

# BIP31.FR

Juillet 2017

BIP31.fr 2017,24, (2), 16 - 38



PHARMACOLOGIE MEDICALE TOULOUSE

**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'Informations sur le Médicament (CRPV)**

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)  
 Fax : 05 61 25 51 16  
 Email : [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)  
 Déclaration en ligne :  
<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

⇒ Déclarer votre iPhone ou smartphone avec VigiBIP

⇒ Télécharger l'application VigiBIP sur 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)**

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 25 51 16 / Email: [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

- **Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des conduites dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)**

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84 / Email: [dopage@chu-toulouse.fr](mailto:dopage@chu-toulouse.fr)

- **Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**

Site : [www.efemeris.fr](http://www.efemeris.fr) / Email: [medrepro@chu-toulouse.fr](mailto:medrepro@chu-toulouse.fr)

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

## SOMMAIRE

● Editorial	17	● Analyse d'ouvrages	31
● Actualités Pharmacologiques	17	● Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	32
● L'Ordonnance de BIP31.fr	18	● ASMR des nouveaux médicaments	33
● Pharmacologie Clinique	19	● Consultation «Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance »	34
● Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie	22	● Application VigiBip	35
● Pharmacogénétique	26	● Page Facebook du service	35
● Pharmacologie Sociale	26	● A vos Agendas !	36
● Dopage	27	● Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	37
● Médicaments & Reproduction	27		
● Addictovigilance	28		
● Sur d'autres bonnes tables	30		

# EDITORIAL

## Le système de soins français pénalisé par les effets indésirables ?

Docteur Jo-Elie Salem (Médecin Pharmacologue, Paris), Docteur François Montastruc

La revue The Lancet ([Lancet 2017, pii: S0140-6736\(17\)30818-8](#)) a publié récemment un article permettant de classer les systèmes de santé de 195 pays et régions. Les auteurs ont utilisé une méthode de classement basée sur un indice, le HAQ (Health Quality and Access). Le HAQ permet d'évaluer la qualité et l'accès du système de santé d'un pays il est fondé sur l'analyse de la mortalité évitable estimée à partir de 32 causes de mortalité évitables. L'indice s'étale sur une échelle allant de 0 à 100.

Concernant la France, elle se classe à la quinzième place sur l'index global. Elle obtient des bons scores dans le domaine des pathologies infectieuses et cardiovasculaires. Cependant, son score est relativement faible concer-

nant les effets indésirables puisqu'elle obtient la note de 62 sur 100, ce qui positionne la France à la 77<sup>e</sup> place sur 195 pays.

Si on peut toujours discuter de la validité de l'index de mesure et des sources de données pour appliquer cet index, cet article interroge quant aux modalités de prescription des médicaments et à nos priorités de santé publique en France, et surtout, de formation des professionnels de santé. Cette mauvaise place de la France sur les effets indésirables médicamenteux doit être un signal pour renforcer encore l'éducation concernant le bon usage du médicament et la prévention des effets indésirables médicamenteux.

## ACTUALITES PHARMACOLOGIQUES

### Quelques actualités sur le Médicament... déjà annoncée par BIP31.fr !

Professeur Jean-Louis Montastruc

Les semaines écoulées ont été fournies en actualités sur les médicaments et leur « juste prescription ».

**Colchicine et posologies** : BIP31.fr a maintes fois rappelé que ce médicament antimittotique dont le mécanisme d'action est celui d'un inhibiteur du fuseau (comme les taxanes de brûlante actualité) pouvait être responsable de diarrhées et/ou de leuconéutropénies potentiellement mortelles. Ce médicament a, de plus, une marge thérapeutique étroite et sa prescription chez le sujet âgé, (> 75 ans), l'insuffisant rénal ou en cas d'association avec les inhibiteurs du CYP3A4 (macrolides, certains antiviraux, antifongiques azolés, amiodarone, diltiazem, verapamil...) est un facteur de risque certain de surdosage. Il est donc important de respecter les posologies : 0,5 mg/j comme dose initiale sans *jamais* dépasser 3mg/j. Il convient aussi de ne pas prescrire ce médicament dans des indications hors AMM, c'est-à-dire non validées par les autorités. Ne jouons pas aux apprentis sorciers avec ce médicament ! Dans la goutte aiguë, préférons, après l'application de glace, si un médicament est nécessaire, un AINS ou le paracétamol, en nous rappelant qu'il convient, chez le goutteux, d'éviter l'aspirine, source de crises (et aussi le Colchimax®, association avec un atropinique et la poudre d'opium, inutile et dangereuse car masquant l'apparition des diarrhées, premier signe de surdosage).

**Zolpidem, un stupéfiant !** : ce médicament (Stilnox® et autres), benzodiazépine cachée aux effets indésirables de la classe (notamment dépendances), doit désormais être prescrit, sur ordonnance sécurisée avec mention en toutes lettres du dosage, du nombre d'unités par prises et de prises quotidiennes, comme un stupéfiant !

**Metformine et posologies** : il convient de réduire la posologie (2g/j au maximum) en cas d'insuffisance rénale

modérée (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min). Elle sera de 1g/j maximum au dessous de 45 ml/min et le médicament est contre indiqué en cas de DFG < 30 ml/min. Tout ceci pour éviter le risque rare mais très grave d'acidose lactique dont il faut rappeler que, en dehors de l'insuffisance rénale, d'autres facteurs sont favorisants : déshydratation, affection ou infection aiguës, association aux médicaments néphrotoxiques (AINS, diurétiques, IEC, sartans...), intoxication alcoolique, insuffisances cardiaque, respiratoire ou hépatique, infarctus récent... Prescrivons à bon escient ce très grand médicament, premier médicament du diabète de type 2 !

**Aliskirène, c'est la fin !** : La commission de la transparence de la HAS vient d'attribuer un SMR « insuffisant » à cet inhibiteur direct de la rénine prescrit comme antihypertenseur (Rasilez® et autres). Comme dit plusieurs fois dans BIP31.fr ces dernières années, sa balance bénéfices risques est bien défavorable avec une absence d'efficacité démontrée et des risques avérés : hyperkaliémie, insuffisance rénale, hypotension artérielle.... Les inhibiteurs de rénine, cible pharmacologique théorique potentiellement intéressante, se sont avérée décevantes lors de leur évaluation raisonnée de pharmacologie clinique. La pharmacologie médicale pour nos patients, cela va bien au delà de la simple cible théorique !

**Ivabradine, à réserver aux cardiologues** : La prescription initiale du Procoralan®, un dérivé de l'anticalcique verapamil, est désormais restreinte aux cardiologues. Cette décision de l'ANSM fait suite à l'observation d'un trop grand nombre de patients traités par rapport à la population cible. Rappelons que nous ne disposons pas pour ce médicament de preuve d'efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ou générale dans les indications d'angor

ou d'insuffisance cardiaque. Restons en aux médicaments bien validés : bêta-bloquants, anticalciques, IEC, diurétiques...

**Arrêt de commercialisation du ranelate de strontium :** La firme a annoncé la fin du Protelos®, médicament antiostéoclastique indiqué dans les ostéoporoses sévères mais aux nombreux et graves effets indésirables.

**Domperidone déremboursé chez l'enfant :** l'antagoniste dopaminergique périphérique (« neuroleptique périphérique »), Motilium® et ses congénères, prescrit comme antiémétique, n'a plus de place pour la commission de la transparence de la HAS chez l'enfant en raison d'un SMR insuffisant et d'effets indésirables graves (trouble du rythme cardiaque, morts subites...).

**Métopimazine, limitée à 5 jours maximum et décon-**

**seillée chez l'enfant :** la réévaluation de ce neuroleptique cachée, prescrit comme antiémétique, Vogalène® ou Vogalib®, conduite par l'ANSM, n'a pas apporté « un fort niveau de preuve » en matière d'efficacité et a mis en évidence les effets indésirables cette classe : sédation, effets extrapyramidaux, allongement du QT et troubles du rythme cardiaque...

Ces actualités ne sont pas en réalité des nouveautés pour les lecteurs de BIP31.fr sensibilisés par nos annonces répétées sur ces médicaments depuis des mois et même souvent des années. Continuons donc à lire, relire BIP31.fr et surtout à adapter nos prescriptions aux données solides de pharmacologie dans le seul et unique intérêt de nos malades pour une « juste prescription » !

## 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'*amitriptyline* 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 aussi un IRS, Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

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

**2-Réflexe Iatrogène,** 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 prio-

ri, le dernier médicament introduit est le plus suspect.

Effectivement, chez cette patiente, l'adjonction d'un atropinique, l'amitriptyline, loin de la « calmer » va exacerber sa constipation.

Cependant, l'administration de l'atropinique, amitriptyline, 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 lé-



*gale 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](http://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 cé-

phalées 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

### **Le casse-tête des biothérapies antimigraineuses!**

*Professeur Jean-Michel Senard*

Nous évoquons dans un numéro précédent de BIP31.fr, la course dans laquelle se sont engagées depuis 2013 les firmes pharmaceutiques pour le développement d'anticorps monoclonaux pour le traitement préventif de la migraine. Les choses deviennent sérieuses après l'annonce des résultats positifs de l'essai ARISE (577 patients, 70 mg érénumab/mois versus placebo pendant 12 semaines) en septembre 2016. Très récemment, Amgen vient d'annoncer que le deuxième essai de phase III dans la prévention de la migraine épisodique fréquente s'avère également en faveur de l'efficacité de l'érénumab (essai STRIVE, 955 patients, 70 et 140 mg érénumab/mois versus placebo, pendant 24 semaines). L'érénumab (AMG-334) est un anticorps monoclonal humain ciblant le récepteur du CGRP (calcitonine-gene related peptide) impliqué dans la physiopathologie de la crise migraineuse et de l'installation de l'inflammation méningée contemporaine de la phase céphalalgique de la crise. Au cours de ces deux es-

sais l'érénumab a été capable de réduire significativement le nombre de jours de crises par mois, la fréquence mensuelle de celles-ci et le recours aux médicaments antimigraineux.

Ces résultats bien que non encore publiés font le buzz et les affaires d'Amgen dont l'action en bourse flambe avec un gain de 20% depuis l'annonce des résultats positifs de ARISE puis de STRIVE. Ils ont aussi permis à la firme de consolider un accord juteux avec Novartis Neurosciences pour l'exploitation de ce futur médicament dont la demande d'enregistrement FDA et EMA devrait être concrétisée d'ici la fin de l'année 2017. Les concurrents ne sont pas en reste puisque l'eptinezumab, le LY-2951742 ou encore le TEV-48125, tous trois ciblant cette fois le CGRP lui-même, sont actuellement en phase III. Du travail et quelques céphalées en perspective pour les agences d'évaluation...

### **La Prégabaline dans les Sciatalgies?**

*Professeur Jean-Louis Montastruc*

La prégabaline Lyrica®, un médicament agissant sur les canaux ioniques cérébraux, est active dans certains types de douleurs neuropathiques. C'est pourquoi une équipe internationale a conduit un essai en double insu avec tirage au sort comparant la prégabaline au placebo dans les douleurs de sciatiques aiguës et chroniques. Chaque groupe a inclus un peu plus de 100 patients et après un suivi de 8 puis de 52 semaines, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les 2 groupes. Le principal évènement indésirable dans le groupe médicament actif a été représenté par les sensations vertigineuses (*NEJM 2017, 376, 1111*). Les auteurs concluent à l'absence d'efficacité de la prégabaline dans les sciatalgies. Il aurait été plus correct de con-

clure sur le plan méthodologique à l'impossibilité de mettre en évidence, dans cet essai, une efficacité de ce médicament dans les douleurs sciatiques.



## Connaissez-vous l'effet Hawthorne?

Professeur Jean-Louis Montastruc

Non, vraisemblablement ce terme ne vous dit rien. Il s'agit cependant d'un élément bien connu de tous ceux qui participent ou ont participé en temps qu'investigateurs à des essais cliniques.

Cet effet Hawthorne tire son nom d'études réalisées par Franck Jewet dans l'usine Hawthorne de 1928 à 1932 aux Etats-Unis. Ces travaux ont été repris par Elton Mayo, Professeur à la Harvard Business School à la même époque. Ces auteurs étudiaient le rôle de l'éclairage sur la productivité des ouvrières. Ils se sont aperçus que la productivité augmentait quelle que soit la puissance de l'éclairage, même lorsque celle-ci était censée être néfaste aux conditions de travail. En poursuivant leur travail, les mêmes chercheurs ont enregistré une hausse constante de la productivité même en l'absence de conditions favorables pour les ouvrières. Mayo et ses collaborateurs ont conclu que le simple fait de participer à une expérience peut être un facteur ayant des conséquences importantes en termes de

motivation. Il a pu étendre ses conclusions sur le plan de la psychologie du travail : le fait d'avoir été associé aux objectifs de l'expérience a un effet bénéfique sur la productivité des employés.

En médecine et en Pharmacologie Clinique, l'effet Hawthorne signifie que les résultats d'une expérience ne sont pas dus uniquement à des facteurs expérimentaux mais à la prise de conscience par les sujets de leur participation à une expérience dans laquelle ils sont testés. Ceci se traduit par une plus grande motivation et explique par exemple le fait bien connu suivant : les participants à un essai clinique de longue durée ont un bien meilleur pronostic de leur maladie que les patients tous venant. Ils ont en effet conscience d'être bien suivis et ils le sont en réalité, ce qui fait que les groupes témoins (ne recevant pas le médicament actif) ne sont malheureusement pas représentatifs de l'évolution normale d'une maladie. Il s'agit là d'une limite supplémentaire classique des essais cliniques.

## Des corticoïdes pour le mal de gorge ?

Docteur Florence Moulis

Le mal de gorge est un motif de consultation fréquent en médecine générale. Les antibiotiques n'ont pas leur place en première intention en dehors d'une cause bactérienne évidente ou d'un test de diagnostic rapide positif. Les corticoïdes sont souvent utilisés comme traitement symptomatique dans les pathologies ORL. Une étude anglaise récente s'est intéressée à estimer si une dose unique de corticoïdes en l'absence de traitement antibiotique était plus efficace qu'un placebo pour le traitement du mal de gorge.

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, multicentrique réalisée auprès de 42 cabinets de médecine générale incluant 576 adultes recrutés le jour de leur première consultation pour mal de gorge. Une dose unique de 10 mg de dexaméthasone (n=293) a été comparée à un placebo de forme identique (n=283). Le critère de jugement principal était la complète résolution des symptômes à 24 heures. Les critères secondaires incluaient entre autres la résolution des symptômes à 48

heures et la survenue d'effets indésirables. Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la résolution des symptômes à 24 heures entre les deux groupes: RR 1,25 (IC 95% [0,92-1,78], p=0,14). Par contre, une différence significative a été retrouvée sur le critère secondaire concernant la résolution des symptômes à 48 heures: RR 1,31 (IC 95% [1,02-1,68], p=0,03) pour le groupe dexaméthasone, y compris chez les patients n'ayant pas reçu de traitement par antibiotique avec un RR à 1,37 (IC 95% [1,01-1,87], p=0,046). Concernant la survenue d'effets indésirables, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Pour rappel, 10 mg de dexaméthasone Dectancyl® équivalent à 60 mg de prednisone Cortancy® (JAMA 2017; 317: 1535).

La place des corticoïdes dans les pathologies ORL bénignes reste donc discutable et sans efficacité majeure démontrée.

## Guanfacine Intuniv® et Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité : une prescription à éviter.

Alexis Revet (interne), Docteur François Montastruc

La revue *Prescrire* a publié dans son numéro de mai (2017, 403, 329) une analyse détaillée du bénéfice potentiel de la prescription de guanfacine Intuniv® dans le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) et des risques associés à cette prescription. La conclusion des auteurs de cette mise au point est que la guanfacine « est à écarter des soins ».

Rappelons que la guanfacine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques, ayant un effet antihypertenseur central, comme la clonidine Catapressan®, indication

dans laquelle elle a été commercialisée en France jusqu'en 2009. La guanfacine a par ailleurs reçu en 2015 une AMM européenne centralisée dans le TDAH, à la dose maximale de 7 mg par jour, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans « chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces (...) dans le cadre d'une prise en charge globale. »

Les auteurs de cet article ont analysé les données de 5 essais cliniques (environ 1800 patients) et retrouvent non seulement une absence d'efficacité démontrée sur l'amé-

lioration des relations familiales et sociales ou des performances scolaires mais également un profil défavorable en ce qui concerne les effets indésirables médicamenteux (EIM), avec en particulier une somnolence, des céphalées, de la fatigue et des prises de poids mais également des EIM cardiovasculaires potentiellement graves : hypoten-

## Bourgeoisement des IPK

Docteur Fabien Despas

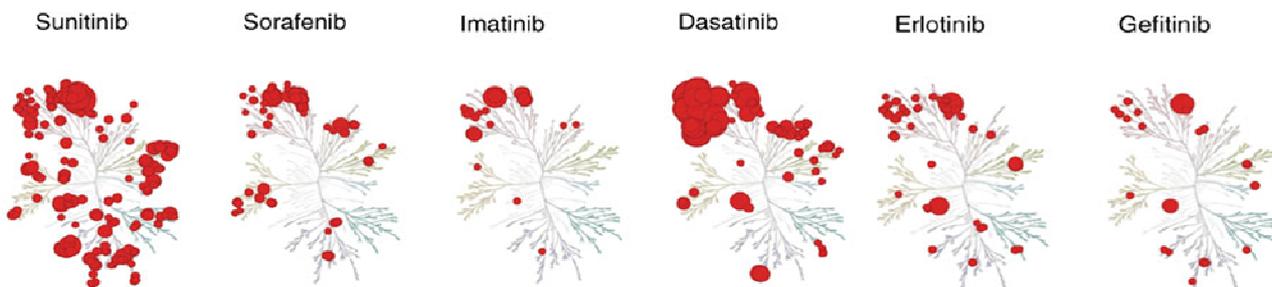
En 2001, l'imatinib obtenait une autorisation de mise sur le marché (AMM) et consacrait la naissance des thérapies dites « ciblées » par voie orale. Ce médicament est resté le seul représentant de sa classe pharmacologique jusqu'en 2005 (AMM de l'erlotinib). Aujourd'hui, nous dénombrons 30 médicaments disponibles, 9 supplémentaires sont en bonne voie de l'être prochainement et une multitude d'autres sont en cours d'évaluation. Cette profusion appelle à plusieurs réflexions.

Tout d'abord sur leur dénomination, le terme souvent utilisé d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) étant réducteur. En effet, ces médicaments sont des inhibiteurs de protéines kinases (IPK) car pouvant interagir avec des tyrosines, des serines, des thréonines kinases, exception faite de l'idélalisib qui est présenté comme un inhibiteur de lipide kinase (enzyme capable de phosphoryler un phosphoinositide). Les cibles préférentielles de ces médicaments appartiennent aux protéines kinases, celles-ci constituant le kinome, avec plus de 518 gènes identifiés chez l'Homme (*Science* 2002 ;298(5600):1912) Cependant, le groupe des tyrosines kinases ne représente que moins de 20% du total, les serines/thréonines kinases plus de 70% et les aty-

sion artérielle, bradycardie, syncopes, allongement de l'intervalle QT. Ils citent également les conclusions d'analyses similaires réalisées au Danemark, en Allemagne et au Royaume-Uni, qui vont dans le sens d'une utilisation très prudente ou déconseillée.

priques moins de 10%.

Ensuite, la composition des dénominations communes internationales renseigne sur les cibles qui nous sont présentées, avec parmi les 30 médicaments disponibles, 19 –tinib (inhibiteurs d'une ou plusieurs tyrosine-kinase(s)), 4 –rafenib (inhibiteur de RAF (serine/thréonine kinase) mais +/- inhibiteur d'ITK), 3 –anib (inhibiteur d'ITK mais avec action principale anti-angiogénèse), 2 –rolimus (inhibiteur de protéine m-tor), 1 –ciclib1 (inhibiteur de kinase dépendantes des cyclines) et 1 –lisib (inhibiteur de lipide kinase). Le terme de thérapie ciblée avait été choisi avant d'avoir un recul important sur ces médicaments. En effet, ces médicaments ne ciblent pas qu'une seule mais plusieurs kinases avec des affinités différentes. La représentation graphique ci dessous du profil d'affinité de ces médicaments illustre parfaitement la multiplicité des cibles de ces médicaments (les kinases représentant les branches avec une plus ou moins forte homologie suivant arborescence, les affinités sont représentées par des points rouges plus ou moins important (*Nature Immunology* 2009;10(4):356).



Par conséquent, nous pouvons comprendre qu'après un suivi pharmacoépidémiologique, le profil d'effet indésirables de ces médicaments peut s'avérer complexe.

Enfin, la multiplicité des cibles va se concrétiser en termes d'élargissement des indications de ces médicaments. En effet, depuis plusieurs années les médicaments –rolimus présentent déjà des applications en dehors des pathologies tumorales.

D'autres pathologie hors cancer sont en cours d'évaluation avec notamment des ITK (notamment masitinib dans la sclérose latérale amyotrophique).

Aussi, si l'usage du terme de thérapie « ciblée » est judicieux sur le plan marketing, il doit nous rappeler que ces médicaments sont à cibles multiples, et de plus non exclusivement sur le tissu tumoral.



## Différents types de vaccins : quelle différence en pratique ?

Mélissa Marty (étudiante en pharmacie), Docteur François Montastruc

L'objectif de la vaccination est de permettre à un individu de développer une protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux, avant toute exposition à celui-ci. Pour cela, il existe trois grands types de vaccins : vivants atténués, inactivés ou fractionnés. Les vaccins **vivants atténués** sont composés d'agents vivants (bactéries : BCG) ou réplicatifs (virus : rougeole, bactéries). Les vaccins à **agents inactivés** (bactériens : coqueluche ; viraux : poliomyélite (voie injectable)) sont composés de l'agent infectieux entier inactivé par un procédé chimique ou physique. Les **vaccins fractionnés** (bactériens : pneumocoque ; viraux : grippe) sont composés de fractions antigéniques protéiques ou glucidiques appartenant à l'agent infectieux.

En pratique, les **vaccins vivants atténués** auront une immunogénicité importante, et ne nécessiteront donc qu'une seule injection pour être efficaces. La deuxième injection permettra, si elle existe, de rattraper une partie de la population qui n'aurait pas répondu à la première (ex : le vaccin rougeole a une immunogénicité de 90-95%, la deuxième injection permet de rattraper les 5-10% man-

quants). Ils présenteront un risque infectieux plus élevé, et seront contre-indiqués chez l'immunodéprimé qui pourrait devenir porteur chronique de l'infection. Il faudra également un délai de 6 semaines entre l'injection d'un vaccin vivant atténué et de gammaglobulines, sous peine d'inactiver les effets du vaccin.

Les **vaccins inactivés ou fractionnés** auront une faible immunogénicité. La première dose ne sera pas suffisante, une deuxième voire troisième injection seront nécessaires pour obtenir une immunité convenable. Ils ne reproduiront pas une infection naturelle, et présenteront potentiellement moins d'effets indésirables que les vaccins vivants atténués (fièvre, céphalées, éruptions, arthralgies, nausées, vomissements,...). Ils seront autorisés chez l'immunodéprimé.

Les **vaccins fractionnés** n'auront pas dans la composition d'adjuvant, ils seront donc mieux acceptés par rapport aux vaccins inactivés.

# PHARMACOVIGILANCE et PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

## Varéicline, Champix® : attention au risque hémorragique !

Céline Gicquel, Interne des Hôpitaux de Toulouse

La varéicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Ce médicament est indiqué dans le sevrage tabagique.

Commercialisé depuis 2006, sa balance bénéfices-risques reste discutée par rapport à la nicotine. De nombreux effets indésirables notamment neuropsychiques (insomnies, céphalées, perturbation des rêves et dans de rares cas : idées suicidaires, suicides...) ont été décrits. Une étude américaine publiée en 2016 ne retrouve pas de différence significative selon la prise de nicotine *versus* varéicline en termes d'apparition de troubles psychiques (FDA 2016 Sept 14).

La varéicline a également de nombreux autres effets indésirables : cardiaques (dont angor, infarctus du myocarde et fibrillation auriculaire), troubles cutanés (dont syndrome de Stevens-Johnson), réactions d'hypersensibilité, syndrome de sevrage, etc.

Plus récemment, il a été notifié au CRPV de Toulouse un cas de pharmacovigilance concernant l'apparition d'une rectorragie suite à l'introduction de la varéicline avec une chronologie fortement évocatrice. On retrouve 4 autres cas sur la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Une étude réalisée en Nouvelle-Zélande retrouvait 30 cas d'événements hémorragiques, dont 2 ayant entraîné le décès. Il s'agissait majoritairement d'épistaxis, de rectorragies ou de saignements gingivaux. On notait également

dans un moindre degré des cas d'hémoptyxies, d'hématomes, de saignements digestifs, d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, de thrombopénies (dont 1 purpura), etc. Parmi ces cas, 8 ont vu une amélioration clinique après arrêt de la varéicline et 1 patient a vu ses symptômes réapparaître après la réintroduction du médicament (*Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68, 1065).

Le mécanisme supposé ferait intervenir une interaction avec les voies sérotoninergiques. En effet, des études sur le rongeur ont mis en évidence une affinité (faible) de la varéicline pour les récepteurs et transporteurs de la sérotonine. Une diminution de la concentration en sérotonine au niveau des plaquettes entraînerait une diminution de l'agrégation et donc un risque de saignement. Cela rappelle le risque hémorragique retrouvé avec les antidépresseurs sérotoninergique (*BIP31.fr* 2007, 14, 1).

Par ailleurs on doit noter, l'existence d'un récepteur  $\alpha$ -7 nicotinique sur les plaquettes, dont la varéicline est un agoniste partiel: son rôle physiologique n'est pas connu à ce jour.

Les hémorragies sont des effets indésirables "attendus" mais pourtant mal connus des professionnels de santé. L'émission de selles sanglantes est décrite dans le RCP comme peu fréquente (1/100 à 1/1000 patients). Il ne faut pas manquer de suspecter la varéicline lors d'une symptomatologie hémorragique.

## Le SNDS « nouveau » est arrivé : A nous les big data !

Mathilde Dupui, ARC

Le décret n°2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel, dénommé « Système National des Données de Santé » (SNDS) est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2017. En application de l'article 193 de la loi du 26 janvier 2016 sur la modernisation du système de santé français, le SNDS est désormais accessible au public depuis le début mai ([www.snds.gouv.fr](http://www.snds.gouv.fr)), avec comme mission d'améliorer l'accès aux données de santé tout en garantissant la protection de la vie privée. Plusieurs interrogations demeurent quant à la mise en application de ce nouveau dispositif.

Le SNDS héberge déjà le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), auxquels seront progressivement reliées, d'ici 2019, les données relatives aux causes médicales de décès (CépiDC), puis les données relatives au handicap provenant de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), puis un échantillon de données de remboursement en provenance des organismes d'assurance maladie complémentaires.

L'accès à cette immense base de données de santé dépendra de la nature des données et de la nature des demandeurs. Une partie Open Data permet d'accéder librement depuis la page d'accueil du site à plusieurs jeux de données, notamment l'espace Data.Dress qui met à disposition des tableaux de données dynamiques sur la santé et la protection sociale<sup>1</sup>, la base CépiDc qui ouvre certaines de ses données sur les effectifs de décès, la plateforme ScanSanté qui donne accès aux données de synthèse sur les établissements de santé (statistiques par groupe de séjour, diagnostic, acte, consommation de médicaments, etc.), puis la plateforme data.gouv qui publie les données publiques produites dans le cadre d'une mission de service public. Enfin, l'Open Data de l'Assurance Maladie (CNAMTS<sup>2</sup>) donne accès à des données issues du SNIIRAM relatives aux dépenses d'assurance maladie, à la consommation de soins et à l'activité des professionnels de santé ainsi que des données de cadrage et des bases brutes (Open Damir sur les dépenses d'assurance maladie et Open Medic sur le médicament).

## Insuffisance rénale et inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP)

Docteur Haleh Bagheri

Plusieurs études suggèrent le risque d'insuffisance rénale chez les patients exposés au long cours aux IPP. Une nouvelle étude rétrospective suédoise confirme ce risque (*Gastroenterology*. 2017; 2. pii: S0016-5085(17)35688). L'étude a été réalisée sur une base de données entre 2007 et 2010 avec accès aux informations médicales, dispensations médicamenteuses et données biologiques. L'analyse a été réalisée sur 105305 sujets exposés aux IPP et 9578 exposés aux antagonistes H2. L'analyse statistique a pris en compte l'ajustement sur le sexe, l'âge, les maladies cardiovasculaires, rénales, diabète, HTA et les médicaments favorisant une néphrotoxicité (IEC, sartan, AINS,...). Les résultats sug-

Certains services publics (directions du ministère de la santé, agences sanitaires, organismes de l'assurance maladie, équipes de recherche de l'Inserm, CHU ou Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique) bénéficient d'un accès permanent les dédouanant des demandes d'autorisation. Accès permanent ne signifie pas accès à l'ensemble des données, la plupart des acteurs concernés n'ayant qu'un accès restreint, selon leur champ d'action. En effet, les données du SNDS ne sont accessibles que pour les recherches, études ou évaluations présentant un intérêt public. Toutefois, cette notion d'intérêt public n'a pas été définie par le législateur et il faudra attendre qu'une jurisprudence sur le sujet se développe par le biais des avis rendus par l'Institut National des Données de Santé (INDS) ; ce dernier sera le guichet unique pour recevoir les demandes d'autorisation d'accès qui seront accordées par la CNIL<sup>3</sup>.

La loi visait à simplifier les procédures et réduire le délai d'autorisation d'accès aux données, cependant la gouvernance du dispositif reste complexe et les acteurs responsables du dispositif multiples, sans que leurs compétences soient clairement définies. Ainsi, en plus de l'INDS et de la CNIL, la responsabilité du traitement des données reviendra à la CNAMTS et le pilotage stratégique sera assuré par la DREES et l'INDS. Sans oublier les Comités de protection des personnes (CPP) pour les recherches biomédicales impliquant la personne humaine qui examineront les conditions de validité des recherches prévoyant un appariement aux données du SNDS ; et du nouveau Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) qui rendra un avis sur la cohérence entre l'intérêt scientifique et méthodologique de la recherche et le périmètre des données auxquelles l'accès est demandé. Les premiers mois de rodage de ce nouveau dispositif devraient permettre d'optimiser ces nouveaux usages.

<sup>1</sup> Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

<sup>2</sup> Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

<sup>3</sup> Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

gèrent une association significative entre exposition aux IPP, augmentation de la créatinine (X2) (Hazard Risk=1,26 [1,05-1,51]) et diminution de 30% de la filtration glomérulaire (HR=1,26 [1,16-1,36]). L'association n'étant pas significative avec une insuffisance rénale grave (HR=2,4 [0,76-7,58]). Ce risque n'est pas retrouvé avec les antiH2.

Malgré un risque faible et l'existence de biais dans ce type d'étude, les différentes études incitent à réfléchir à la prescription des IPP au long cours en particulier chez les sujets âgés.

## Les troubles maniaques reliés aux antibiotiques ou « antibiomania »

Docteur Pascale Olivier-Abbal, Docteur Agnès Sommet

Une récente revue (*J Affect Disord.* 2017;219:149) a recherché dans Medline les cas publiés de manie induite par un antibiotique, en s'appuyant en particulier sur des critères chronologiques. Au total, 47 cas ont été sélectionnés, concernant des patients âgés de 3 à 77 ans (moyenne 40) et dont les 2/3 étaient des hommes. Douze antibactériens différents ont été impliqués, les antituberculeux, les macrolides et les quinolones étant les plus fréquents. L'antibiotique doit être arrêté et les symptômes maniaques traités.

Cette revue est à confronter également à une chronique parue dans un blog [http://realitesbiomedicales.blog.lemonde.fr/2017/04/18/quand-](http://realitesbiomedicales.blog.lemonde.fr/2017/04/18/quand-un-antibiotique-vous-envoie-en-psychiatrie)

[un-antibiotique-vous-envoie-en-psychiatrie](#) « Quand un antibiotique vous envoie en psychiatrie » qui relate d'autres cas. Le terme « antibiomania » (« antibiotics » et « mania ») a été créé pour désigner cet effet indésirable rare. Cela se manifeste souvent suite à la prescription de clarithromycine pour une infection à *H pylori*. Comme cet effet est peu connu, le diagnostic se fait souvent tardivement, après de nombreuses investigations (recherche de toxiques notamment). La France étant un pays gros consommateur d'antibiotiques, cet effet indésirable peu connu devrait être envisagé comme diagnostic différentiel de troubles maniaques.

## Risque hémorragique des antidépresseurs sérotoninergiques

Professeur Jean-Louis Montastruc

Plusieurs publications ont associé la prise d'antidépresseurs sérotoninergiques (IRS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine – qui ne sont pas « sélectifs » bien sûr !- reconnaissables par leur suffixe contenant le radical « oxétine ») à une majoration du risque de saignements. Nos collègues pharmacologues de Saint-Étienne ont conduit une belle méta-analyse des études observationnelles pour quantifier ce risque.

À partir de 42 études de type cas témoins ou cohortes, les auteurs ont mis en évidence une association significative entre l'utilisation de ces médicaments et le risque de saignements avec un OR = 1.41 (IC95% 1.27-1.57). La majoration du risque hémorragique a été de 41 % dans les études cas témoins et de 36 % dans les études de cohortes (*Pharmacol Res* 2017, 118, 19).

On doit donc retenir la réalité, dans les situations de prescription habituelle, hors des essais cliniques, du danger hémorragique avec ces médicaments. Il doit être connu, non seulement lorsque ces produits sont prescrits seuls, mais aussi et surtout lors d'association avec les anticoagulants et/ou les antiagrégants. Dans cette dernière circonstance, le risque est majoré.



## A propos des encéphalopathies postérieures réversibles d'origine médicamenteuse

Justine Bouton (interne), Docteur Florence Moulis

Les encéphalopathies postérieures réversibles (PRES) sont des atteintes neurologiques graves survenant le plus souvent dans un contexte d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale ou d'immunodépression et pouvant se compliquer d'ischémie ou d'hémorragie cérébrale. Elles se manifestent cliniquement par des céphalées puis des troubles visuels, convulsions ou troubles de la conscience.

Il a été récemment déclaré au CRPV de Toulouse le cas d'une patiente de 12 ans, transplantée rénale sous tacrolimus Prograf® depuis 6 jours qui a présenté des crises tonico-cloniques généralisées sans hypertension artérielle associée. L'IRM était compatible avec un PRES. Le tacrolimus a été arrêté et un traitement antiépileptique instauré. La

patiente n'a plus présenté de nouvelle crise épileptique et l'IRM de contrôle a montré une importante diminution des lésions.

Les principaux médicaments en cause dans cette maladie sont surtout les immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus...), les antitumoraux (antiVEGF : bécicizumab, aflibercept...), les hypertenseurs (vasoconstricteurs à visée ORL, corticoïdes et AINS). L'arrêt du médicament est le plus souvent suivi d'une évolution favorable et le contrôle des facteurs aggravants pourra éviter la survenue de séquelles (*Revue Prescrire*, 2016, 36, 907).

## Admissions hospitalières de cause médicamenteuse : toujours d'actualité chez le sujet âgé!

Professeur Jean-Louis Montastruc

L'implication des médicaments dans les hospitalisations est connue depuis une quinzaine d'années. Les études des Centres Régionaux de Pharmacovigilance français ont trouvé une incidence de l'ordre de 4 % en population générale. Il reste à moduler ce chiffre en fonction de l'âge. C'est pourquoi notre collègue le professeur Carvajal de l'Université de Valladolid en Espagne, a réalisé, en collaboration avec des pharmacologues du Pérou, une revue systématique et une méta analyse concernant les admissions hospitalières en rapport avec un effet indésirable médicamenteux chez les patients de plus de 60 ans. L'étude a inclus les travaux réalisés entre 1988 et 2015.

À partir de 42 articles, le pourcentage moyen d'admis-

sions hospitalières dues aux médicaments a été de 8,7 % (IC95% 7,6-9,8%). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont la classe pharmacologique la plus fréquemment imputée, suivis des bêta-bloquants adrénergiques. Dans 4 études, on retrouve une association significative entre l'utilisation des médicaments désormais définis comme « inappropriés » et l'arrivée à l'hôpital.

Les auteurs concluent qu'environ 1 hospitalisation sur 10 chez les sujets de plus de 60 ans s'explique par un effet indésirable médicamenteux. Il s'agit donc là d'un « fardeau » important, à connaître et à combattre car beaucoup de ces effets indésirables sont généralement évitables (environ 50 %) (*Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73, 759).

## Angioedème bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais aussi aux gliptines.

Docteur Florence Moulis

Un cas d'angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion associé à une gliptine a récemment été déclaré au CRPV de Toulouse. Il s'agissait d'un patient diabétique traité entre autres par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ramipril Triatec®, et vildagliptine Galdus® qui a présenté, 5 mois après une augmentation de posologie de ramipril, une dyspnée avec œdème des lèvres et des joues. Le patient signale qu'il s'agit du 4<sup>ème</sup> épisode depuis l'augmentation de posologie du ramipril. L'évolution a malheureusement été défavorable avec une aggravation sur le plan respiratoire et l'apparition d'une dyspnée laryngée majeure ne cédant pas aux corticoïdes, à l'origine du décès du patient.

Les angioedèmes bradykiniques surviennent par défaut de dégradation de la bradykinine : soit d'origine héréditaire

(associés ou non à un déficit en C1 inhibiteur), soit dans les cas médicamenteux par inhibition d'enzymes qui dégradent la bradykinine : l'enzyme de conversion pour les IEC ou la dipeptidylpeptidase IV pour les gliptines. Les délais d'apparition vont de quelques heures à plusieurs années après l'introduction du médicament. L'exposition concomitante à plusieurs médicaments inhibiteurs des kininases majeure d'autant le risque d'angioedème. Les angioedèmes sous IEC sont bien connus des professionnels de santé mais c'est moins le cas de ceux sous gliptines qu'il est nécessaire de garder également en mémoire, d'autant plus que les IEC sont fréquemment prescrits chez les sujets diabétiques (donc potentiellement exposés aux gliptines) (*Presse Méd* 2015, 44, 43 ; *Current Diabetes Rev* 2017, 13).

## Localisation des saignements sous anti coagulants oraux : la différence ne s'arrête pas aux saignements digestifs et neurologiques !

Professeur Jean-Louis Montastruc

Plusieurs essais cliniques ont mis en évidence des différences de localisation des saignements sous les 2 grandes classes pharmacologiques d'anticoagulants oraux, les Anti-Vitamine K d'une part (AVK chef de file warfarine) et les Anticoagulants Oraux Directs (AOD, xabans, dabigatran) d'autre part. On a pu montrer qu'avec les AOD le risque de saignements digestifs était plus élevé qu'avec les AVK (peut-être parce que les AOD sont stockés au niveau de la barrière digestive) tandis que le risque de saignements cérébraux était plus faible. Il convenait cependant de regarder ce qu'il advenait des autres saignements.

L'équipe de Pharmacologie Médicale et de Pharmacovigilance de Toulouse a comparé les saignements retrouvés dans les notifications d'effets indésirables médicamenteux hémorragiques avec les anticoagulants oraux dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2009 et 2015. Le nombre de saignements déclarés était proche de 14 000, avec une majorité de saignements digestifs (environ 30 %)

suivie par les saignements neurologiques (un peu plus de 20 %). On retrouve une prédominance d'accidents hémorragiques digestifs avec les AOD et un moindre risque neurologique avec ces derniers par rapport aux AVK.

Par contre, les AOD entraînent significativement plus de saignements ORL, uro-gynécologiques, broncho-pulmonaires, articulaires, cardiaques ou ophtalmologiques que les AVK alors que ces derniers s'associent à un sur risque de saignements musculaires. Il n'y a pas de différence entre les 2 classes pharmacologiques pour les saignements cutanés (*Pharmacol Res* 2017, 118, 119).

Ces données apportent des informations nouvelles en rapport avec l'utilisation des anticoagulants oraux en pratique clinique de tous les jours, c'est-à-dire au-delà des seuls essais cliniques. Sachons prendre en compte ces données pour une prescription raisonnée des anticoagulants oraux, anciens et nouveaux.

## Effets indésirables du stérilet levonorgestrel MIRENA®

Réseaux des CRPV de France

Votre Centre Régional de Pharmacovigilance reçoit actuellement de nombreuses déclarations et voici pour rappel quelques consignes pour faire une déclaration bien documentée :

- MIRENA® est un stérilet qui a le statut de médicament: il faut donc choisir la rubrique « médicament » sur le portail des signalements (néanmoins, rassurez-vous, toutes les fiches sont (re)transmises aux centres régionaux de pharmacovigilance).

- Une seule déclaration suffit quel que soit le mode de déclaration choisi (portail des signalements, site internet de l'ANSM ou contact direct avec le CRPV).

- Merci de préciser la date de pose du stérilet (si possible jour/mois/année ou mois/année) ainsi que la date de début des effets indésirables.

- N'hésitez pas à préciser si c'est la première fois que vous avez ce stérilet ou s'il s'agit d'un renouvellement. Dans ce cas, bien préciser la date de pose du premier MIRENA®.

◊Si le dispositif a été retiré, précisez la date du retrait ainsi que l'évolution des symptômes depuis cette date.

# PHARMACOGÉNÉTIQUE

## Tout savoir sur la Pharmacogénétique

Professeur Jean-Louis Montastruc

On parle souvent de pharmacogénétique et Bip 31.fr ne s'en prive pas. Cette branche nouvelle de la pharmacologie prend une place de plus en plus importante dans la prescription quotidienne et la connaissance des médicaments. Pour tout savoir sur la pharmacogénétique, consultez le numéro spécial d'avril 2017 de la revue THERAPIE, journal de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Vous y trouverez toutes les informations sur ce qu'est la pharmacogénétique, son intérêt pour des traitements personnalisés et ses applications pour les médicaments anticancéreux, immunosuppresseurs, cardiotropes, neurotropes... ainsi que pour la compréhension et la pré-

vention des effets indésirables médicamenteux. Pour en savoir plus, consultez <http://www.em-consulte.com/revue/THERAP/derniernumero/therapie>



# PHARMACOLOGIE SOCIALE

## Notifications d'effets indésirables chez l'enfant : Des différences géographiques

Docteur Geneviève Durrieu

Les notifications spontanées d'effets indésirables (EI) constituent une source majeure d'information sur le médicament, en particulier chez l'enfant. Cependant, le nombre de notifications rapporté chez l'enfant et enregistré dans les bases de PharmacoVigilance (PV) représente une faible proportion sur l'ensemble des notifications, de 7% en Europe à 15% dans les pays en voie de développement (*Drug Saf 2011, 34, 415*).

Une récente revue de la littérature (*Expert Opin Drug Saf, 2016, 15, 1321*) a identifié vingt études pédiatriques réalisées à partir des données issues de bases nationales ou internationales de PV. Elles ont été publiées entre 2002 et 2014. La majorité de ces études a été conduite en Europe, 4 en Amérique du Nord, 2 en Amérique Latine, 1 en Asie et aucune en Afrique. Quelle que soit la zone géographique,

les éruptions cutanées, les urticaires, les céphalées, les vertiges, la fatigue et la fièvre étaient les EI plus rapportés. Concernant les médicaments, les anti-infectieux et les vaccins étaient les plus fréquemment imputés. Parmi les antibiotiques, l'amoxicilline arrivait en tête. Ce classement différait dans les études localisées en Amérique du Nord. Au premier rang, figuraient les médicaments du trouble déficit de l'attention/hyperactivité et l'isotrétinoïne. De plus, comparé à l'ensemble des études, la proportion d'EI « graves » était aussi plus forte.

En conclusion, cette revue montre une différence géographique dans les médicaments responsables d'EI et dans leur gravité, mais aussi une disparité dans la représentativité des pays inclus dans ces études.

# DOPAGE

## La Nicotine est-elle un produit dopant ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

C'est la question que se pose le site cyclisme-dopage.com au vu des concentrations souvent élevées trouvées dans un grand nombre de contrôles (23% en 2011 selon un laboratoire suisse). A cette question, il est possible de répondre de deux façons.

Tout d'abord, sur le plan légal et réglementaire, la réponse est négative car la nicotine ne figure pas sur la liste des produits interdits par l'AMA, l'Agence Mondiale Anti-dopage.

Et pourtant ! Sur le plan pharmacologique, les effets de la nicotine sont bien caractérisés. En se fixant sur des récepteurs spécifiques situés au niveau des ganglions du système nerveux autonome, les récepteurs nicotiques, l'acétylcholine active à la périphérie la transmission adrénergique, augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses orthosympathiques et d'adrénaline par la médullosurrénale. Ainsi, la prise de nicotine va élever la pression sanguine artérielle, accélérer le cœur et majorer les performances du myocarde (effet inotrope positif). La nicotine va également, par stimulation des récepteurs bêta

adrénergiques bronchiques, dilater l'arbre pulmonaire et faciliter la respiration (effet analeptique respiratoire). Au niveau central, la présence de récepteurs nicotiques explique les puissants effets stimulants centraux de la nicotine : la nicotine favorise l'éveil, majore la vigilance, améliore l'humeur...

Cependant, l'administration de nicotine n'a pas que des effets favorables. Comme avec tout médicament, il faut compter sur des effets indésirables par exemple cardiaques. La nicotine peut ainsi, en activant les récepteurs bêta cardiaques, déterminer des troubles du rythme cardiaque, voire comme ceci a été rapporté, bien évidemment exceptionnellement, des morts subites. Le problème de la dépendance est bien connu car c'est la nicotine qui est responsable de la dépendance du fumeur.

Finalement, si la nicotine qui s'avère clairement comme une aide à la performance n'est pas encore sur la liste des produits dopants elle devrait en faire partie puisque ses propriétés pharmacodynamiques sont sans équivoque.

# MEDICAMENTS & REPRODUCTION

## Quelles alternatives au valproate chez les femmes bipolaires en âge de procréer ?

Docteur Isabelle Lacroix

Le valproate Depakine® présente des effets tératogènes et sur le développement psychomoteur des enfants. Il doit donc rester le médicament de dernier recours (en l'absence d'alternatives) chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

Mais alors, quelles sont les alternatives chez la femme bipolaire ?

Pour le *lithium*, les premières études dans les années 60-70 rapportaient un risque de malformations cardiovasculaires de 7%, revu à la baisse dans les études plus récentes. Il reste néanmoins nécessaire de surveiller de près le développement cardiaque à l'échographie lors d'exposition en cours de grossesse. La période à risque est la période de formation du cœur, c'est-à-dire du 16 au 50<sup>ème</sup> jour de grossesse. Attention, lorsque le lithium est arrêté chez une femme en début de grossesse, elle reste exposée 7 jours après l'arrêt (temps d'élimination du médicament).

Pour les *neuroleptiques*, nous disposons du suivi de plus de 1000 femmes enceintes exposées pour chacun des neuroleptiques les plus utilisés dans les troubles bipolaires (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) et les données sont, à ce jour, rassurantes. Les données sur le développement psychomoteur des enfants exposés in utero sont peu nombreuses. Compte tenu du profil d'effets indésirables de ces médicaments, un risque augmenté de diabète gestationnel a été évoqué. Dans la littérature, seuls

quelques cas ou petites séries de cas ont été publiés, notamment avec l'olanzapine.

La *carbamazépine* Tegretol® augmente le risque d'anomalies de fermeture du tube neural, de malformations cardiaques, génito-urinaires et du palais notamment avec un taux de malformations global néanmoins plus bas que pour le valproate (3 à 5,6% selon les études contre 11% pour le valproate). Les études sur le développement psychomoteur sont quant à elles rassurantes.

Enfin, pour la *lamotrigine* Lamictal®, utilisée dans des cas de troubles bipolaires à tendance plutôt dépressive, les données sont rassurantes tant sur le plan malformatif que sur le plan neurocomportemental.

*En conclusion*, chez les femmes bipolaires en âge de procréer, il est important d'adapter le traitement en pensant à d'éventuelles futures grossesses. Bien entendu, la priorité reste l'équilibre maternel. Les neuroleptiques semblent, à ce jour, les médicaments les moins à risque pendant la grossesse et donc à privilégier chez les femmes en âge de procréer. C'est aussi le cas pour la lamotrigine bien que celle-ci ait une indication limitée dans les troubles bipolaires. Si une femme est exposée au lithium ou à la carbamazépine pendant sa grossesse, une surveillance échographique rapprochée des organes cibles devra être réalisée. Pour tous ces médicaments, il faut prévoir une prise en charge adaptée du nouveau-né en raison d'effets néo-

nataux potentiels (symptômes atropiniques et extra-pyramidaux avec les neuroleptiques, effets rénaux et thyroïdiens avec le lithium, effet sur l'hémostase avec la carbamazépine...). Enfin, quels que soient les médicaments utilisés, il faut penser à informer toute jeune fille ou femme en âge de procréer sur les risques potentiels en cas de futures grossesses.



## Faut-il se méfier des cachous Lajaunie pendant la grossesse ?

Docteur Christine Damase-Michel

La réglisse est présente dans de nombreux produits de consommation courante. On connaît déjà son potentiel révélateur d'une hypertension artérielle (*Bip31.fr 2012, 19, 19*) dû à la glycyrrhizine, terpène édulcorant, présent dans sucreries, chewing-gums, sirops, tisanes, boissons, excipients de médicaments etc... La glycyrrhizine est un puissant inhibiteur de la 11 beta-hydroxy-stéroïde-déshydrogénase de type 2 placentaire, qui métabolise le cortisol maternel.

Une étude finnoise, publiée en début d'année, rapporte les effets de la consommation de réglisse pendant la grossesse sur une cohorte d'enfants nés en 1988 (*Am J Epidemiol, 2017, 3, 1*). Les filles des femmes



ayant consommé de forte quantité de réglisse pendant leur grossesse (>500mg par semaine) ont une puberté plus précoce et un indice de masse corporelle supérieur à celles ayant eu une faible exposition prénatale. Pour filles et garçons, les auteurs évoquent aussi, pour les fortement exposés, une moins bonne réussite aux tests de mémoire et scores de QI.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu de nombreux facteurs de confusion possibles. Néanmoins, il semble raisonnable de limiter la consommation de réglisse pendant la grossesse. A titre indicatif, une boîte de 6 g de cachous Lajaunie, chers aux Toulousains, contiendrait (la recette reste secrète !) entre 5 et 10% de glycyrrhizine !

# ADDICTOVIGILANCE

## Etude ALPADIR (baclofène), les résultats enfin publiés !

Margaux Lafaurie (Interne des Hopitaux de Toulouse), Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Comme évoqué dans le *BIP.fr 2016, 23 (3), 35*, deux études françaises, BACLOVILLE et ALPADIR, ont été mises en place en 2012 dans le but d'évaluer l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Le baclofène, 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 dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Les résultats complets de l'étude ALPADIR, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool, viennent d'être publiés (*Alcohol and Alcoholism, 2017,1-8*). Cette étude randomisée en double insu contre placebo menée en milieu hospitalier a inclus 323 patients sevrés (158 sous baclofène, 162 sous placebo). L'étude a duré 26 semaines comprenant une phase de titration de 7 semaines, une phase de maintenance de 17 semaines ainsi qu'une phase de diminution de dose de 2 semaines. La dose maximale journalière de 180 mg de baclofène, a été atteinte par 2/3 des patients du groupe baclofène et 89% des patients du groupe placebo. L'ana-

lyse a été réalisée en *intention de traiter*, avec une stratégie conservatrice pour les données manquantes (situation d'échec considérée en cas de données manquantes), ce qui est tout à fait correct compte-tenu que plus du tiers des patients a quitté l'étude. Aucun des critères de jugement évalués n'a permis de mettre en évidence une différence significative entre le baclofène et le placebo, à l'exception d'une diminution du *craving* (critère secondaire). Le maintien de l'abstinence pendant 20 semaines (critère principal) a été observé chez 11,9% des patients sous baclofène et 10,5% des patients sous placebo. Les effets indésirables étaient plus fréquents sous baclofène que sous placebo, notamment concernant la survenue de somnolence, de troubles du sommeil, de vertiges et d'acouphènes. La fréquence de l'anxiété augmentait au cours du temps chez les patients sous baclofène.

A l'heure actuelle, aucun essai clinique de qualité n'a démontré la supériorité du baclofène en comparaison au placebo dans le maintien de l'abstinence ou la réduction des doses consommées d'alcool. Des données supplémentaires sont donc nécessaires afin d'évaluer la balance bénéfice/dommage du baclofène dans l'alcoolodépendance.

## La consommation de benzodiazépines ou de substances psychoactives non médicamenteuses illicites augmente le risque de troubles liés à l'usage des antalgiques opioïdes ainsi que de leur usage détourné à des fins récréatives

Docteur Anne Roussin

Le site internet [www.globaldrugsurvey.com](http://www.globaldrugsurvey.com) diffuse de l'information relative à l'usage de substances psychoactives à partir de l'analyse des résultats d'une enquête en ligne menée chaque année auprès d'usagers du monde entier et basée sur la réponse à un questionnaire (« Global Drug Survey »).

Au sein de l'étude menée en 2015, un module était consacré aux médicaments soumis à prescription médicale. Une analyse pharmacoépidémiologique de l'association entre la consommation de substances psychoactives (benzodiazépines et diverses substances illicites) et un usage problématique d'antalgiques opioïdes a été menée parmi les sujets ayant consommé un antalgique opioïde [codéine, hydrocodone (non commercialisée en France), oxycodone ou tramadol] dans l'année précédente. Pour la grande majorité des sujets inclus (N= 5670) les antalgiques opioïdes étaient obtenus sur prescription. Un quart des sujets présentaient un trouble lié à l'usage de ces médicaments (défini dans ce travail par des prises en quantité plus importante que prescrite et/ou la recherche d'antalgiques opioïdes supplémentaires et/ou être incapable d'arrêter l'antalgique et/ou présenter des signes de sevrage

et/ou surdosage permanent) et 1/5 détournaient leur usage à des fins récréatives. L'usage de benzodiazépine dans l'année précédente était associé à un risque plus élevé de troubles lié à l'usage d'antalgiques opioïdes ainsi qu'à un risque plus élevé de leur usage détourné, en comparaison avec la consommation de substance illicite. L'usage concomitant de substances illicites et de benzodiazépines dans l'année précédente était associé à un risque 4 fois plus élevé de troubles lié à l'usage d'antalgiques opioïdes (en comparaison avec l'absence d'usage de substances illicites et de benzodiazépines) et, bien qu'à des degrés divers suivant les pays, à un risque 6 fois plus élevé d'usage détourné de ces médicaments (Pain 2017, 158: 1138).

Le risque léthal d'un surdosage d'opioïde est majoré par la prise conjointe de benzodiazépines. Ainsi, s'il est toujours important d'identifier les comportements à risque de surdosage d'antalgique opioïde, cela est d'autant plus nécessaire chez les personnes traitées à la fois par benzodiazépine et opioïde. Il est également important d'identifier l'usage de substances psychoactives illicites chez des patients à risque de surdosage d'antalgiques opioïdes.

## Qu'en est-il du détournement de médicaments psychoactifs par les adolescents et les jeunes adultes en 2017 ?

Alice Falcou (Etudiante en Pharmacie), Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Docteur Emilie Jouanjou

L'actualité de ces derniers mois a été marquée en France par la survenue de plusieurs cas d'intoxications graves à la codéine survenus chez des adolescents. Le détournement de médicaments psychoactifs par les jeunes n'est pas un phénomène complètement nouveau (Delcourt et al., *Thérapie*, 2017 : 1 ; 146 ; Lafaurie et al., *Thérapie*, 2017 : 1 ; 163). La surveillance de ces cas par le réseau français d'Addictovigilance avait conduit l'ANSM à publier, en mars 2016, une mise en garde sur l'abus de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1. En 2015, l'Ordre National des Pharmaciens évoquait les problématiques de détournement des spécialités à base de dextrométhorphanne ainsi que celles constituant le « Purple drank », un mélange à base de sirops antitussifs à base de codéine, de prométhazine et de soda. Cependant, l'expansion récente de ces comportements est préoccupante. Afin de prendre les mesures adaptées, il est nécessaire de connaître les caractéristiques des demandes de médicaments psychoactifs formulées par les jeunes auprès des pharmaciens d'officine. C'est pourquoi nous avons réalisé une enquête en pharmacie d'officine basée sur un questionnaire abordant le contexte de la demande, le profil des demandeurs et les médicaments concernés. De plus, un volet du questionnaire était consacré aux mesures que les pharmaciens souhaite-

raient voir mises en place au plan national, ainsi que les outils dont ils aimeraient disposer. L'enquête s'est tenue entre le 12/12/2016 et le 23/01/2017. Au total, 41 demandes ont été rapportées. Elles concernaient majoritairement des hommes (85%) âgés en moyenne de 20,4 ans (étendue : 15-25 ans). Les spécialités à base de codéine étaient les plus fréquentes (codéine seule : 18/41 ; codéine en association au paracétamol : 9), suivies de la prométhazine (16), puis du dextrométhorphanne (3). Une demande concernait la kétamine. Il ressort de cette enquête que face aux demandes de médicaments psychoactifs formulées par de jeunes patients, les pharmaciens d'officine filtrent, voire refusent systématiquement, la vente des spécialités concernées lorsque les demandes émanent de patients mineurs. Afin de limiter ce phénomène, certains des pharmaciens interrogés proposent de rendre obligatoire la prescription de toutes les spécialités à base de codéine, du moins pour les mineurs. Ils apprécieraient de pouvoir disposer de documents explicatifs sur les risques associés qu'ils pourraient distribuer aux demandeurs. Cette enquête constitue une étape préliminaire à la mise en place de l'enquête nationale MESMAJUV (Mésusage Médicamenteux chez les Adolescents et Jeunes Adultes) du réseau français d'Addictovigilance, prévue début 2018.

# SUR D'AUTRES BONNES TABLES

## Les inhibiteurs de la pompe à Proton : vraie indication ou prescription banalisée ?

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV de Tours

Les inhibiteurs de la pompe à Proton font partie des médicaments les plus consommés en France. Loin d'être remise en cause, leur utilisation a permis de révolutionner la prise en charge des ulcères duodénaux et gastriques et du reflux gastro-œsophagien. Cependant, en raison de leur relative bonne tolérance, leur utilisation est banalisée alors qu'elle peut être source d'effets indésirables, certes rares mais quelques fois « graves ».

La première étude descriptive a inclus tous les patients admis dans un service de post urgence gériatrique ayant une prescription d'IPP. Pour chaque patient, ont été enregistrés : l'antériorité de la prescription, sa modification lors de la sortie et la conformité de la prescription à l'AMM pour l'indication, la posologie et la durée de traitement. Parmi les 375 patients admis, 134 étaient traités par IPP soit presque 36 %. Leur âge moyen était de 86 ans et plus d'un tiers étaient traités depuis plus d'un an. La dose et l'indication n'étaient pas conformes à l'AMM chez 44 % et la durée de traitement chez 12 %. A la sortie du service de gériatrie, l'IPP a pu être arrêté 1 fois/2 et la posologie diminuée de moitié dans 11 % des cas. Ces données sont en accord avec celles de la littérature, la prescription d'IPP étant non-conforme aux recommandations dans 25 à 70 % des études que ce soit en milieu hospitalier ou ambulatoire. Ceci s'explique par le peu d'effet indésirable supposé à court terme, ce qui favorise un usage excessif. On peut cependant noter que les recommandations françaises concernant la durée du traitement et l'utilisation au long cours sont confuses, ce qui favorise des renouvellements sans réévaluation de la prescription. Il ne faut pas négliger les effets d'un traitement chronique par IPP, leurs effets indésirables étant surtout observés en cas d'utilisation prolongée.

Ces derniers s'expliquent par leur mécanisme d'action : en modifiant l'absorption gastrique de certaines substances comme le calcium, le fer, la vitamine B12 ou le magnésium, en faisant disparaître l'acidité gastrique et en favorisant la colonisation bactérienne, ils augmentent le risque d'anémie microcytaire (malabsorption du fer) ou macrocytaire (malabsorption de la vitamine B12), d'hypomagnésémie source de troubles neurologiques (confusions voir encéphalopathie), d'ostéoporose et de fracture, d'infection bactérienne digestive et de pneumonie commu-

nautaire. Un traitement chronique, en modifiant la sécrétion acide, pourrait favoriser le risque de tumeur gastrique et quelques études sont en faveur d'une augmentation du risque de démence (mécanisme ?). Pour mémoire, d'autres effets indésirables sont rapportés à type d'allergie cutanée, de neutropénie et de néphrite interstitielle. Ils sont rares et ne dépendent pas de la durée du traitement. Les professionnels de santé ont pris conscience de cette surconsommation d'IPP, ce qui les conduit à vouloir les stopper en cas de traitement trop long. Mais plusieurs publications font état d'un effet rebond avec une hyperacidité et plus exceptionnellement, d'une symptomatologie aggravée témoin d'un probable syndrome de sevrage. Cet effet rebond a été rapporté dès 1999, avec une augmentation de 50 % de la sécrétion acide chez 9 patients, 14 jours après l'arrêt d'un traitement de trois mois par oméprazole.

Une autre étude, randomisée en double aveugle, IPP vs placebo chez 12 volontaires sains asymptomatiques a confirmé un effet rebond après 8 semaines d'un traitement par ésoméprazole à 40 mg/jour, 44 % des sujets présentant les symptômes d'un effet rebond (contre 10 % dans le groupe placebo). Ainsi à l'arrêt d'un traitement par IPP de 8 semaines, on observe une hyperacidité supérieure à celle qui précédait le traitement. Pour certains auteurs, il existerait même une dépendance puisque des patients que l'on a traités 4 à 8 semaines par un IPP alors qu'ils n'avaient pas de symptomatologie digestive ont eu une hypersécrétion acide à l'arrêt du traitement, les incitant à reprendre l'IPP. Ces études ont bien entendu été largement discutées, mais il n'en demeure pas moins vrai que l'arrêt brutal d'un IPP pris au long cours est souvent mal toléré. Leurs modalités d'arrêt sont débattues et il n'existe pas de recommandation. Il semble cependant préférable de diminuer la posologie très progressivement afin d'éviter cet effet rebond.

Il est donc raisonnable de limiter la prescription des IPP aux indications reconnues avec une durée de traitement la plus courte possible. (*Revue Médicale Suisse*. 9 septembre 2015, *Eur J Clin Pharmacol*, doi10.1007/s00228-017-2238-y, *Thérapie* 2016, 71, 589-593, *J Gastro Hepatol* 2017, doi10.1111/jgh.13737, *Actual Pharmacol Clin* 2017, 107,3).

# ANALYSE D'OUVRAGES

## Notes de lectures

### Une pièce de théâtre « pharmacologique » !

Professeur Jean-Louis Montastruc

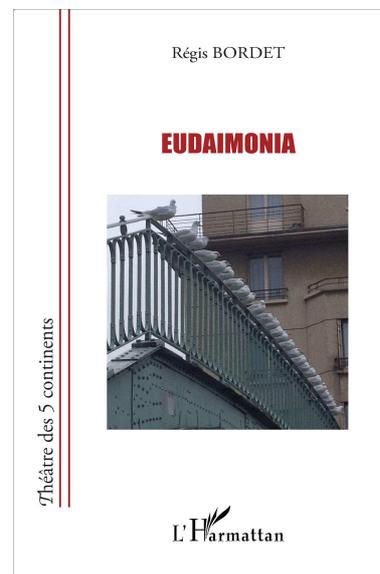
La communauté médicale et pharmacologique connaît bien le Professeur Régis Bordet, Pharmacologue Médical à Lille et spécialiste reconnu en psychopharmacologie. Elle sait moins que, derrière le médecin et le brillant chercheur, se cache un comédien, metteur en scène et auteur passionné de pièces de théâtre !

Le livre « Eudaimonia » raconte la saga sur 30 ans d'un médicament, le LMD-666 Eudaimonia®, du nom de la princesse du bonheur, un psychotrope censé apporter sérénité et per-

formance. Développé dans une « nouvelle maladie », le SAME, le Syndrome d'Anhédonie Majeure Evolutive, le médicament s'avèrera pourvu aussi de nombreux autres effets pas tous forcément prévus...

Une comédie satirique fort instructive sur les médicaments et la recherche du bonheur ! A lire sans tarder et à déguster sans modération !

\* *Eudaimonia, Théâtre des 5 continents, Editions L'Harmattan, 2017, 1 vol, 115 pages*



## Terminologie Pharmacologique

### « Innocuité »

Professeur Honoraire Pierre Biron, Pharmacologue Médical à la Faculté de Médecine de Montréal

**Sens 1.** Qualité (de quelque chose) qui ne cause aucun dommage matériel, principalement organique. Au sens premier, l'innocuité désigne l'absence de risque, d'effet indésirable, une parfaite sécurité aux utilisateurs et aux personnes exposées. Source: <http://www.cnrtil.fr/definition/innocuité> Exemple: « L'innocuité d'un produit est rassurante...; vaccin d'une parfaite innocuité... ». Anglais : *innocuity*.

**Sens 2.** Degré de sécurité. Dans la locution profil d'innocuité. NDT : Innocuité n'est pas utilisée dans le sens 1 en médecine, car aucun médicament n'est parfaitement sécuritaire, mais par extension pour désigner le degré de sécurité associé à un dispositif, un vaccin, un médicament. Tolérabilité a aussi été proposé. Source : <http://www.groupetraduction.ca/documents/Vol5no21994.pdf> Anglais: *safety profile*. Exemple: « The safety profile is reassuring = l'innocuité est rassurante », mais on dit aussi le profil d'effets indésirables et le profil d'innocuité dans le sens 2.

**Sens 3.** Éventail des effets indésirables. Dans la locution profil d'innocuité. Exemple: « Le profil d'innocuité comprend l'urticaire, la nausée et la fatigue, qui surviennent dans au moins 1% ». Anglais : *safety profile*

**Réflexion :** Pour être réaliste on devrait privilégier *harm profile* qu'on traduirait par profil de nocivité. « The use of the term safety to refer to harm is perhaps the most

egregious Orwellian locution in medicine » Source: *Stegenga J. Hollow Hunt for Harms. Perspectives on Science 2016; 24: 481.*

Nous sommes en pleine imposture terminologique; malgré son usage courant et presque universel, profil d'innocuité est illogique tout comme l'équivalent anglais *safety profile*. Quelle que soit l'ambiguïté terminologique, les effets indésirables listés dans le RCP devraient inclure ceux observés avant et après commercialisation. On devrait décrire, pour les effets « graves » (i.e. ayant des conséquences : invalidité, hospitalisation, risque vital, décès...) les caractéristiques suivantes :

a) leur fréquence en expérimentation (essais cliniques pré-autorisation dits pivots) et la fréquence actualisée de leurs notifications spontanées de pharmacovigilance (post-commercialisation) ;

b) leurs caractéristiques (topographique ; chronologique ; sémiologique ; biologique) ;

c) leur « sévérité » (ex : une urticaire localisée passagère diffère d'une urticaire géante) et leur « gravité » (surtout les décès s'il y a lieu) ;

d) si connus, leurs facteurs favorisants (dosage, interaction physiologique ou pathologique ou médicamenteuse) ;

e) si connus, les mesures à prendre pour les prévenir, les reconnaître et les gérer (conduite à tenir par le patient ; traitement aux urgences des surdosage).

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

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

⇒ **Levetiracetam solution Keppra®** et génériques: Des cas de surdosage accidentels, jusqu'à 10 fois la dose recommandée, ont été rapportés avec la solution buvable. Les médecins doivent toujours prescrire la dose en mg avec équivalence en ml, en fonction de l'âge du patient. Les pharmaciens doivent s'assurer qu'ils délivrent la présentation appropriée à l'âge du patient. A chaque prescription, les médecins et les pharmaciens doivent rappeler aux patients ou aux personnes administrant le médicament d'utiliser uniquement la seringue doseuse contenue dans la boîte du médicament.

⇒ **Mitomycine C** : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP). Des cas, parfois d'issue fatale, ont été rapportés. En cas de survenue d'une dyspnée d'effort sous mitomycine C, le bilan doit comporter une échographie cardiaque afin de rechercher des signes d'élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique. En cas de suspicion d'une HTAP à l'échographie cardiaque, le diagnostic sera confirmé par cathétérisme droit.

⇒ **Amphotéricine B injectable** : risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations Abelcet®, AmBisome®, Fungizone®.

⇒ **Cobimetinib Cotellic®** : risques d'hémorragie et de rhabdomyolyse avec cet un inhibiteur MAP kinases, bloqueur de la prolifération cellulaire, indiqué en association au vemurafenib chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

⇒ **Alitrétinoïne Toctino®**: restriction initiale de prescription aux dermatologues avec renouvellement d'ordonnance possible par tout médecin sans excéder 6 mois.

⇒ **Bendamustine Levact®** et générique: Une augmentation de la mortalité a été observée au cours d'études cliniques récentes avec la bendamustine en association non approuvée ou dans des indications non approuvées. Les cas d'évolution fatale étaient essentiellement dus à des infections opportunistes mais également à des événements cardiaques, neurologiques et respiratoires. Il est important de rappeler aux prescripteurs les informations concernant le profil de sécurité de la bendamustine, issues des données recueillies après sa commercialisation. Le traitement par bendamustine peut être à l'origine d'une lymphopénie prolongée (< 600 cellules/ $\mu$ L) et d'un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (< 200 cellules/ $\mu$ L) pouvant persister pendant au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement, notamment lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Les patients présentant une lymphopénie et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs après un traitement par bendamustine sont plus sensibles aux infections opportunistes.

⇒ **Selexipag Uptravi®**: A la suite des conclusions de l'évaluation européenne de ce médicament de l'hypertension artérielle pulmonaire, l'ANSM considère que les initiations peuvent reprendre en respectant les contre-

indications et mises en garde mentionnées dans l'AMM.

⇒ **Trastuzumab Herceptin®**: rappel de l'importance des mesures de surveillance cardiaque pour réduire la fréquence et la sévérité des dysfonctionnements ventriculaires gauches et des insuffisances cardiaques congestives. Conformément au RCP, le trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique ou d'un cancer gastrique métastatique, dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée

## CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit ni lien d'intérêt.

IMPORTANT: Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr) en indiquant votre spécialité.

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 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-Guesdes, 31000 Toulouse.

## A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ?

### QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de PharmacoVigilance est une unité clinique de :

- Diagnostic et prise en charge des Effets Indésirables Médicamenteux,
- Informations indépendantes sur les Effets Indésirables Médicamenteux,
- Optimisation du « Bon usage du médicament » en général et chez les sujets à risques.

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

# ASMR DES NOUVEAUX MEDICAMENTS

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) :**

- **Ibrutinib Imbruvica®** 140 mg, gélule, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un « lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire »

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

- **Palbociclib Ibrance®** 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélules, dans l'indication « traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH) ».

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

- **Aiglucozidase alfa Myozyme®** 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, « Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide), chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges »

ASMR IV : Dans la forme infantile

ASMR V : Dans la forme tardive

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

- **Ambrisentan Volibris®** 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication « seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS) (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. »
- **Guanfacine Intuniv®** 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés à libération prolongée, dans l'indication « Traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces. INTUNIV doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH comprenant typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales.»
- **Nétupitant + Palonosétron Akynzeo®** 300 mg/0,5 mg, gélule, dans l'indication « la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine ;  
- la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. ».



# CONSULTATION DE PHARMACOVIGILANCE

## Une consultation médicale « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance »

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.

### 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.

### Où ?

Hôpital Purpan, Pavillon Turiaf, 1er étage, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90

### 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.

### 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 ...).*



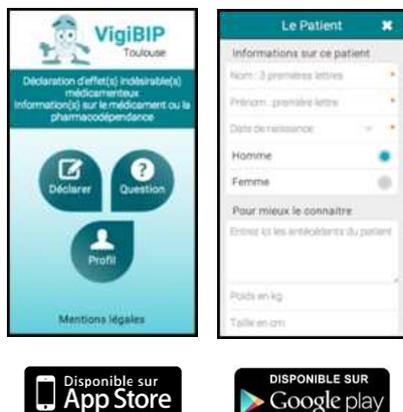
### **Consultation « Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance » au CHU de Toulouse**

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

# APPLICATION VIGIBIP

## Une consultation médicale des « Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance »

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.*

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

Le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) rassemble des informations validées et indépendantes sur le médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de Pharmacovigilance ou d'Ad-dictoVigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

La procédure est simple. Après vous être connecté sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) :

1. cliquer page de garde du site sur « Recherche par mots clés

» et inscrire dans la case « Google » le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...

2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).

3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case « Rechercher » (située juste au-dessus du titre « BIP31.fr »).

4. Cliquer et l'article s'affiche.

Nous espérons que cette fonctionnalité vous permettra une utilisation facile et pratique du bulletin BIP31.fr et du site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr).

## RETROUVEZ-NOUS 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](https://www.facebook.com/ServicePharmacologieMedicaleToulouse)

# A VOS AGENDAS



**RENDEZ-VOUS à Toulouse,**  
les vendredi 23 juin et samedi matin  
24 juin 2017

Zéro subvention  
Zéro publicité

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 plénières :**

- 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



**Un dîner et une soirée**

Les participants seront invités à poursuivre leurs échanges dans le cadre d'une soirée à l'Hôtel-Dieu Saint-Jacques de Toulouse.

**Des ateliers**

3 ateliers aux choix parmi 10 proposés :

Culture et perception du médicament : se détacher des idées reçues pour mieux soigner

- Médicaments et culte de la performance : 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 : bousculer 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

**INSCRIVEZ - VOUS**  
En vous rendant sur le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)

Les Rencontres Prescrire 2017, avec :



**Le 23 et 24 juin 2017**  
**Les Rencontre Prescrire 2017**

**Le 15 Novembre 2017**  
**XIXes Rencontres de Pharmacologie Sociale**



**XIXes 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**

**Programme**

19h00 - Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC

19h15 - Conférence du Pr Bernard BEGAUD

« Le mésusage des médicaments : le mal français »

21h00 - Conclusion : Pr Didier CARRIE (Doyen de la Faculté de Médecine)  
Et rencontre avec le conférencier

Parking assuré à l'intérieur de la Faculté



## QUE PEUT VOUS APPORTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE ?

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

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

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

Réponse à vos questions sur le médicament :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

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

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

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

### DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

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

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

**Réponse à vos questions sur le médicament** :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

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

**Evaluation des risques** d'une exposition médicamenteuse pendant la **grossesse**

et aide à la prescription chez la **femme enceinte ou allaitant**

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

### COMMENT DECLARER ?

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

**Professeur Jean-Louis MONTASTRUC**

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine

**37, allées Jules-Guesde - 31000 TOULOUSE**

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

**Soit par fax** 05 61 25 51 16

**Soit par E-mail** [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)

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

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

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

Merci de nous signaler votre adresse courriel à [marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr)