



BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament et la thérapeutique



# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

### Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France



✧ Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

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

✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)  
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

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

#### A NOTER SUR VOTRE AGENDA

##### - Les XVIIIes Rencontres Toulousaines d'Addictovigilance

Grand Amphithéâtre de la

**Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde  
le mardi 7 janvier 2014 de 8 h 45 à 13 h.**

Pour toute inscription ou demande de renseignements,  
contacter Mme Gaëlle Barencourt :

[barencourt.g@chu-toulouse.fr](mailto:barencourt.g@chu-toulouse.fr)

##### - "Les Matinales 2013 de la Pharmacologie Toulousaine"

Le Service de Pharmacologie Clinique, le CRPV et le  
CEIP-A organisent, chaque année, une réunion de  
formation et d'informations sous forme d'exposés et  
tables rondes de travail sur le Médicament et les  
actualités en Pharmacologie.

Cette réunion aura lieu à la

**Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde  
le samedi 12 avril 2014 de 9 h à 13 h.**

Merci de réserver ces deux dates sur vos agendas.

Nous vous attendons nombreux !

## Editorial

### La résurrection des ... Médicaments

Si on parle souvent et abondamment de la vie du médicament (sa naissance, son développement préclinique puis clinique, sa vie), on évoque rarement sa mort. Celle-ci, plus habituelle qu'on ne le pense, peut se faire dans plusieurs circonstances.

La plus fréquente concerne les raisons de Pharmacovigilance. Ainsi, comme l'a rapporté BIP31.fr, sont récemment « décédés » le tétrazépam Myolastan®, la plupart des dérivés ergotés... Une autre cause de « décès » des médicaments correspond à la révolution thérapeutique : par exemple, les IEC ont remplacé les antihypertenseurs centraux, les IPP ont pris la place des antiH2 comme antiulcéreux ou encore les antidépresseurs sérotoninergiques ont supplanté les imipraminiques. Les médicaments peuvent aussi « mourir » pour des raisons économiques, le fabriquant jugeant non rentable la fabrication du produit.

Plus rare est la « résurrection » du médicament. Un des exemples fameux concerne le *thalidomide*, médicament hypnotique et antiémétique puis utilisé dans la lèpre ou le myélome.

Ce numéro de BIP31.fr évoque le fabuleux destin du *bismuth*, médicament de base de l'ulcère gastroduodéal jusqu'aux années 1970 où, pour une raison restant encore à ce jour inexplicée, sont apparues brutalement des encéphalopathies imputables à ce médicament ayant conduit à son « enterrement » après plus de 70 décès en France pour près de 1 000 cas. Cette épidémie unique (au sens vrai du terme) a aussi, il faut le rappeler, marqué la naissance, au milieu des années 70 de la Pharmacovigilance française avec la création des premiers CRPVs.

Voici le bismuth aujourd'hui ressuscité, non plus sous la forme de nitrate comme précédemment, mais comme citrate avec la double indication antiulcéreux et éradication d'*Helicobacter Pylori*. L'avenir nous dira ce qu'il faudra penser de cette résurrection. Quelle sera la nouvelle espérance de vie de ce « nouveau » bismuth ? Il faudra, bien sûr, être vigilant sur risque neurologique et au moindre doute déclarer à son CRPV.

Les médicaments aussi peuvent ressusciter ! Mais, restons vigilants car la médecine connaît mal le devenir à long terme des ressuscités ! Rappelez-vous : on ne sait rien de la seconde vie de Lazare, autre ressuscité célèbre, dans les Evangiles !

**Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !**

## L'Ordonnance de BIP31.fr

L'Ordonnance de BIP31.fr...  
en DCI comme il se doit !  
Jean-Louis Montastruc

### 1-Commentaires de l'ordonnance du BIP31.fr

- Cette ordonnance associait chez un patient de 72 ans de l'*amitriptyline*, *levodopa* + *carbidopa*, *trihexyphenidyle*, *oxybutinine* et *clidinium* + *chlordiazépoxide*.
- Quel est votre diagnostic ?
  - Le tableau était celui d'un syndrome confuso-hallucinatoire aigu. Il s'agissait en fait d'un *syndrome atropinique* dû à l'association injustifiée de 4 médicaments aux propriétés principales (trihexyphenidyle) ou latérales (amitriptyline, oxybutinine et clidinium) atropiniques. Ces médicaments sont des antagonistes compétitifs du récepteur muscarinique.
- Que faites-vous ?
  - Il convient d'*arrêter* immédiatement les *médicaments atropiniques*, ce qui va amener le tableau clinique. Un sédatif tranquillisant (sans propriété atropinique latérale évidemment !) sera sûrement utile dans l'urgence. Il faut surveiller les constantes vitales du patient (s'assurer d'une bonne hydratation, par exemple) et discuter de l'intérêt réel de la reprise de ces antimuscariniques. La sagesse pharmacologique suggère évidemment de ne jamais les réintroduire, le risque étant supérieur au bénéfice escompté chez ce patient.
  - Il faut enfin absolument ne pas oublier de *déclarer cet effet indésirable « grave » à son CRPV* (pour Midi-Pyrénées par exemple en ligne via le lien <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

### 2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

- Monsieur B..., 52 ans, est un hypertendu traité depuis de nombreuses années par *hydrochlorothiazide*, *olmésartan* et *vérapamil*. Depuis quelques semaines, il ne va pas bien : il vomit, a perdu une dizaine de kilos et présente surtout une diarrhée rebelle à tous les traitements symptomatiques. Vous vous décidez à l'hospitaliser. On constate, en plus de l'amaigrissement et de la diarrhée, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle et hypokaliémie. Le bilan complet pratiqué dans le service ne retrouve aucune étiologie habituelle.
  - A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?
  - Que faites-vous ?

REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr

## PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Surveiller nos ordinateurs pour détecter de  
nouveaux effets indésirables ?

François Montastruc

Le blog du Professeur Antoine Flahault (<http://virchowwillerme.eu/blog/>) rapporte les résultats de l'étude de White et al. sur la mise au point d'une technique pour détecter sur les ordinateurs d'internautes un signal de pharmacovigilance.

Suite à l'alerte de la FDA en 2011 sur le risque d'*hyperglycémie sous l'association pravastatine + paroxétine*, les auteurs ont fouillé les données 2010 (avant le signal d'hyperglycémie) des moteurs de recherche de 6 millions d'internautes. Les participants ont accepté que l'on installe un logiciel permettant de conserver, dans le respect de leur anonymat, leurs recherches sur internet concernant les médicaments, les symptômes et les maladies. Les auteurs ont analysé plus de 82 millions de données ! En utilisant une méthode de disproportionnalité, les auteurs ont mis en évidence que les internautes faisant des recherches sur la paroxétine et la pravastatine avaient 2 fois plus souvent effectué des recherches sur les symptômes d'hyperglycémie (autour de 10% des internautes) que ceux ne faisant des recherches que sur la paroxétine seule (5%) ou la pravastatine seule (4%). Les résultats étaient stables sur l'année d'étude.

A l'heure du big data, cette étude encourage le développement de nouvelle méthode en pharmacovigilance sur ces grandes bases de données. Cependant, la gestion de la confidentialité des données peut s'avérer un facteur limitant.

### Risque de mélanome après exposition aux quinolones et certains AINS

Pascale Olivier-Abbal

L'exposition aux rayonnements ultra-violet (UV) entraîne des effets biologiques néfastes et est considérée comme le plus important facteur de risque exogène des tumeurs malignes cutanées. Certains médicaments phototoxiques, en intensifiant l'effet des UV sur la peau, favoriseraient le développement du mélanome cutané.

Une étude néerlandaise a évalué l'association entre l'utilisation de médicaments phototoxiques systémiques (anti-infectieux, diurétiques, antipsychotiques phénothiazines, sulfamides hypoglycémisants, médicaments cardiovasculaires, AINS dérivés de l'acide propionique et antipaludéens de type aminoquinolines) et le développement d'un mélanome (*Eur J Clin Pharmacol* 2013, 6, 1437). Les 1318 cas étaient des patients avec un mélanome primaire diagnostiqué entre 1991 et 2004. On a apparié cinq témoins (n=6786) par cas selon l'âge, le genre et la région. Au moins un médicament phototoxique a été prescrit à 46% des cas et 43% des témoins (p = 0,012) dans les 3 ans avant le diagnostic. Les *quinolones* [rapport de cotes (RC) 1,33, intervalle de confiance (IC) à 95% 1,01-1,76] et les *AINS dérivés de l'acide propionique* (OR 1,33, IC 95% 1,14-1,54) avaient une association positive avec le mélanome.

Malgré certaines limitations (pas de données sur le style de vie, l'exposition au soleil ou les antécédents familiaux de mélanome des patients ; données limitées à un pays), cette étude montre qu'une utilisation, même à court terme, des quinolones phototoxiques ou les AINS dérivés de l'acide propionique (*kétoprofène, ibuprofène, naproxène, acide tiaprofénique*) peut augmenter le risque de mélanome. En prescrivant ces médicaments, pensons à inciter fortement les patients à se protéger des UV afin d'éviter des effets indésirables immédiats et les effets possibles à long terme.

### Hypersensibilité à l'allopurinol

Jean-Louis Montastruc

L'allopurinol est un inhibiteur de l'enzyme de synthèse de l'acide urique utilisé comme médicament préventif chez le goutteux. Parmi ses effets indésirables (EI), on connaît les manifestations d'hypersensibilité généralisée allant de la simple fièvre aux hépatites en passant par les éruptions cutanées, une atteinte de l'état général, des polyadénopathies ou une dysfonction rénale. On trouve souvent une hyperéosinophilie.

Une équipe australienne a fait le bilan de toutes les observations publiées. Celles-ci concernent le plus souvent des hommes (58%), surtout (73%) de type asiatique. L'EI survient environ 1 fois sur 2 chez un hypertendu ou un sujet avec altération de la fonction rénale. Les médicaments les plus fréquemment associés (1 fois sur 2) sont les diurétiques ou les autres antihypertenseurs.

Dans ces publications, l'allopurinol n'est prescrit dans le cadre de l'AMM\* que 4 fois sur 10 ! Les fortes posologies ne sont pas un facteur de risque et l'hypersensibilité survient 9 fois sur 10 dans les 60 premiers jours de l'exposition. Enfin, l'allèle HLA-B\*5801 est retrouvé dans 99% des patients testés (*Drug Saf* 2013, 36, 953).

Une bonne mise au point, utile au prescripteur !

\*Goutte chronique ou chimioprophylaxie. Rappelons que l'hyperuricémie isolée n'est pas une indication de l'allopurinol.

### Bilan de l'année 2013 en Pharmacovigilance

Delphine Abadie, Emmanuelle Bondon-Guitton et Geneviève Durrieu

Encore une fois, cette année, l'actualité a été riche en matière de pharmacovigilance. De nombreuses informations ont permis la réévaluation du bénéfice/risque de plusieurs médicaments.

#### 1. Retraits et suspensions d'AMM

- Retrait de l'**indoramine (Vidora®)**, un antimigraineux, en raison d'effets indésirables rares mais "graves", dose-dépendants, liés à ses multiples propriétés pharmacodynamiques (alpha-1 bloquant, anti-sérotoninergique, anti-dopaminergique, anti-histaminique H1): troubles du rythme et de la conduction cardiaque et effets neuropsychiatriques, tout ceci assorti d'une efficacité modeste, avec existence d'alternatives thérapeutiques.

- Suspension des AMM des spécialités contenant du **tétrazépam (Myolastan® et génériques)**, une benzodiazépine indiquée en France dans les contractures douloureuses en rhumatologie, en raison d'un risque d'effets indésirables cutanés rares mais

"graves" (dont syndrome de Lyell et DRESS), pour une efficacité limitée.

#### 2. Alertes de pharmacovigilance

- **Agomélatine (Valdoxan®)**, un antidépresseur à l'efficacité incertaine et non démontrée chez les plus de 75 ans, en raison d'un risque hépatotoxique: cas d'insuffisance hépatocellulaire, avec parfois nécessité de transplantation hépatique et décès. *Médicament à éviter, également associé par ailleurs à un risque de suicide, de rhabdomyolyse, d'éruption cutanée et d'allongement de l'intervalle QT.*

- **Allopurinol (Zyloric®)**, un analogue des bases puriques inhibiteur de la xanthine oxydase, notamment indiqué dans les hyper-uricémies symptomatiques et dans la goutte. Il existe toujours une incidence élevée de toxidermies "graves" (dont syndromes de Stevens-Johnson, Lyell et DRESS). L'indication n'est pas justifiée dans 60 % des cas, et la posologie est inadaptée dans 50% des cas. *Rappelons la nécessité de respecter les indications de l'allopurinol (et notamment, pas de prescription en cas d'hyperuricémie asymptomatique), d'augmenter progressivement les posologies lors de son instauration, et d'informer les patients de la nécessité d'un arrêt immédiat en cas de survenue d'une éruption cutanée. A noter également que le fébuxostat (Adénuric®) n'a pas d'avantage clinique démontré en termes de réduction de l'incidence des crises de goutte par rapport à l'allopurinol, et qu'il est lui aussi associé à un risque de toxidermies "graves" et d'effets indésirables cardiaques, hépatiques et thyroïdiens.*

- **Diclofénac (Voltarène®)**, ou "diclocoxib", car même mécanisme d'action que les coxibs (plus forte inhibition de la COX 2 que de la COX 1) : augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par rapport aux AINS classiques (OR=1,41 [1,12-1,78]) et comparable à celui des coxibs. Comme les autres coxibs, le diclofénac est désormais contre-indiqué chez certains patients à risque cardio-vasculaire. *De bonnes raisons pour se passer du diclofénac, et pour privilégier des AINS "classiques" moins à risque cardio-vasculaire, comme l'ibuprofène ou le naproxène.*

- **Vasoconstricteurs à visée décongestionnante**, sympathomimétiques directs et indirects (α et/ou β adrénergiques) : effets indésirables cardio-vasculaires rares mais "graves" (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux). Inscription sur la liste II des spécialités orales contenant seulement de la pseudo-éphédrine (Sudafed® et Humex Rhinite Allergique®) car il existe un usage détourné pour la fabrication illicite de méthamphétamine. Pour les autres médicaments, des études de pharmaco-épidémiologie sont en cours, dont les résultats sont attendus pour 2015... *Des médicaments à éviter.*

- **Olmésartan (Altéis®, Axeler®, Olmetec®, Sevikar®)**, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II: risque d'entéropathies « graves » et imprévisibles, pouvant se manifester, dans un délai de plusieurs mois/années, par une diarrhée sévère potentiellement compliquée de déshydratation et d'insuffisance rénale. Pas d'alerte à ce jour avec les autres sartans. *En cas de signes cliniques évocateurs, mieux vaut remplacer l'olmésartan par un autre sartan.*

- **Codéine en pédiatrie (Codéfan®)** : antalgique opiacé de palier II de référence selon l'OMS, active après métabolisation en morphine par le CYP 450 2D6: cas de dépressions respiratoires parfois mortelles chez des enfants métaboliseurs « ultrarapides », après amygdalectomie ou adénoïdectomie. Des cas de dépressions respiratoires ont également été rapportés chez des nouveaux nés allaités par des mères traitées par codéine. *L'EMA déconseille désormais d'utiliser la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans, contre-indique quel que soit l'âge de l'enfant son utilisation après adénoïdectomie ou amygdalectomie ainsi qu'au cours de l'allaitement et recommande, pour les plus de 12 ans, de n'utiliser la codéine qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS.*

### Où l'on reparle de statines et de cataracte !

Jean-Louis Montastruc

Pour ces grands médicaments, on discute de ce risque depuis bien longtemps ! Depuis les études précliniques avant l'AMM exactement, où des opacités lenticulaires ont été mises en évidence chez le chien recevant des hautes doses de statines. Plusieurs articles récents reposent cette question.

Un groupe de Taiwan a recherché une association entre chirurgie pour cataracte et statines en travaillant sur une base chinoise de l'assurance maladie. Plus de 50 000 sujets ont été inclus au cours du second semestre 2007. Après un suivi moyen de plus de 10 ans, plus de 17 000 sujets ont subi une intervention pour cataracte avec une incidence de 50/1000 personnes années dans le groupe statines et 39/1000 chez les sujets non exposés aux statines : Hasard Ratio ajusté = 1.20 (IC95% 1.14-1.27) (*Drug Saf 2013, 36, 1017*).

L'exposition aux statines semble donc majorer de 20% le risque développer une cataracte. Risque faible, mais pas sans conséquence en pratique du fait du nombre de patients sous statines dans nos pays ! A suivre.

### Risque d'hypotension artérielle sous tamsulosine dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

Jean-Louis Montastruc

La tamsulosine (Josir®, Mecir®, Omix®, Omexel®, Tamsulosine®) est un alpha-bloquant prescrit, comme médicament symptomatique, pour ses propriétés relaxantes de la fibre musculaire lisse urinaire en cas de dysuries au cours de l'adénome de la prostate. Ces propriétés antagonistes du récepteur alpha-adrénergiques suggèrent la survenue d'hypotension artérielle avec ce médicament, même si celui-ci revendique une « urosélectivité » alpha 1A. Une équipe nord-américaine a voulu caractériser ce risque.

A partir d'une base de données américaine de remboursement, les auteurs ont comparé les hospitalisations pour hypotension artérielle sous tamsulosine et inhibiteurs de la 5 alpha-réductase (I5AR : finastéride Chibro-Proscar® et dutasstéride). Parmi les 383 567 nouveaux utilisateurs de ces médicaments durant les 6 premiers mois de 2011, 2 562 hospitalisations pour hypotension ont été recensées. L'incidence était plus élevée avec la tamsulosine (42,4 évènements pour 10 000 patients années) que sous I5AR (31,3 évènements). La période la plus à risque a

correspondu aux semaines 1 à 4 (RR = 2,12) et 5 à 8 (RR = 1,51). A partir de la semaine 9, le risque disparaît (*BMJ 5 novembre 2013*).

Cette étude pharmacoépidémiologique :

- Confirme le risque d'hypotension artérielle grave, bien connu des pharmacologues, avec la tamsulosine, un alpha-bloquant adrénergique ;
- Permet de préciser, comme le laissent prévoir les propriétés pharmacologiques de ce médicament, les périodes à risque : les 8 premières semaines de traitement ;
- Rappelent, encore une fois, que l'« urosélectivité » en particulier, tout comme la « sélectivité » en général, n'est qu'une notion marketing sans réalité en pharmacologie clinique et en médecine.

## Sur d'autres bonnes tables

### Hypoglycémie et traitement du diabète de type 2. Le retour à une normoglycémie n'est pas nécessairement la meilleure stratégie thérapeutique

Lu sous la plume du Dr Juan Ruiz du Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme du CHU de Lausanne dans *Rev Med Suisse (2013, 9, 1182)*. « Les essais cliniques récents dans le diabète de type 2, visant des objectifs glycémiques normaux, ont révélé des difficultés et des limites. Ces objectifs glycémiques trop proches des normes biologiques sont associés à des taux d'hypoglycémie très élevés et à un excès de mortalité. Une vision trop simpliste du traitement « plus c'est bas, mieux c'est sur le plan glycémique » n'est plus défendable. Une réflexion autour des systèmes complexes nous invite à rechercher des objectifs adaptés à un nouvel état d'équilibre en raison de la perte de l'autorégulation. Ces objectifs thérapeutiques ne devraient pas viser les normes physiologiques mais être adaptés à la situation du patient. Décision partagée et recherche d'un consensus sont les deux piliers de cette nouvelle stratégie... ».

Déjà lu dans BIP31.fr, non ?

**Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur la page d'accueil du site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr).**

## Pharmacologie Clinique

### Entre macrolides, lequel choisir ?

Liselotte Pochard, Agnès Sommet

En terme d'indication et d'efficacité, le groupe des macrolides est relativement homogène, tant pour le spectre antibactérien que pour les effets cliniques. Les études comparatives entre macrolides sont essentiellement bactériologiques. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude clinique ayant montré de différence d'efficacité clinique entre les différents macrolides.

En revanche, la différence essentielle entre les deux concerne le profil d'interactions médicamenteuses. En effet, la *spiramycine* est le seul macrolide qui ne soit pas inhibiteur des *cytochromes P450 3A4, 3A5, 1A2 et de la Pgp*. Ce profil d'interaction fait donc de la spiramycine le macrolide présentant le plus faible potentiel d'interactions médicamenteuses.

La principale interaction de la spiramycine concerne la lévodopa en association (diminution des concentrations plasmatiques de carbidopa).

N'oublions pas l'effet classe concernant les macrolides (y compris la **spiramycine**) : les macrolides exposent à un risque de troubles de la repolarisation cardiaque (augmentation du risque de torsades de pointe, en particulier en cas d'association avec des médicaments ayant les mêmes propriétés pharmacodynamiques).

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la spiramycine reste l'antibiotique de choix en cas d'infection ORL courante chez la femme enceinte.

### **Première base de données publique sur les médicaments commercialisés en France**

*Pascale Olivier-Abbal*

Depuis l'« affaire Mediator® », la mise en place d'une information plus transparente, indépendante et accessible aux patients et aux professionnels de santé est devenue une réelle volonté politique. Ainsi, le 1<sup>er</sup> octobre 2013, la 1<sup>ère</sup> base de données publique sur les médicaments a été officiellement lancée ([site www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr)).

Cette base regroupe des données issues de l'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), de la Haute autorité de santé (HAS) et de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Il s'agit de la seule base exhaustive existante regroupant des informations sur toutes les spécialités commercialisées (contrairement au dictionnaire Vidal®). On interroge la base par le nom du médicament ou de principe actif. Pour chaque médicament, on trouve une fiche info, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice-patient. La fiche info présente des pictogrammes pour indiquer si le médicament nécessite une prescription médicale, s'il est remboursé et s'il appartient à un groupe générique, et mentionne la composition, les indications, l'avis de la commission de transparence (Service médical rendu ou SMR et Amélioration du SMR ou ASMR), le prix et le taux de remboursement, et les éventuelles alertes de sécurité. Il est aussi proposé des informations générales sur les génériques, le circuit du médicament et sur leur bon usage. Concernant les effets indésirables, la définition, les objectifs et l'organisation de la pharmacovigilance sont rappelés et il est proposé aux patients et aux professionnels de déclarer les effets indésirables médicamenteux. Petit bémol, si un professionnel ou un patient recherche une information ciblée, il risque de se perdre dans la multitude d'informations proposées sur ce site.

Il faut saluer une avancée importante dans le domaine de la transparence et de l'accès rapide à des informations générales sur le médicament. Cette base reste complémentaire de l'information personnalisée, argumentée et également indépendante que peut délivrer un Centre Régional de Pharmacovigilance.

### **Vitamine D et densité osseuse : du nouveau !**

*Jean-Louis Montastruc*

Plusieurs travaux ont suggéré que la supplémentation en vitamine D sans co-administration de calcium ne prévient pas le risque de fracture. Malgré ces données, près de la moitié des adultes de plus de 50 ans continuent d'utiliser ces suppléments vitaminiques. Une revue systématique et une méta-analyse revient sur ce sujet (*Lancet October 11, 2013*) en envisageant les effets de la vitamine D (D3 ou D2) sur la densité osseuse.

Vingt-trois études ont été retenues avec plus de 4 000 sujets suivis en moyenne 2 ans. L'analyse montre 6 résultats avec un bénéfice significatif, 2 avec un effet défavorable : les autres données sont sans significativité. Seule une étude montre un résultat positif sur plus de 1 des 5 sites de mesure de la densité osseuse. La méta-analyse met en évidence un bénéfice minime au niveau du col du fémur, mais avec une trop grande hétérogénéité entre les essais. Aucun effet favorable n'est retrouvé ailleurs.

Les auteurs concluent : « l'utilisation large de la vitamine D pour prévenir l'ostéoporose chez les adultes sans facteur de risque semble inappropriée ».

Bien noté ! Rappelons, en plus, que la densité osseuse n'est qu'un critère intermédiaire et que, comme l'ont montré d'autres études avec le médicament, il n'existe pas de lien obligatoire entre amélioration de la densité osseuse et prévention du risque fracturaire. Méfions-nous de nos raisonnements physiopathologiques et de la logique intuitive en matière d'évaluation de pharmacologie clinique des médicaments !

### **Les vrais nouveaux médicaments en 2013**

*Jean-Louis Montastruc*

Comme chaque année, 2013 a vu la commercialisation sur le marché de nombreux nouveaux produits. Tous ces produits sont-ils pour autant des innovations thérapeutiques pour nos patients ? BIP31.fr propose une sélection réalisée à partir de l'analyse des propriétés pharmacologiques de base et du dossier d'évaluation clinique de ces médicaments :

- **Une renaissance inattendue, le bismuth.** Nous avons tous en mémoire l'épidémie d'encéphalopathie au bismuth. La cause de ces encéphalopathies est restée inconnue. Voici que le bismuth revient (comme anti-ulcéreux ou dans l'indication de l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, en association avec l'oméprazole). L'évaluation repose sur deux essais : le premier en Europe chez 440 patients montre une supériorité de l'ordre de 20 % par rapport à la trithérapie de référence (oméprazole + ampicilline + tétracycline) pour la disparition d'*Helicobacter Pylori*. Le second, nord-américain, de plus petite taille (275 patients), montre une non infériorité. Les événements indésirables de ces essais restent dominés par des selles noires, des nausées, des céphalées, des vertiges, la possibilité d'élévation des transaminases... Il faut cependant rester prudent, car seuls 540 patients ont été inclus dans ces essais cliniques. On peut à priori

penser que cette association *bismuth + métronidazole + tétracycline Pylera®* peut s'avérer plus sûre que le bismuth d'autrefois en raison des faibles quantités de bismuth présentes dans l'association (il s'agit d'ailleurs du sous-citrate et non pas comme précédemment du sous-nitrate), ou encore de la recommandation de courte durée de traitement (10 jours). Il convient cependant de rester naturellement prudent avec ce médicament, commercialisé dans le cadre d'une résistance aux antibiotiques (20 % à la clarythromycine et 40 à 60 % au métrodinazole). Le risque d'encéphalopathie doit être surveillé et au moindre signe neurologique, le médicament arrêté.

- **Beaucoup de déchets.** De nombreux médicaments n'apportent pas d'avantages démontrés : *glycopyrronium inhalé Seebri Breezhaler®*, *aclidinium inhalé Bretaris Genuair® Eklira® Genuair®*, deux atropiniques (encore !) dans la BPCO ; *fésotérodine Toviaz®*, un atropinique (encore !) dans l'hyperactivité vésicale ; *ciclésone Alvesco®* un corticoïde inhalé (encore !) en monoprise (intérêt non démontré) dans l'asthme ; les association d'antihyperglycémiants *linagliptine + metformine Jentadueto®* et *saxagliptine + metformine Komboglyze®*, exposant les patients au risque injustifié de pancréatite voire de cancer du pancréas sous gliptines ; *colistiméthate poudre à inhaler Colobreathe®*, une polymyxine dans les infections à pseudomonas ; *aflibercept Eylea®*, un anti-VEGF dans la DMLA non vasculaire, l'association d'antirétroviraux *cobicistat + elvitégravir + emtricitabine + ténofovir Striblid®*, sans supériorité clinique démontrée. La commercialisation du *ranélate de strontium Protelos®* dans l'ostéoporose masculine (!) est un bel exemple de « médication » de la société pour un médicament sans efficacité clinique démontrée et aux risques majeurs et parfois mortels : thrombose veineuse et embolie pulmonaire, hypersensibilité multi-organe dont syndrome de Lyell, effets indésirables musculaires, troubles neuropsychiques.
- **Quelques Me Too.** Comme chaque année : *ciprofloxacine auriculaire Ciloxan®*, *ofloxacine collyre Quinofree® Monoox®*, *fentanyl films buccaux Breakyl®*.
- **Quelques avancées utiles tout de même !** *Midazolam Buccolam®*, une benzodiazépine d'action rapide indiquée dans les convulsions en pédiatrie par voie trans-muqueuse. Ce médicament permet une amélioration de la praticité hors de l'hôpital ou en cas d'impossibilité d'administration par voie IV. C'est une alternative au diazépam rectal, médicament qui, rappelons-le, possède une biodisponibilité médiocre et imprévisible.

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse  
Courriel : marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr

## AddictoVigilance

### Substances psychoactives et médicaments : attention aux interactions!

Gauthier Foucras et Anne Roussin

Par leurs mécanismes d'action ou leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les substances psychoactives non médicamenteuses sont susceptibles d'engendrer des interactions pharmacologiques avec des médicaments, entraînant soit une potentialisation soit une diminution des effets cliniques. Le tableau ci-dessous montre des exemples de substances psychoactives non médicamenteuses substrats d'isoenzymes du cytochrome P450 qui peuvent ainsi entrer en compétition avec la dégradation de substances médicamenteuses. Certaines substances psychoactives ainsi que leur mode de prise (inhalation du tabac ou du cannabis) ont également un effet inducteur d'isoenzymes du cytochrome P450.

Ainsi, devant toute suspicion d'évènement clinique indésirable dû à une interaction entre substances, il est important d'évoquer la possibilité d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique avec une substance utilisée pour ses propriétés psychoactives, qu'elle soit licite (telles que l'alcool ou le tabac) ou non.

	Substrats	Inducteurs
<b>CYP 3A4</b>	Cocaïne Opioïdes	
<b>CYP 1A2</b>	Caféine	Tabac (fumée) Cannabis (fumée)
<b>CYP 2D6</b>	Ecstasy Amphétamines Opioïdes	Cocaïne
<b>CYP 2C9</b>	Cannabis	
<b>CYP 2E1</b>	Ethanol	Ethanol Tabac Cannabis

#### - CONFLITS D'INTERETS

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

## Pharmaco-Pharmacologie

### Pharmaco-Pharmacologie

BIP31.fr présente depuis de nombreuses années les actualités en Pharmacologie Clinique, Pharmacovigilance, Pharmacopidémiologie, Pharmacologie Sociale, Pharmacodépendance et AddictoVigilance, Pharmacologie de la Grossesse et autres thèmes pharmacologiques d'actualité. A l'heure où l'approche raisonnée du médicament devient tous les jours plus complexe, il nous est apparu indispensable de rappeler, chaque mois au lecteur, quelques notions pharmacologiques de base pour le « bon usage » du médicament. Nous espérons que cette nouvelle rubrique, qui se veut simple et pratique, assurera une

actualisation des données de base, sans lesquelles il ne peut y avoir de juste prescription.

- **Qu'est-ce que la Sélectivité ?** Propriété d'un médicament d'interagir avec un seul des sous-types d'un récepteur. Exemples : la clonidine est un agoniste adrénergique sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques ; la prazosine est un antagoniste sélectif des récepteurs alpha1-adrénergiques ; l'acébutolol est un bêta-bloquant sélectif des récepteurs bêta1-adrénergiques. Dans la pratique, la sélectivité n'est jamais absolue mais toujours relative. Cette propriété vraie, in vitro, ne se retrouve pas en pratique clinique. Ainsi, les bêta1-bloquants doivent être, comme les autres bêta-bloquants dits non sélectifs, contre indiqués en cas de BPCO ou d'asthme. Les coxibs dits sélectifs de la COX2 donnent, comme les autres AINS, des effets indésirables digestifs (perforations, ulcérations, saignement). La sélectivité est une notion de marketing sans réalité médicale pharmacologique.
- **A ne pas confondre avec la spécificité.** Un médicament est spécifique d'un type de récepteur lorsqu'il ne peut interagir qu'avec ce récepteur. Exemples : les antagonistes bêta-adrénergiques sont spécifiques du récepteur bêta. A l'inverse, les antihistaminiques H1 sont sélectifs mais non spécifiques des récepteurs H1, puisqu'ils bloquent aussi les récepteurs muscariniques ou alpha-adrénergiques. La spécificité se vérifie rarement puisque de nombreux médicaments agissent sur plusieurs types de récepteurs (neuroleptiques, antidépresseurs...).
- **Qu'est-ce que la gravité ?** Qualifie un effet (en phase IV, c'est-à-dire en pharmacovigilance) ou un événement (lors des essais cliniques en phases I, II ou III) indésirable :
  - létal,
  - ou susceptible de mettre la vie en danger,
  - ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
  - ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation,
  - ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Le terme « grave » (*serious* en anglais) apprécie donc les conséquences de l'événement ou de l'effet tandis que sévère (*severe* en anglais) quantifie son intensité : ne pas confondre+++

En matière de pharmacovigilance, le professionnel de santé doit obligatoirement faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance de tout effet indésirable grave d'un médicament (qu'il l'ait ou non prescrit). De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave d'un médicament doit également le déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre Régional de Pharmacovigilance.

En matière de pharmacodépendance, les mêmes obligations s'imposent vis-à-vis des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances et d'Addictovigilance (CEIP-A) en cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave.

Il en est de même des événements indésirables graves au cours des essais cliniques.

## Dopage

**Dopage: «s'entraîner dans son lit»**

**Ana Senard**

*Antenne Médicale de Prévention du Dopage  
et des Conduites Dopantes Midi-Pyrénées  
Centre Pierre-Dumas*

L'AICAR (Aminoimidazole carboxamide ribonucleotide) est un agoniste de l'axe PPAR $\beta/\delta$ -protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Il participe à la régulation de l'équilibre homéostatique et module l'expression du génome, plus précisément une cinquantaine de gènes. Les travaux, chez la souris, montrent une amélioration de leur capacité d'endurance de 44%, après 4 semaines d'administration orale, sans entraînement associé. C'est pour cela qu'on parle de ce produit comme "celui qui permettrait de s'entraîner dans son lit". Les effets indésirables seraient en rapport avec des maladies génétiques rares. Il serait à souligner que ce dopage ferait partie d'un "dopage d'élite" dans la mesure où une cure pourrait atteindre les 300.000 euros! Dans la mesure où cette substance est produite par l'organisme, il faudra surmonter certains obstacles pour que le test de détection soit agréé.

Le GW501615 (GlaxoSmithKline), est un agoniste du récepteur activé par les PPAR $\delta$  du récepteur activé par les PPAR. Les réactions en cascade permettront une augmentation de la captation du glucose par le muscle et une plus grande mobilisation des graisses de réserve soutenant ainsi l'effort en endurance. Les essais en phase I, sur des rats, ont été arrêtés suite aux effets indésirables graves (tumeurs malignes du foie, thyroïde, langue, estomac, testicules...) et une surmortalité.

Face aux rumeurs d'utilisation du GW501615 associé à l'AICAR, l'AMA (Agence Mondiale Antidopage) a lancé une alerte le 21 Mars 2013 pour prévenir les sportifs, tentés par ces substances, des risques élevés. Ainsi, des produits comme Endurobol<sup>®</sup>, Maximpep's<sup>®</sup> notamment à base de GW501615, devraient être bannis par les sportifs. Aussi bien, l'AICAR que le GW501615 font partie de la liste des substances et méthodes interdites depuis 2009 !

## Pharmacologie Sociale

**Le retour du générique au princeps est-il plus élevé pour les antiépileptiques ?**

*Alicia Molinier, Haleh Bagheri*

La substitution des antiépileptiques par leurs génériques a fait l'objet de nombreux débats. On a suspecté une augmentation des crises convulsives.

Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective sur le taux de retour au princeps (c'est à dire du médicament générique à son médicament princeps). Il s'agit d'une étude de cohorte portant sur des sujets inclus à partir de la base de données de l'Assurance Maladie de Midi-Pyrénées de Janvier 2009 à Novembre 2012. La durée maximale du suivi était de 44 mois. Les patients sélectionnés ont pris le princeps pendant 60 jours ou plus au cours des 90 jours précédant la substitution au générique. Au total, 6 964 patients ont été inclus dans la cohorte dont 2 176 avec les antiépileptiques, 2 612 sous neuroleptiques et 2176 sous bêta bloquants. Le taux de retour au princeps total a été estimé à 69% (n = 4 805). Pour les antiépileptiques, les risques relatifs ajustés (RR) (de retour au princeps) étaient de 1,8 [IC 95% 1,6 à 1,9] par rapport aux bêta bloquants et de 1,7 [1,6 à 1,9] comparé aux neuroleptiques. Il n'existait pas de différence significative entre les neuroleptiques et les bêta bloquants (1,03 [0,94 à 1,13]). Malgré les limites liées à la méthode, ces résultats suggèrent l'impact de la maladie dans la perception et l'acceptabilité du générique.

Ainsi, on change plus souvent de générique d'antiépileptique que de générique de neuroleptique ou de bêta-bloquant.

#### **Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) : plus de mal que de bien ?**

*Geneviève Durrieu*

Dans un article récent du BMJ (2013, 5, 347, f6172), les auteurs alertent sur les hausses de la prévalence du TDAH et sur le nombre croissant des prescriptions de méthylphénidate. Sur la prévalence, les dernières données américaines (*Mortality Weekly Report, 2010, 59, 1439*) font état d'une augmentation de 21,8% en 4 ans. Le TDAH toucherait désormais un enfant sur 10, ce qui représente plus de 4 millions d'enfants, pour les seuls Etats-Unis. En conséquence, de plus en plus d'enfants sont traités par méthylphénidate. En Europe, le nombre de prescriptions a doublé chez les enfants et quadruplé chez les adolescents du Royaume-Uni entre 2003 et 2008, il a également doublé aux Pays-Bas entre 2003 et 2007. Les ventes de ce médicament auraient ainsi explosé de 50% en 5 ans au Royaume Uni. En France, l'ANSM rapporte en juillet 2013 une hausse de 71% des utilisateurs entre 2005 et 2011.

Un meilleur diagnostic du TDAH expliquerait ces chiffres à la hausse. Mais n'y aurait-il pas plutôt un « surdiagnostic » ? Les modifications successives des critères diagnostiques n'ont-elles pas trop élargi le champ de diagnostic, au risque de traiter des enfants souffrant de troubles légers à modérés? Des données américaines rapportent que 86% des patients diagnostiqués avec TDAH ne présentaient que des troubles légers à modérés. Ne faut-il pas aussi s'interroger sur les conflits d'intérêts des rédacteurs des critères de diagnostic et sur le rôle des firmes pharmaceutiques dans l'information sur le TDAH?

Enfin, qu'en est-il du méthylphénidate, 'poison ou remède?', comme nous l'avons déjà évoqué (*BIP31.fr 2009, 16, 1, 2 ; BIP31.fr 2012, 19, 3, 35 ; BIP31.fr 2013, 20, 2, 22*). Quelle est la part du bénéfice de cette **amphétamine « cachée »** face à une liste de risques qui ne cessent de s'allonger (effets

indésirables« graves » cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques, retard de croissance, risque d'addiction, détournement d'usage, non-respect des conditions de prescriptions...)? N'existe-t-il pas d'autres moyens pour aider les enfants et leur famille ?

#### **Patient et Conflit d'Intérêt**

*Haleh Bagheri*

Après l'affaire « Médiator® », le conflit d'intérêt (CI) des professionnels de santé avec les laboratoires pharmaceutiques constitue un des éléments importants pour juger l'objectivité et l'intégrité de leur avis pour un sujet lié à un médicament, dispositif médical... Désormais, pour toute communication scientifique (orale, écrite,...), tout professionnel doit déclarer ses conflits, quels qu'en soient la nature et le montant. En cas de CI, celui-ci ne peut pas participer à un groupe de travail ou discussion en lien avec le sujet. A-t-on oublié le patient dans ce débat ?

Dans le journal *Le Monde* du 12 novembre 2013, (page 5), l'Association Française de Lutte Antirhumatismale (AFLAR) publie une « Lettre ouverte au Président de la République » l'interpellant sur les effets néfastes du déremboursement des Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente (AASAL) suite à un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant. AFLAR reconnaît en effet ce SMR insuffisant mais justifie le remboursement de ces médicaments par crainte du report des prescriptions sur les AINS avec leurs effets indésirables connus et le risque d' « induire un problème aigu de pharmacovigilance » générant en plus des coûts supplémentaires pour la gestion de ces effets indésirables.

Les patients par l'intermédiaire de leurs associations ne sont-ils pas des cibles idéales pour la publicité pharmaceutique ? En effet, leur fragilité psychologique et/ou physique, en particulier dans les maladies chroniques, pourrait logiquement influencer l'objectivité du jugement par rapport à un traitement. Par ailleurs, les laboratoires offrent aux associations des prestations pour le soutien de leurs manifestations régionales ou nationales avec les adhérents et enfin peuvent proposer de manière indirecte, des programmes d'éducation thérapeutique pour *fidéliser* le patient. Tout ceci incite aussi à encourager les patients à rester vigilants et déclarer au même titre que les professionnels leur CI et surtout les inviter à rechercher les données objectives et pertinentes par rapport au bénéfice/risque d'un médicament. Par rapport aux AASAL, ils devraient être informés sur leurs risques (par exemple diarrhées chroniques avec la diarhécéine Art 50®) et les données de pharmacovigilance concluant à un rapport bénéfice/risque défavorable.

#### **Internet et médicaments : l'Europe contraint Marianne à ouvrir la boîte de Pandore des e-pharmacies**

*Matthieu Wargny, Fabien Despas et Maryse Lapeyre-Mestre*

En 2003, la Cour de Justice de l'Union Européenne rendait l'arrêt dit « Doc Morris », rappelant que la vente de médicaments en ligne ne pouvait être interdite dans les différents pays européens à la condition qu'il s'agisse de médicaments autorisés dans

le pays concerné, à prescription médicale facultative (PMF), et que leur délivrance demeurerait sous la responsabilité d'un pharmacien. En 2011, malgré la confirmation de cet arrêt par une Directive Européenne, la France a tardé à transposer cette disposition dans le droit national.

Courant novembre 2012, c'est en s'engouffrant dans ce flou législatif qu'un pharmacien de Caen complète son site de vente de parapharmacie en ligne avec des PMF. En réponse à cette initiative, le gouvernement émet en urgence une ordonnance de transposition restreignant la vente en ligne aux seuls médicaments dits *en accès direct* : 400 spécialités, à comparer aux 4000 PMF. Une sacrée différence pour le vendeur. Cependant, la lutte n'est pas terminée puisque le pharmacien caennais dénonce l'ordonnance de transposition devant le Conseil d'Etat, qui lui donne raison et la suspend. L'Autorité de la Concurrence désavoue également le ministère, avec un avis abondant dans le sens du Conseil d'Etat, arguant que l'ordonnance bride « *toute initiative commerciale en termes de prix, de gammes de produits, de services nouveaux* » et retire « *tout intérêt à la commercialisation de médicaments par internet, tant pour le patient-consommateur que pour les pharmaciens* ».

Nouvelle réplique en juin 2013, quand un arrêté définit les "bonnes pratiques" de la vente de médicaments en ligne : pour être légal, le site doit être hébergé par une pharmacie d'officine unique, et s'être déclaré à l'ARS ainsi qu'au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Les médicaments doivent y être clairement distingués des produits de parapharmacie et les forums y sont proscrits. Les stocks doivent être communs avec la pharmacie d'officine, et jusqu'à aujourd'hui tous les PMF peuvent y être commandés. Contrainte pour l'utilisateur : il doit répondre à un questionnaire médical, consulté par le pharmacien avant de livrer les médicaments. Ce nouveau cadre réglementaire est encore fragile et susceptible d'évoluer, notamment sur la question de la séparation des stocks, et sur la possibilité d'avoir plusieurs pharmacies d'officine regroupées derrière un unique site d'e-pharmacie.

Enfin, malgré ces joutes passionnées, il est encore difficile d'estimer quelle partie de la population est prête à acheter ses médicaments sur Internet, et les conséquences démographiques sur les pharmacies d'officine... Affaire à suivre !

### **La nature est-elle plus forte que les chimistes ?**

*Ana et Jean-Michel Senard*

L'exemple récent concernant le tramadol tendrait à le prouver ! Cette molécule, synthétisée dans les années 1970 à partir de la morphine, est aujourd'hui largement utilisée dans le traitement de la douleur soit seule, soit en association au paracétamol.

Des chercheurs, intéressés par les usages traditionnels du pêcher africain (*Nauclea latifolia*) dans le traitement de la douleur, de la fièvre, du paludisme et de l'épilepsie ont cherché à isoler les éventuels principes actifs présents dans les différentes parties de cette plante (*Chem. Int. 2013 ; 52, 1*). Leur surprise a été grande de constater que les racines de cet arbuste contiennent et synthétisent naturellement de grandes quantités des 2 isomères du tramadol.

Cette découverte vient rejoindre l'identification déjà ancienne d'anticancéreux « de synthèse » comme le fluorouracil dans une espèce d'éponge marine ou encore des benzodiazépines naturelles (diazépam et son métabolite actif, le desméthylidiazépam, ainsi que d'autres molécules de cette famille obtenues par synthèse chimique) dans les plantes ou dans le cerveau des mammifères.

Cette histoire inspire une réflexion et une question :

1. l'ethnopharmacologie conduira certainement encore pendant longtemps à la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques et
2. que font ces principes actifs dans les plantes : fabriquent-elles du tramadol pour lutter contre la douleur ? *La nature nous réserve encore bien des surprises...*

### **A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?**

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées en première page). <http://www.bjp31.fr/declarationenligne.php>

## **Médicaments & Reproduction**

### **Vaccin contre la grippe saisonnière recommandé chez la femme enceinte**

*Isabelle Lacroix*

On observe chez les femmes enceintes une majoration des complications respiratoires et des hospitalisations liées à la grippe saisonnière par rapport à la population générale. Compte-tenu de ces risques, les recommandations officielles Françaises sont de vacciner les femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse.

Le vaccin contre la grippe saisonnière est un vaccin inactivé et donc dépourvu de pouvoir infectant pour le fœtus. Il s'agit d'un vaccin sans adjuvant, composé de trois souches virales différentes : deux de sous type A (H1N1, H3N2), une de sous type B. De nombreuses études épidémiologiques sur des milliers de femmes n'ont pas retrouvé d'association entre la vaccination contre la grippe pendant la grossesse et des effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus. Les études réalisées lors de la vaccination des femmes enceintes contre la grippe H1N1 en 2009-2010 ont confirmé ces résultats. De plus, les anticorps IgG maternels traversent le placenta et confèrent au nouveau-né et nourrisson, qui ne peut pas être vacciné

avant l'âge de 6 mois, une protection contre la grippe. Or l'enfant de moins de 6 mois fait partie des populations à risque de complications et décès liés à la grippe. Selon les études, la vaccination pendant la grossesse est associée à une réduction du taux de grippe chez les nourrissons de 43 à 61%.

Au vue de ces données, le vaccin de la grippe présente un rapport bénéfice/risque favorable chez la femme enceinte.

### Plus de 9 médecins sur 10 disent avoir des difficultés à prescrire un médicament à une femme enceinte

Hélène Roche, Brigitte Escourrou et Christine Damase-Michel

Une étude réalisée auprès de 139 médecins en Midi-Pyrénées, portant sur 11 situations cliniques courantes ou à risque, montre que les praticiens de notre région éprouvent des difficultés à définir le médicament le plus approprié à leur patiente (*Thèse H Roche, 2013TOU3 1102*);

La comparaison de leurs réponses à un « référentiel » réalisé à partir des données de la littérature et des recommandations officielles montre une adéquation des prescriptions dans plus de la ¾ des cas notamment pour des pathologies comme la lombalgie ou la cystite.

On observe néanmoins une grande variété de propositions pour une même situation (en moyenne 14 différentes par cas), ce qui évoque un manque de repères clairs pour le prescripteur.

Même si elles sont plutôt rares, on note des réponses dangereuses : prescription d'ibuprofène ou d'AVK en fin de grossesse, maintien d'un IEC chez une femme hypertendue (8% des interrogés)... certainement pas des lecteurs de BIP31 !

Des fiches « mémos », destinées à présenter la conduite à tenir la plus adaptée dans chacune des pathologies concernées sont en cours d'élaboration et bientôt disponibles en ligne!

### 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'Addicto Vigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

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

1. cliquer page de garde du site sur « Recherche par mots clés » et inscrire dans la case « Google » le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...
2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).
3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case « Rechercher » (située juste au-dessus du titre « BIP31.fr »). Cliquer et l'article s'affiche.

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

## Bon Usage du Médicament : les médicaments de BIP31.fr à éviter. Le Guide du médecin « Dé-prescripteur »

Sur

<http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>, retrouvez la liste actualisée des médicaments à éviter pour un bon usage du médicament. Il s'agit de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive).

Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients !

**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.

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

## Brèves de l'ANSM et de l'EMA

A retrouver sur BIP31.fr  
<http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.ph>

- Informations sur les **anticoagulants par voie orale** sur le site de l'ANSM en date du 27/11/2013 <http://ansm.sante.fr/>
- **Clopidogrel** et risque d'hémophilie acquise
- information sur le dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement par **rituximab** Mabthera®
- Spécialités à base de **fer** pour injection intraveineuse : renforcement des recommandations concernant le risque de réactions graves d'hypersensibilité avec modification des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière
- **Agomelatine** Valdoxan® : nouvelles recommandations en raison de nouveaux cas d'effets indésirables hépatiques graves rapportés

## ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du Service Médical

Rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

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

- **INTELENCE® (étravirine)** 25 mg, comprimé, dans l'indication :
  - « Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) chez des patients pré-traités par des antirétroviraux âgés entre 6 et 18 ans en association avec un inhibiteur de la protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux »
- **INTELENCE® (étravirine)** 100 mg - 200 mg, comprimés dans l'extension d'indication :
  - « en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans. »
- **ISENTRESS® (raltégravir)** comprimés à croquer dosé à 25 mg et 100 mg et extension d'indication pour les comprimés sécables dosés à 400 mg :
  - « Chez les patients prétraités, En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans »

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

- **ABILIFY® (aripiprazole)** 1 mg/ml solution buvable, comprimés dosés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et comprimés orodispersibles dosés à 10 mg et 15 mg dans l'extension d'indication :
  - « Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. »

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

- **ISENTRESS® (raltégravir)** comprimé à croquer dosé à 25 mg et 100 mg, extension d'indication pour les comprimés sécables dosé à 400 mg :
  - « Chez des patients naïfs, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans »
- **JAYDESS® (lévonorgestrel)** 13,5 mg, système de diffusion intra-utérin dans l'indication :
  - « Contraception pour une durée maximale de 3 ans »
- **MIFEE® (miféprisone)**, 200 mg, comprimé dans l'indication
  - « Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des

prostaglandines, au plus tard au 63<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée. »

## Erratum

### **Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) et Troubles Sexuels**

*Jean-Louis Montastruc*

La référence de l'article était inexacte. Il faudrait lire *Drug Saf 2013, 36, 515* au lieu de *Eur J Clin Pharmacol 2013, 36, 515*.



## DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

**PATIENT :** Nom (*3 premières lettres*)

Prénom (*première lettre*)

Département de  
résidence

Date de Naissance:

Sexe

M

F

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Antécédents :

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable :

oui

non

### MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution <i>(favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)</i>

Description du cas : *clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, .... Le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.*

PRATICIEN DECLARANT e-mail :

Téléphone :

**Cachet**

Fait à \_\_\_\_\_, le \_\_\_\_

## 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

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé*

QUE FAUT-IL DECLARER ? Tout effet indésirable susceptible d'être du à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration des effets indésirables "GRAVES<sup>1</sup>" ou "INATTENDUS<sup>2</sup>" au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995):

- 1 **Effet indésirable "GRAVE"** est un effet :
  - entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
  - entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
  - déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
  - mettant en danger la vie du patient
  - entraînant la mort.
- 2 **Effet indésirable inattendu** : non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Dictionnaire Vidal®).

### 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 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>

SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE  
Merci de nous signaler votre adresse courriel à [jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr](mailto:jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr)