligeant à arrêter le traitement) sont de 60 à 80 % sur 6 à 18 mois. Les essais cliniques dans leur majorité ont une durée courte (pas plus de 12 semaines),

ont été comparé au seul placebo et ont été réalisé sur des patients peu représentatifs de la pratique clinique, en termes d'âge et de comorbidités. Ces insuffisances empêchent d'affirmer l'existence d'une vraie différence entre les neuroleptiques (à l'exception bien évidemment de la *clozapine*).

L'exposition continue et prolongée aux neuroleptiques produit une atrophie cérébrale et une diminution irréversible de la fonction cognitive. L'incidence et la gravité des effets extra pyramidaux et métaboliques augmentent avec la durée du traitement. Malgré ceci, les firmes fabricantes et de nombreux guides de pratique clinique recommandent un traitement indéfini des patients psychotiques. Cette recommandation est en contradiction avec les résultats de méta-analyse des essais cliniques, qui ont montré que le traitement intermittent donne lieu à moins de rechutes. Les neuroleptiques produisent une dépendance qui oblige à suspendre le traitement de manière progressive, afin d'éviter les symptômes d'abstinence (« syndrome de discontinuité »).

Les neuroleptiques affectent le système extra pyramidal, le métabolisme du glucose, la régulation vasculaire et la fonction sexuelle, entre autres. Ils augmentent la mortalité (de 2 à 3 % sous placebo à 5 à 6 %) par des mécanismes variés, avant tout les pneumonies, les arythmies ventriculaires, les accidents vasculaires cérébraux et les fractures du fémur. Dans un des essais cliniques allant jusqu'à 18 mois, l'incidence des effets indésirables modérés ou graves a été de 67 % (surtout sédation excessive, effets anticholinergiques, effets extra pyramidaux et dysfonction sexuelle). En général, les neuroleptiques qui ont le plus tendance à produire des effets extra pyramidaux ont le moins tendance à produire des effets métaboliques » (*Butlletí groc 2016, 29, 9-18*).

OPIACÉS ET SPASME DU SPHINCTER D'ODDI

Docteur Anne Dautriche (CRPV de Dijon)

Une patiente de 60 ans, aux antécédents de cholécystectomie pour lithiase vésiculaire il y a un an, est hospitalisée pour douleurs épigastriques en barre. Un diagnostic de pancréatite aigüe est posé devant l'examen clinique, le bilan biologique (lipasémie à 7,5 x N, ASAT à 10,6 x N, ALAT à 4,4 x N, GGT à 2,9 x N et PAL normales). Les différents examens n'ont pas retrouvé d'élément en faveur d'une migration lithiasique (bili-IRM, écho-endoscopie). Devant l'évolution spontanément favorable, la patiente retourne à son domicile 3 jours plus tard. Un peu plus d'un mois plus tard, elle est hospitalisée pour récurrence du tableau douloureux. Le diagnostic de pancréatite aigüe est posé ((lipasémie à 10 x N, ASAT à 2 x N, ALAT, GGT et PAL normales). A l'interrogatoire, la patiente mentionne avoir présenté les douleurs environ 2 heures après la prise de Tussipax® (*codéine, codéthyline*). Elle se souvient que lors du premier épisode, elle avait également pris Tussipax® avant la survenue du tableau douloureux, ce qu'elle n'avait pas mentionné lors de la première hospitalisation. Au vu de la négativité du bilan, l'hypothèse diagnostique retenue est une pancréatite aigüe par spasme du sphincter d'Oddi induit par la *codéine, la codéthyline*

(ou *éthylmorphine*) contenus dans Tussipax®.

Les opiacés, et plus particulièrement la codéine et ses dérivés, augmentent la pression au niveau du sphincter d'Oddi aux doses thérapeutiques usuelles. Cliniquement, cet effet apparaît précocement après la prise (15 minutes à 2 heures dans l'étude de Druart-Blazy 2005). Les cas cliniques rapportés concernent le plus souvent des patients cholécystectomisés. Ceci s'explique par l'absence de capacité de « réservoir » offerte par la vésicule biliaire augmentant ainsi la pression dans les canaux biliaires. L'autre hypothèse pourrait être une lésion nerveuse liée à l'acte chirurgical avec altération de la motilité du sphincter d'Oddi.

En pratique, il est indispensable de bien interroger les patients, cholécystectomisés ou non, lors de tout épisode de douleurs brutales évocatrices d'une pancréatite aigüe afin de rechercher la prise d'opiacés, même « cachés » comme dans les antitussifs (*Codéine Neocodion®*) ou les antidiarrhéiques (*Lopéramide Imodium®*) (*Int J Crit Illn Inj Sci. 2015, 5: 114; Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 1220*).

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

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

- *Trimétazidine* Vastarel® et génériques: modification des conditions de prescription et de délivrance
- *Antithrombine* humaine Aclotine®: mise en garde contre son utilisation chez le nouveau-né prématuré présentant un syndrome de détresse respiratoire
- *Zolpidem* Edluar®, *Stilnox*® et génériques: nouvelles conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de santé
- *Levothyroxine* Levothyrox® comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition - Lettre aux professionnels de santé
- *Docetaxel* Taxotere® et génériques : Cas d'entérocolites d'issue fatale
- *Valproate* et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant - Lettre aux professionnels de santé
- Mesures de précaution concernant *Selexipag* Uptravi®
- Fosphénytoïne sodique *Prodilantin*® : Erreurs médicamenteuses pouvant être d'issue fatale en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (utilisation hors AMM)
- *Ivabradine* Procoralan®: modification des conditions de prescription et de délivrance
- *Levonorgestrel* NorLevo® et génériques : Contraception hormonale d'urgence contenant du *lévonorgestrel* : nouvelle recommandation pour les utilisatrices de médicaments inducteurs enzymatiques
- *Gelofusine*®, *Gelaspan*® et *Plasmion*® (*gélatine fluide modifiée* seule ou en association) : risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats

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.

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.

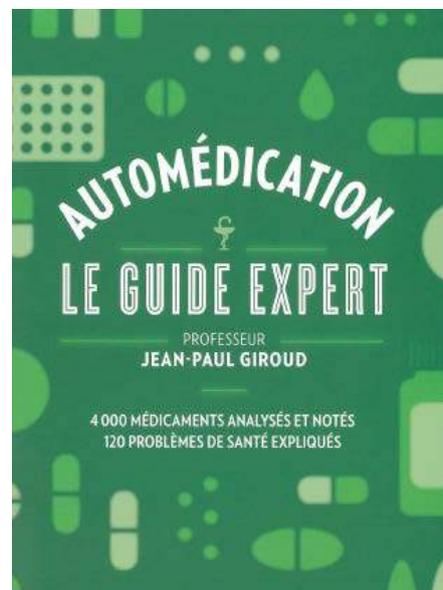
Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 9,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

ANALYSE D'OUVRAGES

Ouvrage « Automédication » par le Professeur Jean-Paul Giroud
Docteur Haleh Bagheri

La nouvelle édition de l'ouvrage de Pr Giroud, Automédication, Le Guide Expert (Editions de La Martinière), vient de paraître avec une mise à jour des données antérieures et une présentation originale. L'auteur a revu et analysé environ 4000 médicaments ayant un statut de Prescription Médicale Facultative, avec une approche de notation (sur 20) des médicaments selon les bénéfices et risques connus. En effet, la notion d'Autorisation de Mise sur le Marché n'est pas équivalente à l'efficacité, ni à l'innocuité. Selon cet ouvrage, nombreux médicaments n'ont pas fait preuve d'un rapport bénéfices/risques favorable et parmi les 4000 médicaments, moins de 50% s'avèrent efficaces.

Cet ouvrage indépendant, en langue française, est complet et facile à consulter. Les lecteurs pourront, reconnaître les symptômes des pathologies pouvant être prise en charge en automédication, être guidés pour les mesures non médicamenteuses et le choix des médicaments appropriés et éviter les médicaments non dénués d'effets indésirables restant toujours en vente libre.



ASMR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Docteur 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 Cabozantinib Cabometyx® 20 mg, 40 mg et 60 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) »

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

o Bêlatacept Nulojix® 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication :

- « En association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale).

A ce traitement incluant le bêlatacept, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) pour l'induction thérapeutique »

o Dalbavancine Xydalba® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :

- « Traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens

o Elbasvir/grazoprévir Zepatier® 50mg/100mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 et 4 chez les adultes »

o Migalastat Galafold® 123 mg, gélules dans l'indication :

- « traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible. »

o Sofosbuvir/velpatasvir Eplclusa® 400mg/100mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1 à 6 chez les adultes »

o valsartan / sacubitril Entresto® 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés dans l'indication :

- « traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite »

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

o Acétate d'ulipristal Esmya® 5 mg, comprimé, dans l'extension d'indication :

- « traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

o Fentanyl Ionsys® 40 microgrammes par dose, système transdermique, dans l'indication :

- « traitement des douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères chez les patients adultes »

o Ibrutinib Imbruvica® 140 mg, gélules, dans l'extension d'indication :

- « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités »

o Pixantrone Pixuvri® 29 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, du laboratoire SERVIER, dans l'indication :

- « en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire. Le bénéfice du traitement par la pixantrone, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement. »

RENDEZ-VOUS

RENCONTRES PRESCRIRE 2017



2 jours de Rencontres Prescrire 2017 sur le thème :
"MÉDICAMÉNTATION DE LA SOCIÉTÉ : L'AFFAIRE DE TOUS"

Au programme de ces deux journées d'échanges :

- Des séances pédales :**
 - Au quotidien, quelle place donner aux médicaments ? Quels impacts ont-ils sur la vie de chacun et plus globalement sur la société ?
 - Médicamentation de la société : tous acteurs mais aussi tous prescripteurs !
- Une exposition de posters :**
 - Des témoignages et partages d'expériences,
 - Des séances réservées aux échanges avec leurs auteurs.
- Des ateliers :**
 - 3 ateliers aux choix parmi 10 proposés :
 - Culture et perception du médicament : se détacher des idées reçues pour mieux soigner • Médicaments et cuba de la partenance : comprendre, repérer, résister • Qu'est-ce qu'une prescription ? • Prescrire des addictions ? Les rôles paradoxaux des soignants dans la relation aux médicaments et leur prescription • Les troubles psychiques et leurs traitements : boussuler les idées reçues pour mieux soigner • Automédication : quel rôle les soignants ont-ils à jouer ? • Éviter les influences à risque pour les patients dans l'utilisation des médicaments • Médicamentation de la société : un facteur d'erreurs au cours des soins ? • Apprendre à dé-prescrire peut rendre service aux patients • Effets indésirables du médicament : y penser et savoir en parler.
- Un dîner et une soirée :**
 - Les participants seront invités à poursuivre leurs échanges dans le cadre d'un dîner et d'une soirée à l'Hôtel-Dieu Saint-Jacques de Toulouse.

INSCRIVEZ-VOUS !
Bulletin d'inscription au verso

CONSULTATION

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

SUR FACEBOOK

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

Docteur François Montastruc



En téléchargeant l'application mobile VigIBIP (sur App Store ou Google play), vous pourrez, après vous être enregistré, poser vos questions sur le médicament et aussi déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV de Toulouse.

C'est simple et facile! Une première en France. N'hésitez pas !

NB : Cette possibilité ne concerne évidemment que les déclarants de Midi-Pyrénées. Pour les autres régions, déclarez et interrogez le CRPV ou le CEIP-A de votre région.

QUE PEUT VOUS APPORTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE ?

LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (VOIR COORDONNÉES CI-DESSOUS)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (*médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...*) pour tout sujet concernant le Médicament :...

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (*insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...*)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (*médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...*) pour tout sujet concernant le Médicament :...

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (*insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...*)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la **grossesse**
et aide à la prescription chez la **femme enceinte ou allaitant**

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

COMMENT DECLARER ?

Soit par courrier par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (*anonyme*) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine

37, allées Jules-Guesde - 31000 TOULOUSE

Soit par téléphone 05 61 25 51 12 (*permanence téléphonique*)

Soit par fax 05 61 25 51 16

Soit par E-mail pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Soit en ligne <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

Soit par smartphone en téléchargeant l'application VigiBIP (*sur Apple Store ou Google Play*)

**SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL
D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE**

Merci de nous signaler votre adresse courriel à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr