



BIP31.FR

Octobre 2017

BIP31.fr 2017, 24, (3), 39 - 58



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

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

⇒ Télécharger l'application VigiBIP sur Apple Store <https://appstore/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

- 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

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

Site : www.efemeris.fr / Email : medrepro@chu-toulouse.fr

- Site Internet : www.bip31.fr

SOMMAIRE

• Editorial	40	• ASMR des nouveaux médicaments	53
• L'Ordonnance de BIP31.fr	41	• Consultation «Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance »	54
• Pharmacologie Clinique	42	• Application VigiBip	55
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	43	• Page Facebook du service	55
• Addictovigilance	48	• A vos Agendas !	56
• Médicaments & Reproduction	49	• Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	57
• Pharmacologie Sociale	49		
• Sur d'autres bonnes tables	50		
• Brèves de l'ANSM	52		

Editorial

Les médicaments ont-ils une Puberté ?

Professeur Jean-Louis Montastruc*

C'est la question surprenante posée dans la dernière livraison du journal « Reports » du Centre Collaborateur de l'OMS d'Uppsala en Suède par Agnès Kant, Directrice du Centre Néerlandais de Pharmacovigilance, le Lareb ! Surprenante ? Pas tant que cela, si on y réfléchit bien.

Dans ce qu'il est convenu de nommer (peut-être de façon inappropriée) la « vie du médicament », il y a, selon cet auteur, un avant et un après l'AMM, une séparation étroite des phases, avant et après commercialisation. Avant l'AMM, il existe toutes sortes de contrôles et de restrictions. Le médicament est sous la protection des firmes pharmaceutiques, comme un enfant l'est sous celle de ses parents. C'est l'« enfance » du médicament qui n'a pas encore de contact véritable avec le monde réel.

Après avoir grandi dans ce monde protégé, le médicament arrive lors de son enregistrement (son AMM) dans le monde réel, où son existence est dorénavant moins surveillée (en dehors de la pharmacosurveillance assurée par la pharmacovigilance et l'addictovigilance). Le médicament a tendance à être traité comme un adulte, même si on cerne encore très mal son comportement. On utilise (ou on devrait utiliser) ce nouveau produit avec prudence et précautions comme on se comporte avec un adolescent « à l'âge difficile » : ses réactions sont parfois imprévisibles et redoutables : effets favorables ou fâcheux insoupçonnés, relations (interactions médicamenteuses) peu recommandables...C'est la période de puberté du médicament et on doit le « manipuler » avec soin !

Plus tard, vient l'âge adulte. Le médicament a été « éduqué ». Il peut fréquenter de nombreux autres individus (autres médicaments) en étant prescrit dans l'ensemble de ses indications qui ont été élargies. Il fréquente parfois des gens moins connus, lorsqu'il est prescrit à côté ou hors de l'AMM ! Il peut même avoir quelques aventures extraconjugales, lorsqu'il est utilisé sur des terrains non

évalués pendant les essais cliniques : femmes enceintes, femmes allaitantes, sujets très âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques...Il peut aussi se disputer avec ses voisins ou ses collègues de bureau, donnant lieu alors à des interactions médicamenteuses fâcheuses et parfois graves... Mais, bien vite, se rendant compte de ses écarts de comportement, le médicament reviendra dans le droit chemin pour se prescrire « avec justesse » pour le plus grand bien des patients. C'est l'âge adulte avec sa plénitude, ses bonheurs et aussi ses difficultés. Que faire par exemple face à l'arrivée de collègues de travail (autres médicaments) plus jeunes, plus combattifs et peut être meilleurs que lui ? C'est alors que l'heure de la retraite n'est pas loin !

Je propose donc de parler désormais d'enfance, de puberté, d'âge adulte et de retraite du médicament. Pour la puberté, il faut quand même s'assurer qu'elle ne sera pas trop précoce ! Il faut garder une vraie évaluation suffisamment longue et sereine lors des essais cliniques.

**L'auteur remercie les Docteurs Christine Damase-Michel et François Montastruc de leurs commentaires et de leur aide lors de la rédaction du manuscrit.*



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 : des céphalées rebelles !

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

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

Réponse : J'applique les 3 réflexes pharmacologiques devant toute ordonnance.

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

- La lercanidipine Lercan® est un anticalcique vasculotrope de la famille des dihydropyridines, utilisé comme antihypertenseur. On peut remarquer qu'il ne s'agit pas dans cette indication de l'anticalcique de référence qui est l'amlodipine, à l'efficacité validée par des essais cliniques bien menés.

- La metformine Glucophage®, Stagid® est le chef de file des biguanides. C'est l'anti hyperglycémiant de référence ayant, à la différence de la majorité des autres médicaments, montré son « efficacité » chez le diabétique de type 2.

- Le liraglutide Victoza® est un incrétinomimétique analogue du GLP-1 aux propriétés hypoglycémiantes mais sans « efficacité » démontrée de façon définitive à l'heure actuelle.

- Le glicazide Diamicon® est un sulfamide hypoglycémiant aux effets insulino sécréteurs mais sans « efficacité » démontrée de façon définitive à l'heure actuelle.

- L'apixaban Eliquis® est un anticoagulant oral direct (AOD), inhibiteur du facteur X.

- L'atorvastatine Tahor® est un inhibiteur de l'HMG CoA réductase, hypolipidémiant le plus vendu en France mais sans « efficacité » démontrée sur la mortalité totale de façon définitive à l'heure actuelle.

- Chlorure de Potassium Diffu-K® indiqué dans les hypokaliémies médicamenteuses. Sa justification est difficile à comprendre dans une telle ordonnance.

- Paroxétine Déroxat® est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) indiqué comme antidépresseur.

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

Dans un contexte d'HTA mal équilibrée, vous suspectez un effet indésirable médicamenteux (EIM), une hémorragie cérébrale d'origine médicamenteuse liée à une interaction médicamenteuse maintes fois évoquée dans Bip31.fr entre l'IRS paroxétine et l'AOD apixaban. Cette interaction a été montrée dès les essais cliniques entre ces 2 classes de médicaments.

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

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr :

Monsieur J... 75 ans est un insuffisant cardiaque avec fibrillation paroxystique traité par bisoprolol, énalapril, amiodarone et apixaban. Il est d'origine espagnole et a passé l'été sur la côte andalouse où, à l'occasion d'une aggravation de son état, un cardiologue a prescrit de l'Entresto® fin août. Il vient consulter mi-septembre, car il se sent de plus en plus fatigué.

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

Réponse dans le prochain Bip31.fr

Pharmacologie Clinique

Trop de Gabapentine ou de Prégabaline dans le traitement de la douleur?

Professeur Jean-Louis Montastruc

C'est, en substance, la question posée dans un éditorial récent du New England Journal of Medicine (*NEJM*, 2017, 377, 411). Rappelons d'abord que ces médicaments (appelés « gabapentinoïdes ») la gabapentine Neurontin® ou génériques et la prégabaline Lyrica® ou génériques agissent, non pas en mimant les actions inhibitrices centrales du neurotransmetteur GABA, mais en bloquant plusieurs types de canaux membranaires au niveau du système nerveux central.

Face à une observation de l'augmentation de la consommation de ces gabapentinoïdes dans les douleurs de tous types, l'argumentaire des auteurs de l'Université de Columbia sur le bon usage de ces médicaments tient en 4 points :

Les prescriptions reposent trop souvent sur des essais de mauvaise qualité méthodologique (pas de double insu, suivi insuffisant, pathologies inadaptées...) avec des résultats souvent mitigés, ce qui conduit à trop de prescriptions hors AMM. A cet égard, les auteurs rappellent l'absence de mise en évidence d'effet analgésique de la prégabaline dans la sciatalgie, comme rapporté dans BIP31.fr 2017, 24, 19.

La prescription des gabapentinoïdes s'associe à un cer-

tain nombre d'effets indésirables dont certains peuvent être « graves », comme par exemple des troubles cognitifs ou invalidants comme des sensations vertigineuses présentes dans pas moins de 40 % des patients sous prégabaline dans l'essai sciatalgie cité plus haut !

Il est aujourd'hui bien démontré qu'il existe un mésusage, un abus ou la possibilité d'utilisation à visée récréative de ces 2 médicaments. Certains sujets apprécient leur effet euphorisant et des syndromes de sevrage à l'arrêt ont été rapportés. L'utilisation de ces gabapentinoïdes augmente régulièrement chez les utilisateurs actuels ou passés d'opioïdes ou de benzodiazépines.

Les auteurs indiquent que la prescription hors AMM de ces 2 médicaments « renforce la tendance de voir le traitement de la douleur uniquement à travers une lentille pharmacologique ». Ils encouragent les approches non pharmacologiques du traitement de la douleur chronique tout en rappelant la difficulté de cette prise en charge. Ils appellent également de leurs vœux des essais cliniques de qualité pour évaluer réellement la place des gabapentinoïdes dans le traitement de la douleur.

Comme le dit très souvent Bip31.fr, il faut « Prescrire juste au lieu de juste prescrire ! » Et ce n'est pas facile !

Efficacité ou Effectivité : l'essai clinique (EC) reflète peu la réalité clinique pratique

Professeur Jean-Louis Montastruc

Tous les lecteurs de BIP31.fr connaissent l'aphorisme de « 5 trop » des EC, maintes fois rappelé ici. Les EC sont *trop* brefs, *trop* étroits (incluant des patients aux indications trop strictes pour refléter la réalité de leur prescription ultérieure), *trop* « âge médian » (excluant les enfants et surtout les personnes âgées les premières consommatrices de médicaments !), incluent un *trop* petit nombre de patients et sont finalement *trop* simples excluant les patients polymédiqués et aux multiples pathologies.

Le bulletin du Service de Pharmacologie Clinique de Barcelone dirigé par notre excellent collègue, le Professeur Joan-Ramon Laporte, rappelle cette réalité à partir d'exemples concrets récents. Reprenons les exemples cités (*Butlletí groc* 2017, 30, 9):

- « Parmi 80 EC qui ont « démontré » la prétendue efficacité de 5 AINS enregistrés au Royaume Uni, 25 ont duré moins de 1 jour et seuls 4, 3 mois ou plus !
- La majorité des EC sur les antihypertenseurs ont duré moins de 6 mois !
- Parmi les 22 premiers EC avec la fluoxétine, seul 1 a duré au minimum 8 semaines !
- Au sein de 214 EC sur le traitement aigu de l'infarctus du myocarde, les patients de plus de 74 ans ont été exclus dans 60% des cas, alors que 80% des décès par infarctus surviennent dans cette population

- Uniquement 2,1% des patients de plus de 65 ans ont participé à des EC avec les AINS !
- Sur 164 EC en oncologie, les plus de 65 ans étaient 25% versus 63% dans la pratique !
- Plus de 20 EC ont montré que les bêta-bloquants réduisent la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. L'âge médian des participants a été de 60 ans et 75% étaient des hommes. En pratique clinique, l'âge médian est de 74 ans et 54% sont des femmes !
- Moins de 10% des patients dépressifs en pratique clinique remplissent les critères d'inclusion pour les EC d'antidépresseurs !
- 40% des candidats potentiels à 20 EC les plus importants publiés entre 2002 et 2010 et portant sur 14 grandes maladies n'ont pu participer, dans la majorité des cas, parce qu'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion !
- L'incidence annuelle des hémorragies dans les EC des anticoagulants est de 1 à 3% versus 4 à 17% en pratique clinique !
- Dans beaucoup d'EC sur les statines, tous les patients ont reçu la statine dans la phase de sélection (d'entrée, en anglais *run-in*) durant quelques mois : au final, les patients avec des événements indésirables durant cette phase ont été exclu de l'EC ! ».

Edifiant et prêtant à réflexion, non pas pour rejeter en bloc les EC mais pour savoir toujours mieux les analyser de façon équilibrée, médicale et critique dans le seul intérêt des patients. Une raison essentielle aussi pour penser, en-

Essais cliniques de thérapie cellulaire : évaluation de la sécurité insuffisante !

Docteur Pascale Olivier-Abbal et Fabian Gross (Chef de projet Biothérapies, Direction de la Recherche, CHU de Toulouse)

De nombreuses cellules souches (CS) adultes, issues de plusieurs sources sont aujourd'hui utilisées pour régénérer ou réparer différents types de tissus (cardiaque, neurologique, cutané...). Ces cellules, issues notamment du tissu adipeux - on parle d'ASC pour Adipose derived Stem Cells - ont des propriétés similaires à leurs homologues médullaires appelées CSM (Cellules Souches Mésoenchymateuses). En raison de l'abondance relative chez tout un chacun et de la facilité d'accès du tissu adipeux abdominal, elles sont utilisées de façon croissante depuis ces 10 dernières années en recherche clinique. Vu cet engouement, un article récent fait le point sur les événements indésirables (EI) rapportés dans les essais cliniques utilisant ces CS issues du tissu adipeux, en particulier sur les complications thromboemboliques, immunologiques et oncologiques (*Stem Cells Translational Medicine* 2017;6:1786-1794). Les auteurs ont sélectionné 70 études impliquant 1400 patients, majoritairement en Europe et en Asie. Beaucoup d'études sont encore au stade de la faisabilité et de l'évaluation de la sécurité. Seuls 19 essais (27%) avaient un groupe comparateur et un tirage au sort, 8 un groupe témoins non tiré au sort et le reste correspondait à des suivis de patients. La méthode d'évaluation des EI n'était pas décrite dans 32 publications (45%), même dans 4 essais dont l'objectif principal était la sécurité. Parmi les essais avec une administration systémique ou intracardiaque de

core et toujours, Pharmacovigilance, plus que jamais *indispensable* pour nos patients et leur *juste* prise en charge pharmacologique.

ces CS, 1 cas d'embolie pulmonaire et de rares cas d'infarctus cérébral ou myocardique sont rapportés. Concernant la sécurité immunologique, lorsque la thérapie cellulaire était allogénique et que la production d'anticorps spécifiques contre les cellules du donneur était recherchée, on retrouvait 19 à 24% des patients avec de tels anticorps, sans en connaître véritablement les conséquences cliniques. Quelques cas de fièvre (29) et d'infections (20) sont rapportés. Enfin, concernant la sécurité oncologique, 1 seule récurrence locale d'un cancer du sein a été rapportée parmi 121 patientes, 11 mois après l'administration. Aucun des événements indésirables n'a été considéré comme directement relié à la thérapie cellulaire, mais plutôt au prélèvement du tissu adipeux ou à l'injection des cellules elles-mêmes (ou aux co-morbidités). Ces deux actes étant souvent conduits sous anesthésie locale, ils sont assez douloureux sur des patients atteints de pathologies lourdes.

Même si ces essais rapportent des résultats rassurants, les auteurs concluent à une description des données de sécurité de faible qualité. Les éléments d'amélioration ? : privilégier les essais randomisés versus placebo ; recueillir, évaluer et publier de façon rigoureuse toutes les données de sécurité et surveiller les patients plus longtemps car on ne connaît pas encore les effets de ces cellules à long terme.

Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

Effets indésirables rénaux des anticancéreux

Docteur Emmanuelle Bondon-Guiton

L'atteinte rénale est l'une des complications les plus fréquentes des médicaments anticancéreux (*Rev Med Suisse* 2017;13:1055). Les sels de platine comme le cisplatine font partie des médicaments les plus néphrotoxiques. Ils peuvent entraîner une toxicité tubulaire proximale et une insuffisance rénale fonctionnelle (diurèse conservée). Le méthotrexate, un agent antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, peut être responsable d'une obstruction par précipitation intra-tubulaire (métabolite). Des microangiopathies thrombotiques (toxicité endothéliale directe) sont décrites avec la gemcitabine (Gemzar®), un analogue de la pyrimidine. On peut observer une cystite hémorragique, un syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique (SIADH) ou encore un dysfonctionnement tubulaire proximal de type syndrome de Fanconi avec l'ifosfamide (Holoxan®), un cytostatique alkylant. Une protéinurie peut survenir avec le bévacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le facteur de croissance de l'endothé-

lium vasculaire (VEGF). Le cetuximab (Erbix®) ou le panitumumab (Vectibix®) sont des anticorps bloquant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et peuvent provoquer une toxicité tubulaire distale et une hypomagnésémie. Le nivolumab (Opdivo®), anticorps monoclonal bloquant le récepteur PD-1 (*programmed death-1*), peut entraîner une toxicité rénale de type auto-immune (néphrite aiguë tubulo-interstitielle granulomateuse).

Dans la plupart des cas, il est nécessaire d'assurer une hydratation adéquate au cours du traitement. Ces complications sont le plus souvent réversibles. Elles peuvent être irréversibles avec le cisplatine, malgré l'absence de néphropathie préexistante ou de déshydratation.

En conclusion, il est primordial d'évaluer la fonction rénale avant d'initier un médicament anticancéreux, mais aussi pendant et après le traitement, afin de limiter le risque de survenue d'effets indésirables rénaux.

Quels antidépresseurs sérotoninergiques allongent le QT ?

Professeur Jean-Louis Montastruc, Docteur Ana Ojero-Senard

Le risque d'allongement de l'intervalle QT a été bien décrit avec 2 antidépresseurs sérotoninergiques (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine, IRS), le citalopram Seropram® et son isomère l'escitalopram Seroplex®. Il reste à savoir si les autres IRS de cette même famille pharmacologique (fluoxétine Prozac®, fluvoxamine Floxyfral®, paroxétine Deroxat®, sertraline Zoloft®) augmentent également ce QT.

L'équipe de Pharmacologie Médicale et de Pharmacovigilance de Toulouse a ainsi regardé les notifications d'effets indésirables, d'une part dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS Vigibase®, et d'autre part dans la base française de pharmacovigilance. Les cas de surdosage ou survenant chez les femmes enceintes ont été exclus de cette étude.

Dans Vigibase®, 855 notifications d'allongement du QT ont été identifiées avec les IRS. Elles surviennent chez des sujets de 56 ans en moyenne et dans ¾ des cas chez les femmes. Dans 55 % des notifications, il s'agit soit du citalopram, soit de l'escitalopram, les autres antidépresseurs sé-



rotoninergiques représentant les 45 % restants. Nous avons mis en évidence une association significative entre la prise de l'IRS et l'allongement du QT avec seulement 2 IRS : citalopram (ROR = 3.35) et escitalopram (ROR = 2.50), mais pas avec les autres IRS. Dans la base française de pharmacovigilance, on retrouve 8 notifications avec le citalopram et 27 avec l'escitalopram. Il s'agit, ici encore, dans ¾ des cas, de femmes mais l'âge est un peu plus avancé (73 ans). Dans 2/3 des cas, l'IRS est associé à d'autres médicaments « suspects » comme des cardiotropes (amiodarone, diurétiques...) ou des psychotropes (neuroleptiques...). Dans plusieurs observations, on retrouve une hyponatrémie (*Psychopharmacology* 2017, DOI 10.1007/s0213-017-4685-7).

Cette étude, qui rapporte les résultats en conditions réelles d'utilisation, montre un signal clair d'allongement du QT avec seulement 2 IRS, le citalopram et l'escitalopram. La prolongation de l'intervalle QT par les IRS n'est donc pas un effet pharmacologique de classe. Cette information est importante pour la prescription au sein de cette classe médicamenteuse.

Arrêt de commercialisation de médicaments après l'AMM : succès de la pharmacovigilance, problèmes réglementaires

Professeur Jean-Louis Montastruc

C'est le titre d'un article signé dans la revue *Thérapie* par l'un des plus grands spécialistes des effets indésirables médicamenteux et de la pharmacovigilance anglaise, le Professeur Jeffrey Aronson.

L'auteur rappelle que la pharmacovigilance moderne remonte à 1960 et que, depuis lors, le domaine a connu une croissance considérable, surtout depuis 2010. Un indice de son succès est la vitesse croissante avec laquelle les effets indésirables « graves » des médicaments sont identifiés après l'AMM.

Reprenons les termes de l'auteur : « Toutefois, le délai entre la découverte de ces effets indésirables et le retrait définitif du marché des médicaments concernés n'a pas suivi toujours le même rythme. Cela met en évidence les problèmes auxquels sont confrontés les régulateurs et les entreprises pharmaceutiques lorsqu'on constate des réactions graves. Il est difficile de décider des actions éventuelles à prendre : ajouter aux monographies des mises en garde, des précautions d'emploi ou des contre-indications ; émettre une communication directe aux professionnels de santé ; prévenir les consommateurs pour qu'ils puissent décider de prendre ou non le médicament ou dans les cas les plus graves, retirer le produit ou suspendre la licence. Des conflits d'intérêts peuvent empêcher la prise de décision.

Les recommandations qui découlent de ces observations sont les suivantes : nous devons encourager plus vigoureusement les professionnels de santé et les patients à signaler les effets indésirables. Les autorités réglementaires, les fabricants de médicaments doivent prendre des mesures de confirmation plus rapides lorsque les réactions indésirables graves soupçonnées sont signalées, même sous forme d'anecdotes, en organisant rapidement des études d'imputabilité et en appliquant des seuils inférieurs aux seuils habituels de suspicion. Des suspensions ou des restrictions temporaires devraient être envisagées au cours de ces évaluations. Des recommandations universelles sont nécessaires pour déterminer quand un médicament doit être arrêté si des réactions indésirables graves sont soupçonnées. Il devrait y avoir une surveillance et une vérification plus rigoureuse des décès et des causes d'abandon au cours des essais cliniques, ainsi qu'une plus grande transparence dans la déclaration des événements indésirables et un accès plus rapide aux rapports d'études cliniques soumis pour l'AMM. Enfin, les systèmes de surveillance post AMM et la réglementation des médicaments doivent être renforcés dans les pays en moindres revenus, en particulier un Afrique, où les retraits sont moins courants qu'ailleurs ». (*Thérapie*. 2017 Mar 30. pii: S0040-5957(17)30058-6. doi: 10.1016/j.therap.2017.02.005).

Métrorragies sous étifoxine Stresam® et contraception orale

Caroline Foch (Interne des Hopitaux de Toulouse), Docteur Florence Moulis

L'étifoxine Stresam®, dispose d'une autorisation dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété. Les preuves de son efficacité restent controversées.

Une étude dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a relevé 350 signalements d'effets indésirables sous ce médicament entre 2000 et 2012 (*Fundam Clin Pharmacol* 2016,30,147). Parmi celles-ci, ont été notifiés 15 cas de métrorragies réversibles à l'arrêt de l'étifoxine, dont 13 cas en association avec une contraception orale et 5 cas avec une réintroduction positive. Les hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale ont depuis été rajoutées dans le RCP. Aucune explication

pharmacodynamique n'a encore été avancée. Les autres effets indésirables « attendus », parfois « graves », sont d'ordre dermatologique (éruptions cutanées, vascularite, DRESS) ou hépatique (cytolyse, hépatite). De structure non apparentée à d'autres anxiolytiques, des effets indésirables de pharmacodépendance ne sont pas attendus. A ce jour, aucune notification pertinente n'est enregistrée dans la BNPV. D'après l'avis de la HAS (2017), le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est « faible » (SMR « faible »). Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Comparaison des Syndromes Malins (SMN) des Neuroleptiques de première (N1G) et seconde (N2G) génération

Professeur Jean-Louis Montastruc

Le SMN est un effet indésirable rare, de nature idiosyncrasique, connu depuis la commercialisation voici plus de 60 ans des premiers neuroleptiques (chlorpromazine Lar-gactil®). Il a été décrit également avec les neuroleptiques les plus récents, improprement appelés (pour des raisons marketing évidentes) de seconde génération (N2G). Des auteurs australiens ont recherché les différences cliniques potentielles entre N1G et N2G (*Br J Psychiatr* 2016, 201, 52).

Dans la base australienne de PharmacoVigilance (ADRAC), ils ont sélectionné 208 patients ayant souffert d'un SMN entre 1994 et 2010 et dont les observations ont été déclarées à la PharmacoVigilance. Les cas avec les N2G

sont plus jeunes et présentent plus fréquemment un trouble psychotique. Le tableau clinique est très similaire entre les 2 groupes, sauf que les patients avec SMN sous N2G présentent moins de rigidité ou de signes extrapyramidaux que ceux sous N1G. La différence concerne surtout la clozapine, le seul neuroleptique véritablement atypique. La mortalité du SMN est considérablement plus faible sous N2G (3%) que sous N1G (16%).

Les SMN sous N2G se présentent donc avec moins de rigidité et sont potentiellement moins létaux.

Saignements gingivaux sous antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) : l'exemple de la duloxétine

Professeur Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà souvent évoqué le risque hémorragique des IRS, expliqué par l'inhibition de l'agrégation induite par la sérotonine. Ce risque concerne tous les IRS et également bien sûr les IRSNA, type venlafaxine Effexor® ou duloxétine Cymbalta®.

A partir d'une notification d'hémorragie gingivale observée sous duloxétine, les CRPV de Toulouse, Clermont-Ferrand, Nice et Lyon ont rassemblé toutes les observations de gingivorragies publiées et présentes dans les bases françaises et mondiales de PharmacoVigilance. Au total, 28 notifications ont été retrouvées pour un effet indésirable (EI) disparaissant à l'arrêt de l'IRS. Il peut être intéressant de souligner que cet EI, non mentionné dans le RCP, a été notifié le plus fréquemment chez la femme (78%) et dans plus de ¼ des cas chez des sujets de moins de 45 ans. Surtout, dans la quasi totalité des cas, l'IRS est le seul en

cause, une association avec un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire n'ayant été retrouvée que 4 fois sur 28 (*Eur J Clin Pharmacol* 2017, 73, 1197).

Cet EI concerne aussi, on le comprendra facilement à partir du mécanisme d'action, tous les autres antidépresseurs sérotoninergiques, IRS et IRSNA. Il n'est pas démontré sous antidépresseurs imipraminiques (encore faussement appelés tricycliques). Plusieurs notifications imputent les autres IRS et deux publications concernent le citalopram Seropram® pour l'une et la venlafaxine pour l'autre.

Un EI rare, bien sûr mais à connaître, des médecins, des psychiatres et des chirurgiens dentistes. Et à notifier à son CRPV. Sans oublier que le risque de saignements avec les IRS (et les IRSNA) ne se limite pas aux gencives, évidemment !

Statines et Diabète: lesquelles sont impliquées ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà évoqué le risque d'apparition de diabète sous statines. Une méta-analyse des essais cliniques parue en 2016 a montré une association avec les statines en général, l'atorvastatine et la rosuvastatine en particulier. Ces données sont issues des essais cliniques dont BIP31.fr rappelle régulièrement le caractère obligatoirement et malheureusement nécessairement imparfait. Il restait donc à investiguer ce signal de sécurité dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments (« dans la vraie vie »).

L'équipe de Pharmacologie Médicale et de Pharmacovigilance de Toulouse a utilisé les notifications enregistrées dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase® pour évaluer le risque de notification de cet effet indésirable avec cette classe pharmacologique par rapport à l'ensemble des notifications avec les autres médicaments. Dans Vigibase®, un peu plus de 13 000 observations de diabète ont été rapportées avec les 8 statines commercialisées. Les 3 statines les plus fréquemment imputées

sont l'atorvastatine Tahor® puis la simvastatine Zocor® et enfin la rosuvastatine Crestor®. Dans notre étude, une association significative a été retrouvée avec les statines en général mais aussi *toutes* les statines en particulier, qu'elles soient commercialisées en France (les 3 citées plus haut plus la fluvastatine Fractal® ou Lescol® et la pravastatine Elisor® ou Vasten®) ou non (cerivastatine, pitavastatine, lovastatine) (*Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017 DOI 10.1002/pds.4296*).

Dans les conditions de la vraie vie, il existe donc un signal pour un risque diabétogène de *toutes* les statines. Cet effet indésirable est un effet indésirable de classe. Il ne doit pas évidemment remettre en cause l'utilisation de ces grands médicaments lorsque ceux-ci sont indiqués (notamment en cas de prévention secondaire) mais doit faire surveiller étroitement les patients, en particulier ceux à risque.

Qui paiera les effets indésirables de la méfloquine de Stromae?

Docteur Haleh Bagheri

Mi-septembre, toute une série de journaux et magazine français sérieux ou *people*, ainsi que les réseaux sociaux, ont consacré des articles sur l'annulation du concert de Stromae suite à la survenue des effets indésirables après la prise de la méfloquine Lariam®. Il s'agit d'un antipaludique ayant eu l'AMM en 1985, indiqué dans la « Prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimio-résistant (pays du groupe 3) et le traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine). La méfloquine entraîne des effets indésirables neuropsychiques connus depuis longtemps (motivant une lettre aux prescripteurs en 2013) et le RCP met en garde contre ces effets dont a été victime Stromae. Il semblerait qu'une « class



action » soit en cours pour faire interdire ce médicament en France.

Quelques réflexions :

- L'effet indésirable chez Stromae et l'annulation du concert ont plus d'impact que les délires ou tentatives de suicide survenus chez certains patients nécessitant des rapatriements et des admissions aux urgences.

- La survenue d'un effet indésirable chez le VIP augmente la probabilité de faire aboutir la demande de certaines Associations de Patients.

- Qui paiera l'annulation du concert : l'Assurance de Stromae ? qui pourrait se retourner contre le laboratoire fabricant (Roche) ? qui pourrait aussi compenser cette perte sur le prix des nouveaux médicaments certainement pris en charge par la sécurité Sociale !

Précautions d'emploi si les reins fonctionnent bien!

Docteur Haleh Bagheri

Un troisième AOD (Anticoagulant Oral direct), inhibiteur du facteur Xa a eu l'AMM européenne et attend sa commercialisation en France. L'Edoxaban Lixiana® est indiqué dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et la prévention de la récurrence de TVP et EP ainsi que la prévention de l'AVC et de l'embolie chez les patients atteints de la fibrillation atriale non valvulaire. Nous avons l'habitude des « warning » avec de nombreux médicaments et les AOD, lorsqu'il existe une insuffisance rénale (IR) nécessitent des adaptations posologiques selon le degré d'IR du fait d'un surdosage éventuel

générant des accidents hémorragiques. Cette notion est aussi valable pour l'edoxaban. Néanmoins, il semblerait que le bon fonctionnement du rein constitue aussi un frein à son utilisation puisque la FDA a émis la recommandation suivante : l'edoxaban ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une clairance > 95 ml/min du fait d'un risque augmenté d'AVC ischémique par rapport à la warfarine. Evitez l'edoxaban si vous avez les reins qui fonctionnent très bien ! [http://www.pharmacychoice.com/article/FDA-Approves-Edoxaban\(Savaysa\(R\)\).cfm](http://www.pharmacychoice.com/article/FDA-Approves-Edoxaban(Savaysa(R)).cfm)

Une anticoagulation au poil

Julien Bonnetot (Interne des Hopitaux de Toulouse)

La pousse des cheveux est un processus cyclique composé de trois étapes: une phase anagène de croissance, une courte phase catagène durant laquelle le follicule capillaire commence à se désagréger, et enfin une phase télogène accompagnant la chute du cheveu.

Interrogé sur le risque d'alopecie sous anticoagulants oraux, nous avons trouvé seulement 2 cas suspects d'alopecie sous apixaban, 2 sous dabigatran, 11 sous rivaroxaban, 49 sous AVK, 4 sous HNF (sodique et calcique) et 16 sous HBPM dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance.

Cet effet indésirable décrit dans le RCP des AVK et des héparines, et la survenue d'évènements similaires lors de traitement par anticoagulant oral direct suggère que l'alopecie est un effet de classe des anticoagulants.

L'alopecie apparaît généralement 2 à 4 mois après l'exposition au facteur déclenchant (iatrogène ou non), mais peut ne pas être significative cliniquement après exposition

chronique à un médicament si les follicules entrent dans la phase télogène de façon asynchrone. Les anticoagulants agissent probablement en provoquant un passage prématuré en phase terminale du cycle pileux par opposition aux anticancéreux cytotoxiques qui exercent une activité antimitotique durant la phase anagène.

Le mécanisme précis restant flou et l'exposition aux anticoagulants oraux grandissant, il convient de rester vigilant devant cet effet indésirable sous notifié et sous-estimé.



Mieux vaut-il rester brave à trois poils en informant nos patients que de les prendre à contre-poil, pour se faire des cheveux blancs?

Un point sur les mécanismes d'action des dysthyroïdies sous lithium

Laure Guillemot (interne des Hôpitaux de Toulouse)

Les effets indésirables thyroïdiens de ce stabilisateur d'humeur ont déjà été évoqués dans BIP31.fr et voici une description des mécanismes d'action.

Le lithium expose à un risque d'hypothyroïdie, avec ou sans goitre, qui est multiplié par 6 (OR=5.8, IC=2-16.7). Il a été décrit au moins 4 mécanismes expliquant l'hypothyroïdie: inhibition du captage de l'iode par la glande thyroïdienne, altération de la structure de la thyroglobuline, protéine précurseur des hormones thyroïdiennes (HT), inhibition de la sécrétion de la thyroxine (T4) et inhibition de la production de la tri-iodotyronine (T3) par conversion périphérique de la T4. Si TSH>10mU/L un traitement par lévothyroxine sera envisagé après avis d'un endocrino-

logue. L'hypothyroïdie sans goitre est généralement réversible à l'arrêt du lithium.

Bien que plus rare et méconnu, le lithium peut entraîner une hyperthyroïdie (thyroïdite granulomateuse, maladie de Basedow, goitre multi nodulaire toxique) par réaction cytotoxique sur les cellules thyroïdiennes, entraînant un relargage de la thyroglobuline et des HT. Ces cas de thyrotoxicose apparaissent généralement au bout de plusieurs années de traitement et surviendraient chez des patients ayant une thyroïdite infraclinique au préalable. La prise en charge impose l'arrêt du lithium et un traitement spécifique qui dépend du mécanisme de l'hyperthyroïdie.

Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale

Professeur Jean-Louis Montastruc

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont assurément une des classes pharmacologiques les plus prescrites au monde car ils sont considérés traditionnellement comme dépourvus d'effets indésirables graves. Cependant, ces dernières années, comme l'a indiqué à plusieurs reprises BIP31.fr, des effets indésirables à type de fractures, d'infections ou d'hypomagnésémie ont été mis en évidence.

Un certain nombre de données récentes insiste aujourd'hui aussi sur le risque d'insuffisance rénale avec les IPP. Un article de nos collègues néphrologues de l'Université de Liège paru dans la Revue Médicale Suisse fait le point sur ce sujet d'actualité (*Rev Med Suisse* 2017, 13, 14).

L'insuffisance rénale est souvent associée à une néphrite interstitielle aiguë et elle surviendrait 2 à 3 fois plus

souvent avec les IPP. Par ailleurs, on a décrit une majoration de risque (d'environ 1,5) d'insuffisance rénale chronique avec les IPP. Les auteurs indiquent que le risque d'insuffisance rénale aiguë est actuellement bien documenté et que des biais restent possibles pour l'interprétation des tableaux d'insuffisance rénale chronique. Ils proposent des précautions dans la décision de traiter les patients par des IPP en cas de plaintes digestives hautes relativement mineures afin d'éviter d'exposer ces derniers au risque potentiel décrit plus haut. Les auteurs rappellent la trop grande prescription des IPP et concluent en affirmant que l'adage « *primum non nocere* » est particulièrement remis au goût du jour avec ces médicaments.

Troubles de la vision et tamoxifène: pas toujours vus!

Charlotte Vert (Interne des Hôpitaux de Toulouse), Docteur Geneviève Durrieu

Le tamoxifène possède une activité antagoniste des récepteurs aux oestrogènes localisés dans le tissu mammaire. Par ailleurs, il peut aussi exercer un effet agoniste sur certains autres tissus. Ce médicament est largement utilisé dans le traitement des cancers du sein, soit en traitement adjuvant, soit dans des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatiques.

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), des effets indésirables oculaires sont présents. Ils peuvent être d'origine cornéenne avec l'apparition de cataractes, mais aussi d'origine rétinienne (*Drug Saf, 2008, 31, 127*). Deux types d'atteinte rétinienne existent : aiguë ou chronique. La forme aiguë se manifeste par des pertes de la vision ou des œdèmes et hémorragies rétiniennes. Elle apparaît après quelques semaines de traitement. Le mécanisme à l'origine de cet effet indésirable serait lié à l'activité oestrogénique du tamoxifène, pouvant causer des thromboses veineuses, réversibles après arrêt du médicament. La

forme chronique, quant à elle, occasionne des rétinopathies typiques avec présence de dépôts jaunâtres ayant l'aspect de petits cristaux dans une zone autour de la macula. Ces dépôts seraient les produits de la dégénérescence axonale. L'incidence de ces effets indésirables oculaires serait dépendante de la dose et/ou du temps.

Pour rappel, des examens ophtalmologiques à l'instauration du médicament et tous les ans durant la durée de traitement sont préconisés chez les patientes sous tamoxifène. Bien que ces atteintes oculaires soient décrites, seules 12 notifications ont été identifiées sous les termes de "cataracte" et "rétinopathies" dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. Pourquoi ces effets indésirables sont-ils si peu notifiés? Sont-ils méconnus? Ou cette pathologie médicamenteuse est-elle sous-diagnostiquée? Il semble, en effet, qu'au vu de l'âge moyen des patientes traitées par tamoxifène, une étiologie "liée à l'âge" soit plus fréquemment retenue.

Effets indésirables des antibiotiques à l'hôpital

Docteur Agnès Sommet

Environ la moitié des patients hospitalisés reçoivent un antibiotique au cours de leur séjour. Ces prescriptions médicamenteuses justifiées par des infections parfois graves ne sont pas dénuées d'effets indésirables.

Les dossiers de patients hospitalisés dans un service de médecine aux Etats-Unis et ayant reçu au moins 24 heures d'antibiotique ont été analysés afin d'estimer la fréquence des effets indésirables survenus dans les 30 jours (*JAMA Internal Medicine 2017, 177, 1308*). Les 1488 patients, dont 51% de femmes, étaient en moyenne âgés de 59 ans. Ils étaient traités le plus fréquemment pour des infections urinaires, des infections de la peau et des tissus mous, ou des pneumopathies communautaires aigües. Les céphalosporines de

3^{ème} génération et la vancomycine représentaient les antibiotiques les plus couramment utilisés.

Un patient sur cinq a présenté un effet indésirable (le plus souvent digestif) dans le mois suivant l'initiation de l'antibiotique. Ces effets indésirables ont été considérés cliniquement significatifs (prolongation d'hospitalisation, nécessité d'explorations complémentaires) dans 97% des cas!

Ce risque d'effet indésirable lié aux antibiotiques augmente de 3% tous les 10 jours d'exposition. Une bonne raison de plus pour limiter la durée d'exposition aux antibiotiques!



Addictovigilance

Cocaïne et alcool : un usage concomitant potentiellement dangereux

Docteur Camille Ponté, Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

La cocaïne est la deuxième substance illicite la plus consommée en France après le cannabis. Parmi les consommations associées, l'alcool est le produit le plus souvent retrouvé et 90% des sujets dépendants à la cocaïne présentent un trouble d'usage de l'alcool. Ces deux substances sont très souvent consommées simultanément. Les motivations d'usage concomitant d'alcool chez les usagers de cocaïne sont diverses : (1) potentialiser ou prolonger les effets euphorisants de la cocaïne, (2) recours pendant la « descente » de cocaïne pour diminuer les effets dysphoriques (anxiété, nervosité, irritabilité), (3) limiter une nouvelle prise de cocaïne. La consommation simultanée d'alcool et de cocaïne entraîne la formation d'un métabolite actif : le cocaéthylène, dont la demi-vie d'élimination est 3 fois supérieure à celle de la cocaïne. L'action psychoactive du cocaéthylène est proche de celle de la cocaïne puisqu'il

agit en bloquant les transporteurs présynaptiques des monoamines et essentiellement celui de la dopamine. Il présente une toxicité cardiaque similaire à celle de la cocaïne (augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) et serait un plus puissant bloqueur des canaux sodiques du myocarde pouvant entraîner des arythmies (*Presse Med, 2010, 39, 291*). De plus, l'ingestion d'alcool ralentit l'élimination de la cocaïne. Ainsi, l'usage concomitant d'alcool et de cocaïne contribue à potentialiser les effets cardiovasculaires de la cocaïne et augmente le risque de mort subite. Le cocaéthylène peut être dosé dans le foie, le cerveau, les fluides biologiques ou les cheveux et est un marqueur spécifique de la consommation concomitante d'alcool et de cocaïne ; il est notamment dosé par le laboratoire de Toxicologie du CHU de Toulouse.

Médicaments & Reproduction

Antidépresseurs et risque d'autisme ?

Docteur Alexis Revet (Pédopsychiatre au CHU de Toulouse), Docteur Christine Damase-Michel

La prévalence de la dépression maternelle durant la grossesse est supérieure à 10%. Elle est associée dans un nombre significatif de cas à un traitement antidépresseur, dont le profil de sécurité durant la grossesse est controversé, en partie du fait de la complexité méthodologique de l'évaluation d'un risque potentiel. Ainsi, le risque de survenue de troubles neuro-développementaux (troubles « dys », TDAH, autisme...) a été étudié récemment, avec, dans la littérature, des résultats contradictoires.

Dans ce contexte, une étude récente parue dans le *British Medical Journal* (*BMJ*, 2017, 358, j2811) a cherché à préciser l'association potentielle entre utilisation maternelle d'antidépresseurs durant la grossesse et survenue d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) chez l'enfant. Afin de tenter de renforcer l'inférence causale rendue difficile du fait de facteurs de confusion liés notamment à une possible maladie mentale maternelle sous-jacente, les auteurs ont utilisé trois approches d'épidémiologie analytique : un appariement au moyen d'un score de propension, un contrôle sur les frères et sœurs et un contrôle négatif chez les pères traités par antidépresseur.

Les auteurs de cette étude ont retrouvé une augmentation du risque de TSA quelle que soit l'approche. Ce risque ne concernait que les TSA sans retard intellectuel associé, un sous-type de TSA dont l'héritabilité pourrait être plus importante.

Les auteurs reconnaissent cependant ne pas pouvoir affirmer formellement l'indépendance de l'augmentation du risque de TSA vis-à-vis de facteurs de confusion potentiels.

Et leur conclusion reste rassurante : plus de 95% des enfants de femmes exposées aux antidépresseurs ne souffrent pas de TSA et seulement 2% des cas de TSA *pourraient* être prévenus si aucune des femmes souffrant de troubles mentaux n'étaient exposées à des antidépresseurs durant leur grossesse. Comme le souligne Diane E Schendel dans son éditorial (*BMJ*, 2017, 358, j3388), cette augmentation potentielle du risque de TSA doit être mise en perspective avec les risques liés à une absence de traitement de la dépression maternelle, dont la prise en charge ne saurait néanmoins reposer uniquement sur les médicaments.

Thyroïde et grossesse: Garder l'équilibre!

Docteur Christine Damase-Michel

Le Levothyrox® fait couler beaucoup d'encre depuis plusieurs semaines. Nombre de patient(e)s déclarent des effets indésirables et certain(e)s interrompent brutalement leur traitement.

Rappelons que, pendant la grossesse, une hypothyroïdie peut être associée à des complications obstétricales, fœtales et néonatales, le traitement substitutif par levothyroxine réduisant ces risques. Dans la base de données

EFEMERIS qui concerne les femmes enceintes de Haute-Garonne près de 7% des femmes, soit plus de 7600 ont eu une prescription de levothyroxine pendant leur grossesse.

Il faut donc mettre en garde les femmes contre d'éventuels arrêts de traitements intempestifs et veiller à contrôler leur TSH, notamment dans les 4 semaines qui suivent la prise de la nouvelle formulation de Levothyrox®.

Pharmacologie Sociale

« Scandale »? C'est quoi un « Scandale » ?

Docteur François Montastruc

Dans l'actuel emballement autour du médicament, nous vous proposons quelques clés de définition sur le mot « Scandale ».

Le mot « scandale » est d'un emploi courant, sans qu'on sache très bien ce qu'il veut dire réellement, « sinon qu'il a une grande force de frappe, qu'il éclate en quelque sorte comme une bombe dans un univers clos, qu'il révèle ce qui aurait dû rester caché, ou tout au moins non exprimé » [1]. Le mot, d'origine grecque « Skandalon » signifie au sens propre le « piège placé sur le chemin, l'obstacle pour faire tomber ». De son origine biblique initiale « occasion de péché », le mot « scandale » a vu sa signification se complexifier (au sens figuré « scandaliser » peut signifier « choquer ») et s'est comme laïcisé, proliférant

dans des domaines divers (politique, économie, médecine...).

Dans la compréhension du mot, il vient alors son identification avec une personne ou une entité « Être un sujet, un objet de scandale, soulever l'indignation, la réprobation ». Selon René Girard, « la prolifération des scandales, [...] est ce qui produit le désordre et l'instabilité dans la société, mais cette instabilité est arrêtée par la résolution du bouc émissaire, qui produit l'ordre ». D'après cette approche, le « Skandalon » désignerait alors davantage « quelqu'un » plutôt que « quelque chose ». La sélection de ce « bouc émissaire » (ou encore « pharmakos » !) réponds à certains critères, comme par exemple sa différence par rapport au groupe, et/ou l'antipathie qu'il a généré, et/ou

sa disponibilité. Il n'est pas nécessairement faible au niveau social, il peut être considéré comme puissant et on lui attribue alors des intentions malveillantes.

[1] Olivier Got : <http://www.sigila.msh-paris.fr/Histoire-du-mot-scandale.html>

Le coût de recherche & développement des médicaments du cancer serait-il surévalué ?

Mathilde Dupui (ARC), Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Le coût de recherche et développement (R&D) avancé par l'industrie pharmaceutique pour la mise sur le marché de médicaments anti-cancéreux innovants justifie-t-il vraiment le prix exorbitant demandé lors de leur commercialisation ? Cette question était au cœur d'une récente étude américaine (*JAMA Internal Medicine, published online September 11, 2017*) dont l'objectif était de fournir une estimation juste des dépenses en R&D jusqu'à la mise sur le marché de médicaments anti-cancéreux. Dix entreprises commercialisant chacune un médicament ont été incluses dans l'étude. Sur la base des rapports annuels concernant la situation financière de chacune de ces entreprises, publiquement accessibles, les auteurs ont calculé qu'il fallait en moyenne 7,3 années (de 5,8 à 15,2 années) pour développer un médicament jusqu'à sa mise sur le marché pour un coût moyen de 648 millions de dollars par entreprise. Au bout de quatre ans en moyenne après l'AMM, le total des revenus prove-

nant des ventes de ces dix médicaments était de 67 milliards de dollars, soit une moyenne de 6699 millions de dollars par année et par entreprise. Dans cette étude, les dépenses de R&D ont été récupérées à court terme pour la plupart des médicaments, et pour quatre médicaments (ponatinib, ibrutinib, enzalutamide, eculizumab), les revenus ont été multipliés par dix par rapport aux dépenses investies en R&D. De plus, de par l'exclusivité de ces médicaments sur le marché (d'environ 14,3 ans), ces revenus continueront d'augmenter avec le temps.

Toutefois, les auteurs soulignent une importante limite dans leur démarche : l'estimation des dépenses engagées en recherche et développement reste incertaine par manque de transparence. Une manière d'y remédier serait de produire une analyse cette fois-ci en collaboration avec les entreprises, si elles y consentent.

Sur d'Autres Bonnes Tables

Les Effets délétères de la quinine dans les crampes idiopathiques

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV de Tours

La quinine est utilisée depuis les années 30 dans le traitement idiopathique des crampes mais elle est également présente dans de nombreuses boissons (bitter lemon, tonics...). En France, plusieurs spécialités à base de quinine sont commercialisées dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles (Hexaquinine®, Okimus®, Quinine vitamine C®,...). En 2012, une enquête de pharmacovigilance avait conclu à un risque d'effet indésirable immunoallergique (pancytopenie, thrombopénie, choc anaphylactique, hépatite) ou à type de cinchonisme (acouphènes et baisse aigue de l'acuité auditive, vertiges, céphalées, nausées, troubles de vision, voire anémie hémolytique) et ce, même à posologie usuelle. Lors de la réévaluation du bénéfice/risque conduite par l'ANSM, la conclusion avait été « l'existence d'une efficacité dans la diminution du nombre de crampes même si cet effet n'est pas précisément quantifiable et s'il ne repose que sur des données bibliographiques ». Ceci avait conduit à limiter les indications de la quinine au « traitement de la crampe idiopathique nocturne après échec des mesures non pharmacologiques pour une durée inférieure à 4 semaines ».

Une étude récente coordonnée par une équipe française alerte à nouveau sur le risque d'effet indésirable de ce médicament. Les auteurs ont identifié dans une base de données de remboursement anglaise tous les patients ayant eu une prescription de quinine. Ils ont été appariés à 30 témoins non exposés et stratifiés sur le sexe et l'âge.

Ainsi, 175 195 patients d'âge médian 70 ans dont 58 % étaient des femmes ont été suivis pour une durée médiane de 5,7 ans parmi lesquels 44 699 avaient eu une prescription de quinine et 130 496 ont été considérés comme témoins. La mortalité toute cause a été estimée à 4,2 pour 100 personnes/année chez les patients exposés à la quinine vs 3,2 pour 100 personnes/année chez les non exposés, soit un risque multiplié par 1.24 [1.2161.27]. Le risque de décès était plus élevé chez les moins de 50 ans (risque relatif 3.06 [2.5-3.7] que la prescription ait été faite pour des crampes nocturnes ou pour un syndrome des jambes sans repos. Il existait un effet dose-dépendant, le risque étant estimé à 1.25 pour 200 à 299 mg/j, à 1.83 pour 300 à 399 mg/j et à 2.24 pour 400 mg/j ou plus

Les résultats de cette étude sont difficiles à prendre en compte, car les patients traités avaient un profil différent des autres (plus souvent hypertendus, plus souvent diabétiques, plus souvent coronariens,...) et on ne connaît pas les causes de décès, or les crampes peuvent être le symptôme d'une autre pathologie. Mais elle a au moins une vertu, celle de rappeler que la quinine, chimiquement proche de la quinidine (source de troubles du rythme cardiaque), n'est pas anodine et que son utilisation doit être limitée, à faible posologie et pour une courte durée. (*JAMA 2017, 317, 1907-9*).



PRES syndrome : pensez à l'étiologie médicamenteuse

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV de Tours

Le PRES ou encéphalopathie postérieure réversible est une pathologie neurologique grave qui s'installe plus ou moins rapidement. Elle débute fréquemment par des céphalées suivies de troubles de conscience plus ou moins profonds (quelquefois associés à des troubles visuels) puis des convulsions. Elle est presque toujours contemporaine d'une hypertension artérielle (en général non préexistante) ou une crise hypertensive précède parfois les troubles neurologiques d'un ou deux jours. Une insuffisance rénale aigue est quelque fois présente. Le diagnostic se fait par une imagerie par résonance magnétique qui est en faveur d'un œdème prédominant dans la substance blanche et dans les régions postérieures des hémisphères cérébraux surtout en région pariéto-occipitale. Ce tableau clinique souvent frustré existe chez l'adulte et chez l'enfant et peut survenir en dehors de toute prise médicamenteuse en cas de pré-éclampsie, d'insuffisance rénale chronique ou de certaines maladies auto-immunes.

Un médicament est souvent en cause et sa recherche doit être systématique devant une confusion contemporaine d'une hypertension artérielle. La physiopathologie n'est pas connue, certains expliquent l'œdème et les lésions cérébrales par une hypoperfusion par perte de l'autorégulation de la perfusion intracérébrale et d'autres par une hypoperfusion secondaire à une vasoconstriction cérébrale.

La plupart des médicaments inducteurs de PRES syndrome sont faciles à mémoriser, pour peu que l'on ait quelques notions de pharmacologie, car ils ont tous des effets vasculaires dus à leur mécanisme d'action propre ou à leurs effets latéraux : cela peut être un effet vasoconstricteur direct, une rétention hydrosodée, une toxicité di-

recte sur l'endothélium des vaisseaux, une fuite capillaire, ... Un grand nombre de PRES syndromes sont donc rapportés avec les médicaments anti VEGF (bêvacizumab, aflibercept, sunitinib,...). Leurs effets vasculaires expliquent aussi le nombre élevé de cas rapportés avec la ciclosporine, le tacrolimus ou le sirolimus et le bortézomib. Parmi les médicaments vasoconstricteurs directs figurent la cocaïne, l'éphédrine, la naphazoline, la desmopressine, la caféine IV, la venlafaxine (IRS à effet noradrénergique). Les corticoïdes, l'érythropoïétine, et plus rarement les AINS sont également en cause car ils majorent la volémie. Des cas sont également rapportés avec d'autres anticancéreux ayant des mécanismes d'action différents comme le cisplatine, l'oxaliplatine, le carboplatine, la gemcitabine, la cytarabine, le méthotrexate, la vincristine ou l'irinotecan, mais également avec des médicaments ayant d'autres cibles comme les interférons, les sérums anti-lymphocytaires, le rituximab et l'infliximab.

L'évolution est en général favorable lorsqu'on arrête le médicament en cause et que la crise hypertensive est prise en charge, le traitement étant purement symptomatique. Des séquelles neurologiques sont possibles. Il faut donc penser à évoquer un PRES syndrome devant des céphalées inexplicables associées à une confusion avant que le tableau ne soit installé, en particulier si le patient prend un médicament ayant des effets vasculaires et qu'il existe une modification de la pression artérielle ou une insuffisance rénale. (*Lancet Neurol* 2015, 14, 914; *Mayo Clin Proc* 2010, 85, 427; *Am J Med Sci* 2015, 349, 244; *Actual Pharmacol Clin* 2017, 108, 5).

Les problèmes de sécurité après commercialisation concernent un tiers des nouveaux médicaments !

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV de Tours

C'est le triste constat de cette étude américaine qui, malheureusement, vaut également pour les médicaments commercialisés en Europe

Ces auteurs ont analysé pour chacun des 222 nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2001 et 2010 toutes les mesures de sécurité prises après leur AMM : retrait du marché pour problème de sécurité, communication sur la sécurité ou ajout d'une mise en garde. Les auteurs ont ainsi comptabilisé 123 actions de sécurité portant sur 71 des 22 nouveaux médicaments autorisés (soit 32 %). Il s'agissait de 3 retraits du marché (valdecocixib, tégasérod, éfalizumab), de 61 ajouts d'une mise en garde dans le RCP (black box) et de 59 communications sur la sécurité du médicament. Ces actions sont survenues avec un délai médian de 4,2 ans après l'AMM. Après analyse multivariée, il est intéressant de noter que les médicaments biologiques avaient un risque d'évènement de sécurité presque doublé

(29.7 % vs 36.1 %) par rapport aux autres médicaments dits « classiques » avec un risque relatif égal à 1.93 [1.06-3.52]. L'analyse par classe thérapeutique indique que le risque d'action de sécurité dans les 10 ans est 4 fois supérieur pour les médicaments utilisés en psychiatrie.

Les auteurs concluent, à notre grand plaisir, que la fréquence élevée d'évènement de sécurité en post AMM rend indispensable une surveillance continue de la sécurité des nouveaux médicaments durant tout leur cycle de vie (donc la pharmacovigilance) et que la mise en évidence de médicaments « à risque » (médicaments biologiques, indiqués en psychiatrie,...) justifie une surveillance plus intensive de ces médicaments. La question d'une meilleure évaluation des risques avant l'AMM se pose également. (*JAMA* 2017, 317, 1854; *Actual Pharmacol Clin* 2017, 108, 4).

Breves de l'ANSM

A retrouver sur www.bip31.fr

⇒ **Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées.** Dix cas d'atteintes hépatiques graves, survenus depuis 2014, dont 4 ayant conduit à une transplantation hépatique, ont été rapportés récemment à l'ANSM. Ces atteintes cholestatiques de type cholangite sont susceptibles d'être liées à l'administration de kétamine de façon répétée et/ou prolongée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) et à des posologies élevées, dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés.

⇒ **Proctolog[®] crème rectale et Proctolog[®], suppositoire : retrait des AMM.** L'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque des suppositoires et crème rectale associant de la trimébutine aux ruscogénines est négatif, au regard des données actualisées d'efficacité et de sécurité.

⇒ **Depakote et Depamide dans les troubles bipolaires contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.** Chez les femmes en âge de procréer, prescription de Depakote ou Depamide uniquement si inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses, et si test de grossesse plasmatique négatif à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement, utilisation d'une contraception efficace. La Prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres avec accord de soins obligatoire (signé par la patiente ou son représentant légal et par le psychiatre). La Délivrance se fera uniquement sur présentation de l'ordonnance du psychiatre et de l'accord de soins; (+ ordonnance du généraliste si renouvellement).

⇒ **Ibrutinib Imbruvica[®] : Nouvelles recommandations importantes relatives au risque de réactivation du virus de l'hépatite B.** Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients traités par ibrutinib. Les recommandations sont les suivantes :

⇒ Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection par le VHB avant l'initiation de ce médicament.

⇒ Pour les patients dont la sérologie pour l'hépatite B est positive, une consultation chez un médecin spécialisé en hépatologie est recommandée avant instauration du médicament.

⇒ Les patients traités par ibrutinib, dont la sérologie pour l'hépatite B est positive, doivent être surveillés et traités selon la prise en charge médicale usuelle dans la prévention de la réactivation du VHB.

⇒ **RTU baclofène : posologie maximale abaissée à 80 mg/j compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose.** Pour sécuriser l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants dans le cadre de la RTU, l'ANSM en modifie le protocole en réduisant la dose maximale prescrite dans la prise en charge de ces patients. A compter du 24 juillet 2017, la RTU ne permet plus de prescrire du baclofène à des posologies supérieures à 80 mg/jour. L'ANSM rappelle par ailleurs que le traitement doit être réduit progressivement. Un courrier

est adressé aux professionnels de santé afin de les informer de cette nouvelle mesure et des précautions particulières à prendre autour de cette prescription. Le protocole actualisé de la RTU est disponible sur le site de l'ANSM.

⇒ **Gels de kétoprofène (Kétum[®] et ses génériques). Rappel du risque et des mesures visant à réduire le risque de photosensibilité.** Il est rappelé aux professionnels de santé d'informer les patients sur les risques de photosensibilité liés au kétoprofène topique ainsi que sur les réactions croisées entre le kétoprofène gel et des molécules chimiquement proches (fénofibrate, l'acide tiaprofénique, les écrans solaires de type benzophénone, les composants de certains parfums) et sur les cas d'allergie associée à l'octocrylène qui ont également été signalés. Pour réduire ces risques, les précautions suivantes doivent être respectées :

- Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même en cas de soleil voilé, ou aux UVA en solarium, pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt
- Protéger les zones traitées du soleil par le port d'un vêtement
- Laver soigneusement les mains après chaque utilisation du gel
- Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif
- Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition d'une réaction cutanée
- Lors de la prescription d'un topique contenant du kétoprofène, les contre-indications doivent être strictement respectées.

⇒ **Ginkor[®] Fort. Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement.** Compte tenu de l'absence de données suffisantes chez la femme enceinte, des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du Ginkgo biloba, Ginkor Fort ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement. Attention aux patients ayant un terrain hémorragique ou ayant un traitement concomitant anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. En raison des propriétés antiagrégante du Ginkgo biloba, la prudence est recommandée chez ces patients. De plus, par précaution, Ginkor[®] Fort doit être arrêté 3 à 4 jours avant un acte chirurgical.

⇒ **Trimébutine Debricalm[®], Debridat[®] et ses génériques : modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans.** En accord avec l'ANSM, les laboratoires commercialisant les spécialités contenant de la trimébutine (DEBRICALM[®], DEBRIDAT[®] et ses génériques) souhaitent informer les professionnels de santé de la modification des indications de ces spécialités et de l'ajout d'une contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans. Ces modifications font suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de trimébutine.

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.

CONFLITS D'INTERETS

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

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

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 9.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesdes, 31000 Toulouse.

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas

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

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

- **Eribuline Halaven®**, 0,44 mg/ml, solution injectable, dans l'extension d'indication :
« Traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieure comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique ».
- **Trioxys d'arsenic Trisenox®**, mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :
« Induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). »

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

- **Baricitinib Olumiant®**, 2 mg et 4 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :
« Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). Le baricitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. »
- **Chlorméthine Ledaga®**, 160 microgrammes/g gel pour application cutanée, dans l'indication :
« Traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes. »
- **D-pénicillamine Trolovol®**, 300 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :
« Traitement de la cystinurie. »
- **Emtricitabine/tenofovir alafénamide Descovy®**, 200 mg/10 mg et 200 mg/25 mg, comprimé pelliculé dans l'indication :
« Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1), en associations avec d'autres antirétroviraux. »

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



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 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 :

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.

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



Université Paul Sabatier
Hôpitaux de Toulouse
INSERM

XIXes RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

ORGANISEES PAR :

- Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMP)
- Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse

Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, la Revue Prescrire, de 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 Pharmacologie Épidémiologie



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

Participation ouverte à l'inscription de la Faculté

Le 15 Novembre 2017
XIXes Rencontres de
Pharmacologie Sociale



SFPT | 2018

Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

TOULOUSE | Faculté de Médecine
12- 14 juin 2018

QUE PEUT VOUS APPORTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE ?

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

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

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

Réponse à vos questions sur le médicament :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

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

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

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

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

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

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

Réponse à vos questions sur le médicament :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

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

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

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

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

COMMENT DECLARER ?

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

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine

37, allées Jules-Guesde - 31000 TOULOUSE

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

Soit par fax 05 61 25 51 16

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

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

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

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

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