

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2021 29(1): 1-26

Avril 2022

SOMMAIRE

⇒ Editorial

- * *Post hoc ergo propter hoc*, ça suffit !

⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

⇒ La citation du mois

⇒ Pharmacologie Clinique

- * Kétamine et idées suicidaires sévères : un essai clinique
- * Nouvelle nomenclature pour les DCI des AC mono clonaux
- * Ne plus utiliser les fluoroquinolones dans les cystites aiguës chez la femme
- * Plus de 100 ans de médicaments anti-hyperglycémiques : mirages, espoirs et déceptions pharmacologiques

⇒ Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

- * Faire le plein de vitamines D sans huile essentielle, c'est essentiel!
- * Trouble du goût d'origine médicamenteuse
- * Comparaison entre tramadol et codéine, mortalité toutes causes et autres effets indésirables
- * Antidépresseurs et hémorragie
- * Valproate de sodium et ses dérivés: attention aux hyponatrémies
- * Risque d'interaction avec l'acétate d'eslicarbazépine: un cas d'échappement au tofacitinib
- * Statine et progression du diabète
- * Hyperprolactinémie : y penser lors de la prescription d'antipsychotiques
- * Données "en vie réelle" et médicaments en Pédiatrie
- * Corticothérapie et choriorétinopathie séreuse centrale
- * Troubles visuels, garder l'œil sur les médicaments!
- * Syndrome malin des neuroleptiques et hypothèses physiopathologiques
- * Hypersensibilité à l'insuline: un effet indésirable devenu rare
- * Troubles du comportement, de l'humeur et corticoïdes

⇒ Médicament et Covid – 19

- * Troubles menstruels et vaccins anti COVID
- * Qu'en est-il de l'association des anticorps casirivimab et imdevimab dans l'infection précoce asymptomatique par le SRAS-CoV-2?
- * Troubles auditifs et vaccins anti COVID 19
- * Vaccin COVID: A quand un brevet public?
- * Des antiagrégants dans la Covid-19?
- * Intérêt de l'atorvastatine chez des patients covid-19 en réanimation?

⇒ Addictovigilance

- * La bombe dite « du Docteur Henning » : Solvant sous forme de spray à base d'éthyl-chloride
- * Noix de muscade: De l'épice à l'abus
- * La consommation de produits à base de cannabidiol (CBD) peut-elle provoquer un résultat positif à un test de dépistage de cannabis (THC)?
- * Comment la population générale en France perçoit le risque de troubles de l'usage des opioïdes secondaire à la prise d'antalgiques?

⇒ Médicaments & Reproduction

- * Du traitement maternel aux images fœtales
- * Quelles sont les connaissances des femmes épileptiques sur les interactions entre leur(s) médicaments(s) antiépileptique(s) et la contraception hormonale?
- * Ibuprofène et grossesse: 1 personne sur 2 ne connaît pas les risques de ce médicament sur le fœtus!

⇒ Pharmacologie sociale

- * Levure de riz rouge: attention

⇒ Brèves de l'ANSM

⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

⇒ Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

⇒ Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux

Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux

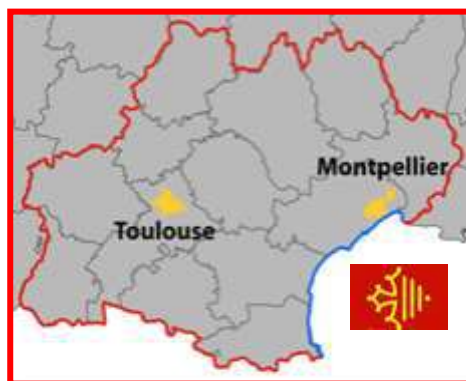
Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).



**Service de Pharmacologie Médicale
Faculté de Médecine, CHU de Toulouse
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse, France**

- **Centre Régional 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
E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- **Centre d'Evaluation et d'Informations sur la PharmacoDépendance et d'AddictoVigilance (CEIP-A)**
Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28
E-mail: ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr
- **Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des conduites dopantes d'Occitanie (Centre Pierre-Dumas)**
Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84
E-mail : dopage@chu-toulouse.fr
- **Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**
Site : www.efemeris.fr / E-mail : medrepro@chu-toulouse.fr
- **Site Internet : www.bip31.fr**

Toulouse



Montpellier



**Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie
CHU de Montpellier, Faculté de Médecine,
Hôpital Lapeyronie, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier, France**

- **Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)**
Tel : 04 67 33 67 57
Fax : 04 67 33 67 51
E-mail : pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- **Centre d'Addictovigilance**
Tel : 04 67 33 67 49
Fax : 04 67 33 67 51
E-mail : pharmacodependance@chu-montpellier.fr
Site internet : www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/
Déclaration en ligne: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**
Tel : 04 67 33 62 61
Fax : 04 67 33 67 51
E-mail: toxico@chu-montpellier.fr

Editorial

Post hoc ergo propter hoc, ça suffit !

Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Durant la période que nous avons traversée, ce sophisme latin, littéralement « à la suite de cela, donc à cause de cela », a dû être maintes fois dénoncé et opposé au plus juste : « *corrélacion n'est pas causalité* ».

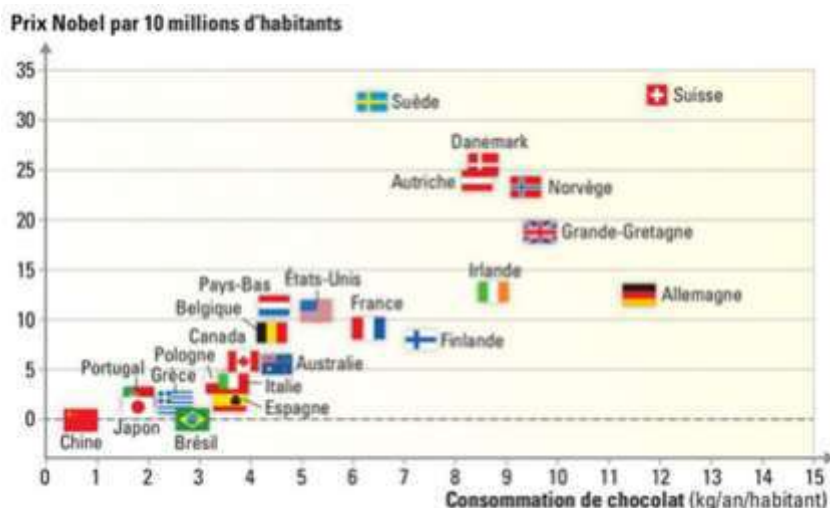
D'abord, lors de la promotion de produits présentés comme traitements de la COVID-19 tels que l'hydroxychloroquine, les macrolides, l'ivermectine... (et même le pastis !). Outre des effets *in vitro* intransposables en pharmacodynamie humaine et des résultats d'études biaisées, leurs défenseurs s'appuyaient sur de nombreux témoignages (parfois d'hommes politiques) présentant des guérisons comme spectaculaires mais traduisant en réalité l'évolution naturelle de la maladie. Didier Raoult a même argumenté en soulignant qu'il ne viendrait pas à l'idée de faire un essai clinique pour tester l'efficacité du parachute. Bon sens ? Non, exemple fallacieux ! Si l'on peut justifier l'intérêt du parachute par l'observation d'une seule personne sauvée d'une chute 100% mortelle, c'est bien différent dans le cadre d'une maladie avec une mortalité inférieure à 1%. Pour celle-ci, l'essai clinique comparatif randomisé bien conduit est indispensable pour distinguer évolution naturelle et effet médicamenteux (pour la farce scientifique, l'essai a même été conduit pour le parachute, *BMJ*, 2018, 363:k5094). Il faudrait donc s'astreindre à utiliser les médicaments qui ont fait la preuve de leur intérêt réel à l'aide d'une méthodologie rigoureuse : c'est l'occasion de rappeler la publication du [livre blanc](#) de la Société Française de Pharmacologie et de

Thérapeutique, un excellent guide méthodologique pratique pour tous praticien préoccupé par la juste évaluation des médicaments.

La confusion entre corrélation temporelle et causalité a ensuite été une source importante de mauvaise interprétation dans l'évaluation de l'imputabilité des événements indésirables survenant dans le cadre d'une vaccination de masse contre la COVID-19. Basé sur quelques témoignages de cas survenus après une vaccination, le sens commun a eu tendance à rapidement incriminer le vaccin. Pourtant, dans une population majoritairement vaccinée, les effets de coïncidence étaient, par argument de fréquence, très probables et d'autres facteurs explicatifs pouvaient être présents. Des signaux d'effets graves, tels que les myocardites avec les vaccins ARNm ou les thromboses thrombocytopéniques avec le vaccin à adénovirus, ont pu finalement être confirmés mais sur la base d'un faisceau d'arguments incluant, outre les rapports de cas de pharmacovigilance, des comparaisons observé / attendu ou des études pharmaco-épidémiologiques. Ces risques sont toutefois demeurés rares et sont aujourd'hui finalement peu nombreux.

Espérons donc que cette crise nous serve de leçon pour que la communauté médicale et la société dans son ensemble pense de manière plus rationnelle et scientifique l'évaluation des effets médicamenteux. .

Faut-il manger plus de chocolat pour espérer devenir prix Nobel ?



Franz Messerli, « Chocolate Consumption, Cognitive Function, and Nobel Laureates », *The New England Journal of Medicine*, 2012.

L'Ordonnance de BIP Occitanie



Les ordonnances de BIP Occitanie...en DCI comme il se doit!

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

A. Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie

Madame M. 90 ans présente depuis de nombreuses années une impériosité urinaire avec pollakiurie associée à des infections urinaires à répétition traitées par diverses fluoroquinolones ou antibiotiques au fil du temps. Pour ses troubles de la miction, vous avez essayé les atropiniques type oxybutinine ou flavoxate. Ces médicaments ont malheureusement, comme attendu, aggravé ses troubles de la mémoire déjà fort invalidants. De même, les plantes n'ont pas été efficaces. Vous lui avez prescrit aussi la rééducation périnéosphinctérienne associée à une estrogénothérapie locale sans plus de succès. Vous lui proposez à la consultation de ce jour, une prescription de mirabégron, 50mg une fois par jour, dont vous avez entendu parler comme « médicament de l'impériosité urinaire ». Un mois plus tard, lors de la consultation de contrôle, elle vous signale qu'elle ressent plusieurs fois par jour une impression de palpitations avec son « cœur qui s'emballe ». Elle s'inquiète.

Quel est votre hypothèse diagnostique ?

Que faites-vous ?

Justifier.

REPONSE de BIP OCCITANIE : Je pratique les 3 temps de « la prescription pharmacologique juste ».

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

- **Oxybutinine Ditropan[®], Driptane[®]** : médicament aux propriétés atropiniques responsable d'effets indésirables (on ne parle pas d'effets « secondaires » car ces effets ne sont pas « secondaires » pour les patients qui en souffrent) d'effets antimuscariniques (imprécisément qualifiés d'anticholinergiques) : constipation, sècheresse buccale, troubles de l'accommodation... et aussi, par action sur le système nerveux central de troubles de la mémoire chez les personnes âgées (ou très âgées comme Madame M.), voire de confusion avec hallucinations et même délires : « l'atropine rend fou » !

- **Mirabegron Betmiga[®]** : agoniste des récepteurs adrénergiques beta 3, présents notamment au niveau du tractus urinaire et responsables de la relaxation de l'arbre urinaire, notamment au niveau vésical.

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

Comme toujours, face à un symptôme nouveau chez une patiente suivie au long cours, il faut suspecter le(s) dernier(s) médicament(s) introduit(s) (réflexe iatrogène d'abord).

Le mirabégron est donc « suspect ». La tachycardie (que vous avez vérifiée s'explique, sur le plan pharmacodynamique, par deux mécanismes :

1- l'absence de sélectivité (même si le RCP affirme le contraire ! (N'oublions pas les aphorismes pharmacologiques éternels : « La sélectivité n'existe pas » « c'est un argument marketing ! »). Le mirabégron active aussi les récepteurs beta 1 cardiaques dont on connaît les effets chronotropes positifs

2- la présence de récepteurs beta 3 sur le cœur. D'ailleurs, une augmentation de la fréquence cardiaque des patients traités par mirabégron a été mise en évidence dans les essais cliniques pré AMM.

3-Réflexe de Pharmacovigilance

Avec l'absolue nécessité (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients et des futures prescriptions) de déclarer à votre CRPV (et non pas évidemment à la firme fabricante qui ne peut être juge et partie) les effets indésirables médicamenteux.

Je déclare en utilisant le portail de déclaration des événements sanitaires indésirables du Ministère de la Santé www.signalement.social-sante.gouv.fr (ou le téléphone ou le courrier postal de votre CRPV en Occitanie : voir coordonnées en page 1 de ce BIP Occitanie).

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Monsieur F. 56 ans, diabétique de type 2, vient de s'installer, en provenance de l'étranger, chez sa fille, dans votre quartier. Il est diabétique de type 2 traité par vildagliptine. Ce samedi après midi, il vous appelle en urgence pour un « gonflement » du cou avec difficultés pour respirer. A votre arrivée, vous faites le diagnostic d'angiooedème. Vous l'interrogez pour mieux connaître son histoire et il vous apprend que, la semaine dernière, juste avant son départ, son médecin a prescrit de l'amlodipine et du perindopril pour une HTA connue de longue date mais jusqu'ici non traitée. Il n'a pris ces deux nouveaux médicaments que ce samedi matin.

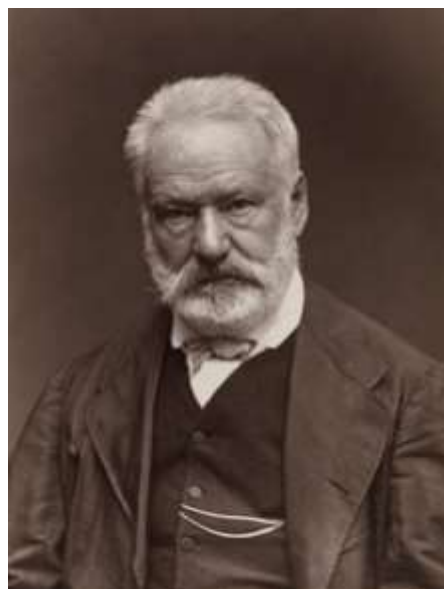
Quel est votre diagnostic ? Que faites-vous ? Justifier.

Réponse dans le prochain Bip Occitanie

La citation du mois

« La principale fonction de l'homme n'est pas de manger; mais de penser. Sans doute qui ne mange pas meurt, mais qui ne pense pas rampe; et c'est pire. »

Victor Hugo



Portrait de Victor Hugo par [Étienne Carjat](#), [Maison de Victor Hugo](#), 1873.

Pharmacologie Clinique

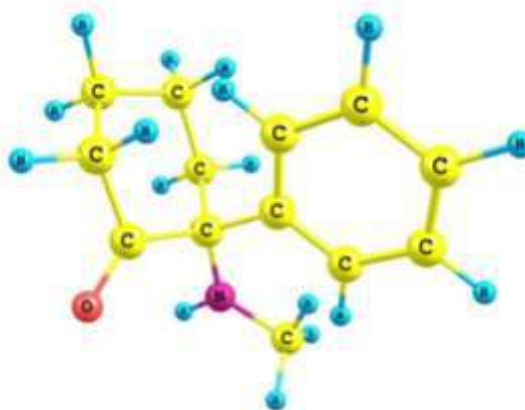
Kétamine et idées suicidaires sévères : un essai clinique

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Un essai clinique prospectif, en double insu, de supériorité, randomisé et contrôlé versus placebo a été conduit par une équipe française pour étudier les propriétés anti-suicidaires de la kétamine à court terme.

156 participants de 18 ans ou plus ont été randomisés pour recevoir soit un placebo soit la kétamine (2 perfusions IV de 40 minutes de kétamine (0,5 mg/kg) au départ et 24 heures) en plus du traitement habituel. Le critère de jugement principal était le taux de patients en rémission suicidaire complète au jour 3.

63% des 83 participants recevant de la kétamine ont atteint une rémission complète des idées suicidaires au jour 3 versus 32% des 73 sous placebo (OR = 3,7 (IC 95 % 1,9-7,3), $P < 0,001$). Cet effet était différent selon le diagnostic: OR significatif de 14 pour les troubles bipolaires et non significatif pour les « états dépressifs » ou les « autres troubles ». À 6 semaines, la rémission dans le bras kétamine était non significative par rapport au placebo (BMJ 2022;376:e067194).



<https://vidalactus.vidal.fr/public/images/actus/Ketaminepressionactionrapide.jpg>

Nouvelle nomenclature pour les DCI des AC mono clonaux

Docteur François Montastruc – Toulouse

La dénomination commune internationale (DCI) des médicaments est établie selon des règles définies par l'OMS depuis 1950. Les anticorps monoclonaux ne sont pas des exceptions avec un suffixe « **-mab** » présent dès les années 1990 précédé d'un infixé correspondant au degré d'humanisation de l'anticorps, lui-même précédé d'un autre infixé correspondant à la cible de l'anticorps. La seule exception à ces règles reste le muromonab-CD3, premier anticorps monoclonal autorisé chez l'Homme.

Par la suite une première révision des règles de nomenclature eu lieu en 2009 permettant notamment de raccourcir certains noms d'anticorps (ex. alirocumab au lieu de « alirocimumab », en remplaçant **-ci-** et **-mu-** par **-cu-**), avant d'abandonner en 2017 la mention du degré d'humanisation. Ce changement était motivé par une différence mineure du risque d'immunisation entre les anticorps chimériques, humanisés ou humains, contrairement à ce qui avait été initialement envisagée (<https://www.pharmacomabs.fr/nomenclature-des-acmo>).

Toutefois, de nouvelles structures d'anticorps sont peu à peu apparues sur le marché : fragments Fab, scFv (« nanobodies »), anticorps aux séquences génétiques mutées pour allonger leur demi-vie ou modifier leur affinité pour certains effecteurs du système immunitaire, anticorps bispécifiques...

C'est pourquoi l'OMS a convenu d'un changement majeur de la nomenclature en 2021 afin de mieux identifier ces nouvelles structures, en abandonnant l'usage du suffixe « -mab- ».

Les suffixes sont désormais :

- « **-tug** » pour les immunoglobulines non modifiées
- « **-bart** » pour les immunoglobulines artificielles (ex. liaison au complément altérée)
- « **-mig-** » pour les immunoglobulines multi-spécifiques
- « **-ment** » pour les fragments

Par ailleurs, l'infixé « -li- » qui s'appliquait à l'ensemble des anticorps modulant le système immunitaire (ex. infliximab anti-TNF, atézolizumab anti-PDL1) a également fait l'objet d'une mise à jour avec trois nouveaux infixes le remplaçant :

- « **-pru-** » s'ils diminuent l'immunité
- « **-sto-** » s'ils la stimulent
- « **-ler-** » s'ils ciblent un allergène.

D'après le site [pharmacomabs.fr](http://www.pharmacomabs.fr) (Pharmacologie Médicale Tours)

Ne plus utiliser les fluoroquinolones dans les cystites aiguës chez la femme

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française a recommandé en 2018 de ne plus utiliser les fluoroquinolones dans les cystites aiguës chez la femme. La HAS a, elle aussi, conclu à un Service Médical Rendu SMR « insuffisant » de cette classe pharmacologique dans cette indication. Il s'agit de ciprofloxacine Ciflox[®]..., levofloxacine Tavanic[®]... ou ofloxacine Oflocet[®], Monoflocet[®]... tout comme loméfloxacine Logiflox[®] et norfloxacine

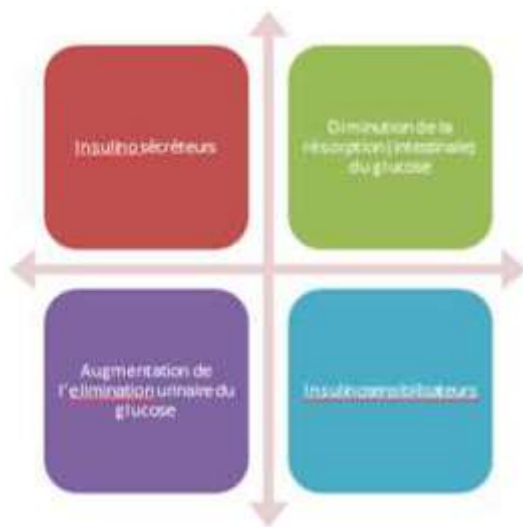
Norfloxacine[®]. Ces décisions bien venues résultent de la survenue de majorations de résistances à ces fluoroquinolones avec des effets indésirables « graves » bien validés : tendinopathies, troubles musculosquelettiques, troubles du sommeil, convulsions, hallucinations, tentatives de suicide...



Plus de 100 ans de médicaments anti-hyperglycémiant : mirages, espoirs et déceptions pharmacologiques

Docteur Dominique Hillaire-Buys et Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

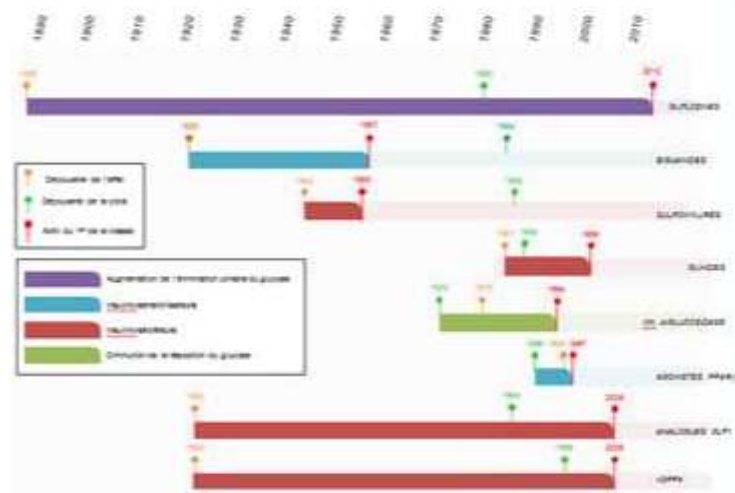
Dans un très didactique article (*Therapies*, 2021, 76, 517), Jean-Louis Montastruc revient sur trois grandes classes pharmacologiques utilisées aujourd'hui : les sulfamides hypoglycémiant, les incrétinomimétiques et les gliflozines ou inhibiteurs des SGLT. Comme il le dit si bien, la pharmacologie est « fille » de la physiologie. Il convient alors de revenir à cette approche très physiologique de la régulation glycémique pour bien comprendre les quatre grands principes de régulation présentés schématiquement ci-dessous.



Connaître les grands mécanismes de régulation permet de rationaliser les associations médicamenteuses à privilégier pour mieux traiter les patients quand une monothérapie est insuffisante.

La figure ci-dessous présente les différentes classes de médicaments non-insuliniques utilisés dans le diabète selon leur mécanisme d'action principal et différents repères chronologiques :

- 1) date de découverte de l'effet anti-hyperglycémiant,
- 2) date de découverte de la cible d'action précise,
- 3) date de première mise sur le marché.



On observe donc six classes de médicaments dont le temps entre la découverte et la première commercialisation varie de presque 180 ans (gliflozines) à moins de 10 ans (agonistes PPAR).

La découverte de la cible/mécanisme d'action pharmacologique peut se situer après la commercialisation du premier médicament (biguanides, sulfamides hypoglycémiant), ou pour les autres classes avant.

La durée de commercialisation ou d'utilisation est liée à l'évolution du bénéfice/risque et est très variable. Bien que toujours commercialisés, les inhibiteurs des alpha-glucosidases ont rapidement perdu leur principal intérêt en raison d'un bénéfice trop modeste au cours du temps. Pour les agonistes PPAR, on s'est peu à peu rendu compte d'une balance bénéfices/risques défavorable. On peut envisager la disparition prochaine des sulfonurées, remplacées par des médicaments entraînant moins d'hyperglycémies.

Concernant le bénéfice, il faudrait qu'il soit toujours évalué sur des « vrais » critères d'efficacité à savoir la diminution du risque cardio-vasculaire, il l'est encore souvent (comme avec les inhibiteurs des dipeptidyl peptidases) sur une « non-augmentation du risque cardio-vasculaire »... Le « réel » rapport bénéfice/risque des dernières classes commercialisées comme les gliflozines ou même les incrétinomimétiques reste encore à déterminer de façon plus fine. Gardons en mémoire les « mirages » et les « déceptions » de la pharmacopée quand elle est mise à l'épreuve du temps.

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Faire le plein de vitamine D sans huile essentielle, c'est essentiel !

Mélodie Dio (interne des hôpitaux) – Montpellier

Au vu des nombreux cas qui sont rapportés à Montpellier comme dans d'autres CRPV, il nous semblait judicieux de faire un rappel sur le risque particulièrement fréquent de confusion entre les spécialités de vitamine D et certaines huiles essentielles (HE) administrées par voie orale chez les nourrissons. L'erreur survient en général au domicile lors de l'administration par les parents. Elle résulte de la similitude entre les flacons, le plus souvent en verre teinté et de volume identique.

Les HE sont considérées comme des « préparations » à base de plantes mais sont loin d'être dénuées de tout risque pour la santé, notamment pour les nourrissons dont le système nerveux central, en particulier, est encore immature. Elles sont souvent conditionnées dans des flacons de 5 à 10 ml de couleur brune qui ressemblent aux spécialités de cholécalciférol (ou vitamine D3) 10 000 UI prescrites chez les nourrissons en prévention du rachitisme vitaminoprive.

Heureusement, aucun nourrisson n'a présenté d'effet indésirable grave. Il s'agissait plutôt d'irritations oropharyngées ou troubles digestifs mineurs. Mais à de

fortes doses, des effets plus graves pourraient survenir. Au-delà du risque neurotoxique bien connu avec les HE contenant des dérivés terpéniques (convulsions, somnolence...), le risque d'allergie est également décrit. Par voie orale, certaines HE peuvent également occasionner des troubles respiratoires, des atteintes hépatiques ou rénales (*Arch Toxicol*, 2018, 92, 1 ; *Toxicol Rep*, 2019, 12, 692).

Les parents doivent redoubler de vigilance lors de l'administration de vitamine D et en cas d'ingestion accidentelle d'HE, ne surtout pas faire vomir l'enfant, ne pas lui donner à boire ou à manger mais rincer abondamment la bouche et contacter le centre antipoison de la région.



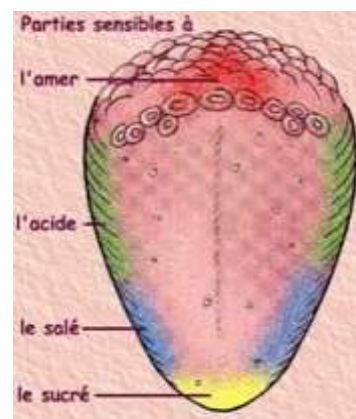
Troubles du goût d'origine médicamenteuse

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

On a beaucoup parlé durant l'épidémie de la Covid-19 des troubles du goût sous Sars-Cov-2. On sait d'ailleurs depuis longtemps que les coronavirus peuvent être responsables de telles atteintes. Les troubles du goût reconnaissent de multiples causes en dehors des étiologies virales : infections, locales, métaboliques, nutritionnelles, toxiques (tabagisme, radiations), neurologiques, rénales, néoplasiques mais aussi des médicaments.

En dehors des médicaments connus pour laisser un goût amer dans la bouche (antithrombine III, calcitonine, cromoglicite, sumatriptan, nicotine comprimés...) de nombreux médicaments sont imputés. Les plus fréquemment trouvés sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (« pril »), l'antifongique terfinabine, la D-penicillamine, les antithyroïdiens de synthèse. On trouve aussi dans les enquêtes et bilans de pharmacovigilance l'hypnotique zopiclone, les quinolones, les antifongiques azolés ou encore plusieurs médicaments utilisés chez les patients souffrant de néoplasies... (*Rev Prescrire* 2008, 28, 191)

Cette liste, non exhaustive, rappelle l'importance, tout d'abord du « *reflexe iatrogène* » (se poser devant toute pathologie systématiquement la question du rôle potentiel du (ou des) médicament(s) pris par votre patient) et, ensuite de la *déclaration de l'effet indésirable à votre CRPV* Centre Régional de PharmacoVigilance. Cette déclaration est capitale pour faire progresser les connaissances sur les maladies d'origine médicamenteuse, surtout celles, comme les troubles du goût qui restent encore imparfaitement connues.



Comparaison entre tramadol et codéine, mortalité toutes causes et autres effets indésirables

Docteur Claire de Cancaude - Toulouse

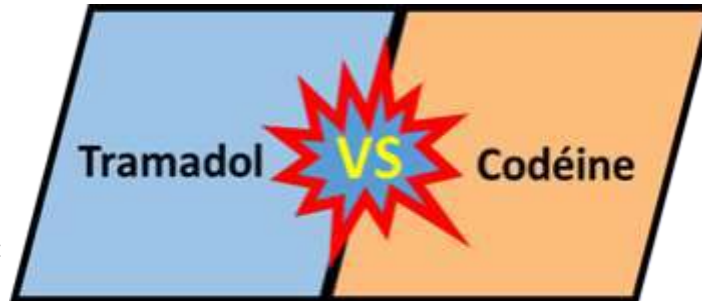
Le retrait du dextropropoxyphène en 2011 a été accompagné par l'augmentation de la consommation des autres opioïdes faibles et en particulier du tramadol, pour lequel on retrouve une forte augmentation (plus de 68 %) entre 2006 et 2017 en France. En 2017, il est l'antalgique opioïde le plus consommé (forts et faibles confondus) en France, suivi par la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol.

Un récent article du JAMA compare la codéine et le tramadol concernant la mortalité toute cause et la survenue de différents effets indésirables tels que les événements cardiovasculaires, les fractures, les chutes, la constipation, les troubles du sommeil, les délires et les phénomènes d'abus et de dépendance.

Une étude de cohorte rétrospective a été conduite sur une base de données de soins primaire en Catalogne entre le 1/01/2007 et le 31/12/2017, dans laquelle plus d'1 million de

patients ont reçu une première délivrance de tramadol ou de codéine. 368 960 patients ont été répartis en 2 groupes après appariement sur le score de propension, 184 480 patients ayant reçu du tramadol ont été comparés à 184 480 patients ayant reçu de la codéine. Le tramadol est associé à une augmentation statistiquement significative du risque de la mortalité toute cause (HR, 2.31 [95% CI, 2.08 to 2.56]), des événements cardiovasculaires (HR, 1.15 [95% CI, 1.05 to 1.27]) et des fractures (HR, 1.50 [95% CI, 1.37 to 1.65]) comparé à la codéine. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres effets étudiés dans l'année après la première administration (*JAMA*, 2021; 326, 1504).

Bien que cette étude présente des limites, il ne faut pas sous-estimer les risques associés à la prescription de tramadol par rapport à ceux de la codéine, d'autant plus qu'il est devenu aujourd'hui un antalgique opioïde faible incontournable.



Antidépresseurs et hémorragies

Docteur Chloé Estournet - Montpellier

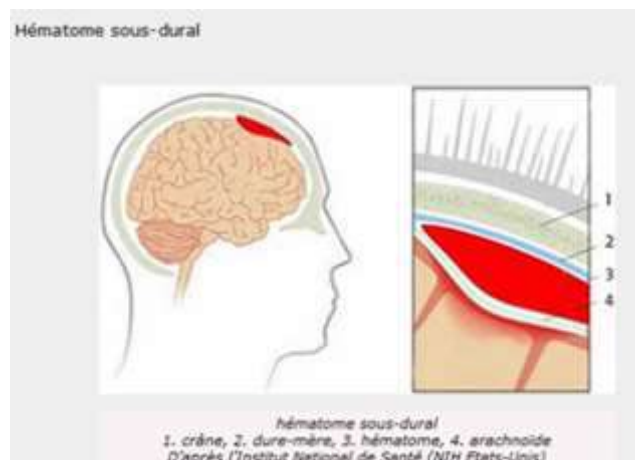
Un médecin généraliste nous a récemment déclaré la survenue d'un hématome sous-dural chez une patiente de 60 ans, six jours après l'administration du vaccin contre la COVID-19 Vaxzevria®.

La patiente a présenté des céphalées brutales associées à des vomissements itératifs motivant une visite aux urgences. Un scanner cérébral a mis en évidence un hématome sous dural aigu de la convexité droite témoignant d'un saignement sans notion de traumatisme récent. Cette patiente est également traitée par venlafaxine 75 mg pour un syndrome anxiodépressif.

Nous avons considéré l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) comme le principal médicament suspect, en raison d'un score d'imputabilité sémiologique supérieur à celui attribué au vaccin. Même s'il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle, une hypothèse avancée pour expliquer l'apparition d'hémorragies avec les IRSNA et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est l'inhibition de la recapture de la sérotonine par les plaquettes conduisant à

une diminution de l'agrégation plaquettaire (*BMJ*, 2015, 351, h3517). En effet, ce neuromodulateur potentialise cette étape de l'hémostase primaire.

Les résultats d'une étude sur 10 885 cas et 435 379 témoins sont en faveur d'une augmentation du risque d'hématome sous-dural chez les patients traités par antidépresseurs mais celle-ci serait faible et significative qu'au cours des trois premières années du traitement (*J Thromb Haemost*, 2020; 18, 318).



Il est donc nécessaire de prendre en compte le risque hémorragique potentiel lors de l'instauration et de la réévaluation d'un traitement antidépresseur, en particulier s'il s'agit d'un ISRS ou IRSNA, et d'autant plus si le patient présente des facteurs de risque de saignement. La survenue de saignements dans un contexte d'utilisation d'antidépresseurs a été constatée au niveau cérébral, gastro-intestinal, au moment du

post-partum ou encore dans un contexte de chirurgie (*J Thromb Haemost*, 2020, 18, 318, *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65, 795, *Clinical Therapeutics*, 2019, 41, 1755, *Psychosomatics*, 2014, 55, 213).

Valproate de sodium et ses dérivés : attention aux hyponatrémies

Tanguy Taillefer de Laportalère (Interne des Hôpitaux), Docteur Julie Haybrard - Toulouse

Dans la rubrique « effets indésirables » des résumés des caractéristiques du produit (RCP) du divalproate de sodium Depakote®, du valpromide Depamide® et du valproate de sodium Depakine®, les hyponatrémies sont mentionnées comme « fréquentes ». C'est par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) que ces médicaments induisent des hyponatrémies hypo-osmolaires euvolémiques. L'hypersécrétion d'ADH majore la réabsorption d'eau au niveau rénal, provoquant une hyponatrémie de dilution associée à une hypervolémie. L'organisme compense alors par une inhibition du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, provoquant ainsi aussi une augmentation de l'excrétion de sodium urinaire et altérant d'autant plus la natrémie (*Rev Med Suisse 2018,14,2116*). Avant l'initiation de valproate, un bilan doit être réalisé. Il comprend notamment

un bilan biologique, hépatique, dosage des β -HCG et étude de la coagulation (*Encéphale 2006; 32:536*). Cependant, il n'est pas spécifiquement indiqué de surveiller la natrémie. Cette donnée serait intéressante à connaître avant toute introduction chez les patients à risque (sujets âgés, coprescription de diurétiques, de certains antidépresseurs ou antipsychotiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons...) afin de connaître la natrémie basale du patient. Ceci pourrait aider à l'interprétation chronologique de manifestations cliniques (confusion...) liées à d'éventuelles perturbations de la natrémie. En pratique, en cas d'hyponatrémie sous valproate (ou dérivés) sans étiologie évidente, l'hypothèse médicamenteuse (« Et si c'était le médicament ? ») doit être systématiquement avancée.

Risque d'interaction avec l'acétate d'eslicarbazépine : un cas d'échappement au tofacitinib

Mélie Dio (Interne des Hôpitaux), Docteur Pascale Palassin – Montpellier

L'acétate d'eslicarbazépine Zebinix® est un antiépileptique, dérivé des carboxamides, indiqué dans l'épilepsie partielle. L'activité pharmacologique de ce médicament repose essentiellement sur son principal métabolite actif, l'eslicarbazépine qui présente un effet inducteur enzymatique sur le CYP3A4.

Nous avons été destinataires du cas d'une patiente, âgée de 53 ans, atteinte d'une spondylarthrite ankylosante (SPA), traitée depuis plus d'un an par tofacitinib Xeljanz® 10 mg/j, un immunosuppresseur inhibiteur des Janus Kinases (JAK). Cette patiente, également épileptique, reçoit depuis 3 mois de l'acétate d'eslicarbazépine Zebinix® à raison de 800 mg par jour. Elle présente un nouvel échappement thérapeutique de sa SPA et son médecin suspecte une interaction médicamenteuse. En effet, le tofacitinib est majoritairement métabolisé par le CYP3A4. Il existe de ce fait une interaction pharmacocinétique avec l'acétate d'eslicarbazépine qui n'est cependant mentionnée dans aucun des résumés des caractéristiques produit de ces deux

médicaments, ni dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il a en revanche été mis en évidence une diminution majeure de l'exposition au tofacitinib (75%) lorsqu'il est associé à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (*Joint Bone Spine, 2020, 87, 475*). Bien qu'aucune étude n'ait été menée avec les inducteurs modérés, une diminution de ses concentrations plasmatiques et de son efficacité sont attendues, nécessitant une adaptation des posologies.

Il convient donc de rester vigilant sur le risque potentiel d'interaction lors de l'instauration d'un traitement par acétate d'eslicarbazépine. Par ailleurs, notons que le suivi thérapeutique pharmacologique (dosage des concentrations plasmatiques) des inhibiteurs de kinases se développe et peut devenir un outil précieux pour surveiller de leur efficacité, notamment dans un contexte de potentielle interaction médicamenteuse, ce que nous avons proposé dans le cas de cette patiente.

Statines et progression du diabète

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Bip Occitanie a déjà indiqué la majoration du risque de diabète chez les patients traités par statines. Une étude observationnelle suggère que les personnes atteintes de diabète et utilisant des statines connaissent un taux de progression du diabète plus élevé que celles n'utilisant pas ces statines.

L'étude rétrospective a inclus 83 022 paires d'utilisateurs de statines et de témoins (ne recevant pas de statines). Le critère principal était composite incluant une nouvelle initiation d'insuline, une augmentation du nombre de classes de médicaments hypoglycémifiants prescrits, 5 mesures de glycémie ou plus de 200 mg/dL ou plus, ou un nouveau diagnostic d'acidocétose ou de diabète non contrôlé.

La progression du diabète s'est produite chez 56 % des utilisateurs de statines versus 48 % des comparateurs actifs, chaque composante de résultat composite étant plus élevée chez les utilisateurs de statines. Un traitement de plus haute intensité pour réduire le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) a également été associé à une plus grande progression du diabète, ont rapporté les chercheurs dans *JAMA Internal Medicine* (*JAMA. 2021;326(21):2120. doi: 10.1001/jama.2021.21431*).

Hyperprolactinémie : y penser lors de la prescription d'antipsychotiques

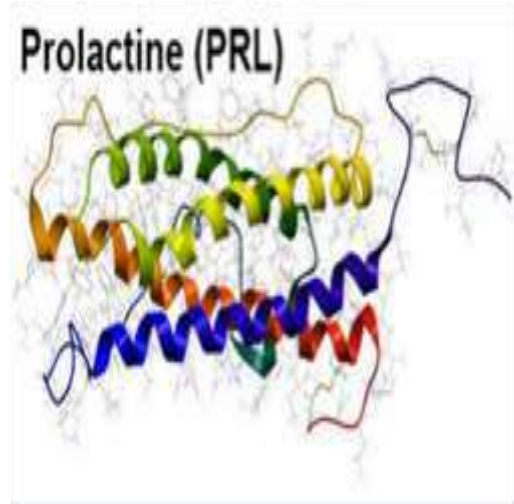
Docteur Virginie Bres – Montpellier

L'utilisation d'antipsychotiques (AP) est une cause fréquente et connue d'hyperprolactinémie se manifestant principalement par des troubles sexuels, une galactorrhée ou des troubles du cycle menstruel. Lorsque l'hyperprolactinémie est prolongée, elle induit une baisse de la masse osseuse et augmenterait le risque de cancer du sein ou de la prostate.

Comment les AP agissent-ils sur la sécrétion de prolactine et comment gérer l'hyperprolactinémie dans ces situations où le traitement chronique est souvent indispensable ?

Le principal contrôle physiologique de la sécrétion de prolactine est exercé par l'action inhibitrice de la dopamine qui se fixe aux récepteurs D2 des cellules lactotropes antéhypophysaires. En bloquant les récepteurs D2, les AP vont lever l'inhibition de la dopamine. Plus l'AP se dissocie rapidement du récepteur D2 moindre est son effet hyperprolactinémiant. Par ailleurs, l'hypophyse se trouvant en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE), plus l'AP franchit la BHE, plus le taux d'occupation des récepteurs cérébraux est important par rapport aux récepteurs hypophysaires. L'effet hyperprolactinémiant de l'AP est alors diminué (*Encephale, 2013, 40, 86*). Au total, le potentiel hyperprolactinémiant des AP est variable : le risque est généralement plus élevé avec la rispéridone, la palipéridone, l'halopéridol et l'amisulpride, tandis qu'il est moindre avec la quétiapine et surtout avec l'aripiprazole du fait de son agonisme partiel sur les récepteurs D2.

La gestion de ce risque repose d'abord sur l'élimination de toute autre étiologie, le bilan pré thérapeutique et la surveillance en cours de traitement. En cas d'hyperprolactinémie prolongée (≥ 3 mois), les options envisageables sont, si l'état clinique psychiatrique le permet, la réduction de la dose voire l'arrêt de l'AP suspect ou le changement vers une molécule moins hyperprolactinémiant. Quelques études ont démontré l'efficacité de l'ajout de l'aripiprazole, 5mg/j. Toutefois, les résultats dans cette indication non autorisée sont encore incomplets et cette stratégie ne devrait être choisie qu'après étude soigneuse de la balance bénéfices-risques (*Am J Health Syst Pharm, 2021, 78, 862*).



Données "en vie réelle" et médicaments en Pédiatrie

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

La réalisation d'études en "vie réelle" pour l'évaluation des médicaments en pédiatrie constitue une approche pertinente compte tenu des limites connues des essais cliniques dans cette population, en particulier les considérations éthiques et les difficultés de recrutement. L'utilisation de données de "vie réelle" pour évaluer les bénéfices et les risques des médicaments chez l'adulte est maintenant bien établie. Qu'en est-il en pédiatrie ?

Une "synthèse méthodique" de la littérature sur les études observationnelles évaluant les bénéfices ou les risques des médicaments chez l'enfant a été réalisée pour l'année 2016 (*Drug Real World Outcomes, 2020,7, 97*). Dans les critères d'inclusion, il était précisé que les études devaient comporter un groupe témoin ou de comparaison. Sur les 915 citations identifiées et examinées, seules 29 études ont été retenues, dont 14 en Amérique du Nord 14 et 10 en Europe. La méthodologie la plus utilisée était représentée par les cohortes prospectives (n=14) suivie par les cohortes rétrospectives (n=9). La plupart des études reposaient sur la collecte de données primaires ou sur la consultation de dossiers médicaux dans un seul établissement et n'utilisaient pas de bases de données administratives ou de dossiers médicaux électroniques. Un quart des études n'utilisait pas

de méthodes statistiques pour contrôler les facteurs de confusion. Aucun groupe de maladies ou de médicaments ne prédominait.

Ces résultats mettent en évidence une sous-utilisation des données en "vie réelle" pour l'évaluation des bénéfices et des risques des médicaments en pédiatrie. Depuis la période d'étude (2016), des mesures ont été prises pour développer des collaborations et initier un plus grand nombre d'études observationnelles chez l'enfant. Ces efforts doivent être poursuivis !



https://www.campagnesafmps.be/sites/default/files/campaign/image/Child_V5.png

Corticothérapie et chorioretinopathie séreuse centrale

Eni Losha (interne des Hôpitaux), Docteur Margaux Lafaurie - Toulouse

En plus des effets indésirables ophtalmologiques largement connus de la corticothérapie tels que la survenue de cataracte, hypertension oculaire et glaucome, les corticoïdes peuvent entraîner la survenue d'atteinte rétinienne sous forme de chorioretinite séreuse centrale (CRSC). Elle se caractérise par un décollement séreux maculaire à l'origine d'un scotome central (zone sombre) et d'une métamorphopsie (distorsion des images), l'acuité visuelle est très souvent conservée. A l'inverse des formes idiopathiques avec prédisposition masculine et des atteintes plutôt unilatérales, les formes cortico-induites semblent toucher les deux sexes et entraîner des atteintes bilatérales (*Clin Ophthalmol*, 2019, 13, 2341). La physiopathologie n'est pas totalement

élucidée, mais une vasodilatation des vaisseaux sanguins choroïdes est suspectée, à travers la modification d'expression de différents canaux ioniques membranaires des cellules musculaires lisses vasculaires du fait de la fixation des corticoïdes sur les récepteurs minéralocorticoïdes (*Prog Retin Eye Res*, 2015, 48, 82). L'évolution est souvent favorable en quelques semaines à quelques mois après l'arrêt des médicaments. Cet effet indésirable a été décrit avec toutes les voies d'administration des corticoïdes, même avec des doses faibles et des expositions relativement courtes (*Surv Ophthalmol*, 2018, 63, 1). Il convient donc de rester vigilants quant à la survenue de troubles de la vision chez les patients sous corticoïdes.

Troubles visuels, garder un œil sur les médicaments !

Docteur Cosette Le Souder, Mélodie Dio (interne des hôpitaux) – Montpellier

Nous rapportons le cas d'une patiente, âgée de 35 ans, sans antécédent particulier, qui a débuté un traitement par paroxétine à 10 mg/jour. Environ 2 mois après, la patiente décrit une diminution de son acuité visuelle associée à une vision floue.

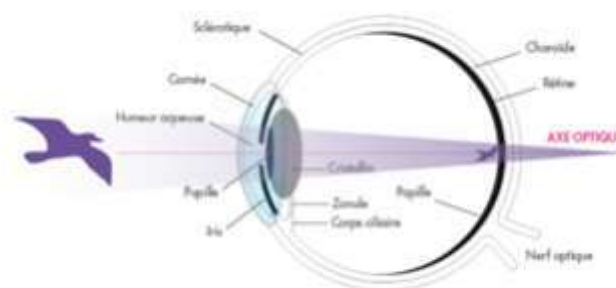
Une consultation chez l'ophtalmologiste objective une acuité visuelle évaluée à 7/10 au niveau de l'œil droit sans atteinte oculaire ou du nerf optique. La paroxétine est arrêtée et onze jours après l'arrêt, une amélioration de la vue est observée (acuité visuelle à 9/10). L'évolution de l'effet peut alors être considérée comme suggestive (dechallenge positif), en tenant compte de la demi-vie d'élimination du médicament (24 heure) soit une élimination complète de l'organisme attendue environ une semaine après l'arrêt.

Sur le plan sémiologique, le type d'atteinte n'ayant pu être caractérisé et il n'a pas été possible d'identifier le mécanisme pouvant évoquer une implication du médicament.

Enfin, la vision trouble est un effet indésirable mentionné comme fréquent dans le Résumé des Caractéristiques du

Produit. Une requête réalisée sur Vigibase® retrouve environ 700 cas de vision trouble en lien avec la paroxétine dont 581 cas où l'antidépresseur était le seul médicament suspect.

En conclusion, même lorsque l'atteinte ne peut être précisément caractérisée, il ne faut pas perdre de vue que les médicaments peuvent être à l'origine d'effets indésirables ophtalmiques. Ainsi, devant toute symptomatologie visuelle sans autre étiologie évidente retrouvée, le prescripteur comme l'ophtalmologiste doivent garder un œil attentif sur l'ensemble des traitements pharmacologiques du patient.



Syndrome malin des neuroleptiques et hypothèses physiopathologiques

Praxède Leuba (externe en pharmacie), Docteurs François Montastruc et Margaux Lafaurie - Toulouse

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un effet indésirable rare des neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques D2) se traduisant par une hyperthermie grave (> 39°C), une diaphorèse, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et des signes de dysfonctionnement du système nerveux autonome avec notamment tachycardie et tension artérielle labile. Il s'agit d'une urgence médicale dont la mortalité a été évaluée à environ 10%.

Sur le plan physiopathologique, la principale hypothèse est celle d'un blocage marqué et rapide de l'activité dopaminergique au niveau central à l'origine de la dérégulation du système nerveux autonome, de l'hyperthermie (hypothalamus) et de la rigidité musculaire (voie nigrostriée).

L'existence de cas lors de l'arrêt brutal des médicaments agonistes dopaminergiques comme le ropinirole concorde avec cette hypothèse. La description de cas sous donépézil, médicament anticholinestérasique, nous amène à discuter l'implication des transmissions cholinergiques dans la survenue d'un SMN (effet indésirable « très rare » du donépézil). L'hyperactivité cholinergique au niveau du striatum pourrait limiter l'activité dopaminergique et être responsable d'un syndrome extrapyramidal avec rigidité et tremblement et possiblement de SMN. Enfin, une dernière hypothèse évoque une libération massive de calcium au niveau périphérique, dans les cellules musculaires striées, à l'origine de la contraction musculaire permanente et de l'augmentation de la température corporelle.

Hypersensibilité à l'insuline : un effet indésirable devenu rare

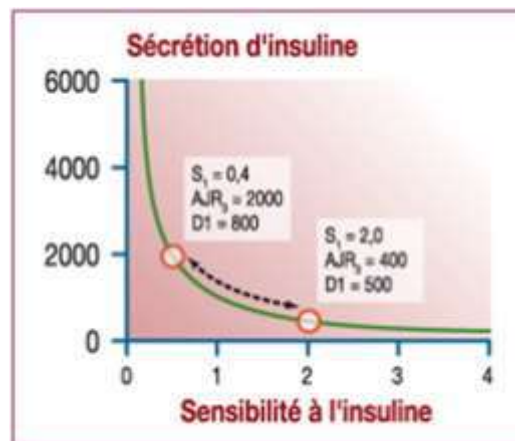
Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Depuis l'avènement des insulines recombinantes, produites par génie génétique, les réactions d'hypersensibilité à l'insuline sont devenues beaucoup plus rares et surviennent dans moins de 0,1% des cas (*Rev Française Allergo* 2021, 61, 274). Cependant, des réactions pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie ont été observées (*Diabet Med* 35, 2018, 663).

Nous avons été destinataires du cas d'une patiente, âgée de 81 ans, habituellement traitée par antidiabétiques oraux, remplacés en cours d'hospitalisation par de l'insuline lispro. Cet analogue rapide présente une séquence identique à celle de l'insuline ordinaire hormis l'inversion de résidus lysine et proline à l'extrémité de la chaîne B. Deux jours après la première administration de cet analogue rapide, la patiente a présenté une éruption cutanée diffuse, très prurigineuse, intéressant l'ensemble du corps. L'administration a été immédiatement interrompue puis reprise devant la difficulté d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant. La symptomatologie cutanée est réapparue dans les heures suivant la réintroduction, imposant un arrêt définitif. Quelques jours plus tard, un analogue lent, l'insuline glargine (addition de deux arginines à l'extrémité de la chaîne B et substitution d'une asparagine par une glycine à l'extrémité de la chaîne A) a été introduit n'entraînant pas de nouvelle réaction cutanée.

Le Résumé des Caractéristiques Produit de l'insuline lispro mentionne des réactions à type d'allergie locale comme des

effets indésirables fréquents et la généralisation de l'allergie à l'insuline comme un effet indésirable rare. L'hypersensibilité à l'insuline peut être de type I, relayée par les IgE, de type III, à complexes immuns ou encore de type IV, réactions d'hypersensibilité retardée. Les réactions de type I sont les plus fréquentes et provoquent rarement une anaphylaxie. La réalisation de tests cutanés permet la confirmation diagnostique et la détermination de l'insuline en cause, sachant que ces réactions peuvent également être liées aux conservateurs des insulines comme le métacrésol (*Rev Française Allergo* 59, 2019, 276).



https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1957255709747480-art12_fig1.jpg

Troubles du comportement, de l'humeur et corticoïdes

Docteur François Montastruc - Toulouse

Face à un trouble du comportement, de l'humeur de survenue récente ou encore... des décisions surprenantes, diverses hypothèses doivent être avancées, dont, BIP l'a souvent répété, l'origine exogène, toxique ou médicamenteuse : « *Et si c'était le Médicament ?* ». C'est le « *Le réflexe iatrogène* ».

A côté des psychostimulants, amphétaminiques ou autres drogues, des médicaments plus largement utilisés doivent être aussi suspectés. Parmi ceux-ci les troubles psychopathologiques en rapport avec les corticoïdes méritent d'être ici rappelés car ils restent souvent méconnus et non imputés.

Les corticoïdes peuvent favoriser l'apparition aussi bien de troubles de l'humeur (dépression ou virage maniaque), que d'idées suicidaires, états anxieux, troubles du sommeil ou encore troubles psychotiques (délires, hallucinations). Certaines données suggèrent que ¼ des patients présentent des troubles psychiques lors de la prise chronique de corticoïdes, et 5% d'entre eux des troubles sévères (dépression, troubles psychotiques). La dose et la durée d'exposition sont les facteurs de risque les plus importants. On peut retenir qu'une euphorie, une agitation ou une décompensation maniaque se développent plutôt après un court délai de traitement, alors que des troubles dépressifs

apparaissent après un traitement prolongé. Par ailleurs, l'effet psychostimulant peut aussi être détourné pour le dopage par certains sportifs.

En pratique, les troubles psychiatriques avec les corticoïdes sont fréquents et il est important que les médecins prescripteurs y soient sensibilisés pour un dépistage précoce (avec notification bien sûr au CRPV).



Médicament et Covid – 19

Troubles menstruels et vaccins anti COVID

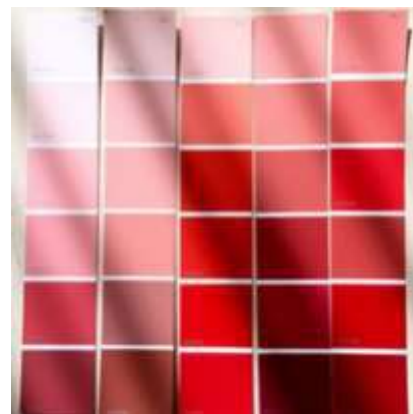
Marie Mabile , Sophie Bonenfant, Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

A la suite de la campagne de vaccination COVID, un suivi de pharmacovigilance exhaustive a été mise en place au niveau national. En 2021, le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse a enregistré 9 600 déclarations liées aux vaccins parmi lesquels 712 cas (7,4%) concernaient des troubles menstruels déclarés par les patientes ou les professionnels de santé rapportant 950 effets indésirables (EI). Nous avons suivi l'évolution de ces EI enregistrés jusqu'au 31/10/2021, en adressant un courriel aux déclarants, pour les notifications où était indiqué la mention « non rétablis » dans la notification initiale. En effet, pour 457 patientes (64,2%), l'effet indésirable avait régressé lors de la déclaration. L'âge moyen était de 35 ans \pm 14.2 [12-77 ans], 44 patientes étaient âgées entre 12 et 18 ans, 6 femmes étaient en péri-ménopause et 5 d'entre elles étaient ménopausées. Les principaux EI étaient : métrorragies (17,2%), dysménorrhées (12,7%), cycles menstruels raccourcis (14,1%) et aménorrhées (10,6%). Au total, 47 femmes (6,5%) présentaient des antécédents d'endométriose dont 9 ont rapporté une aggravation de ce trouble.

Nous avons contacté donc 255 sujets et reçu 85 réponses (taux de réponse de 33%) avec un rétablissement pour 28 d'entre elles. Le taux de rétablissement s'élève donc à 68% (n=485). L'évolution reste inconnue pour 170 (24,0%) d'entre elles. Le délai de survenue (disponible pour 861 EI) se situe majoritairement entre 0-3 jours pour 374 cas (43,4%), 4-8 jours dans 180 cas (20,9%) et dans les 15 jours suivant la vaccination pour 214 cas (24,9%). Le rang vaccinal (disponible pour 701 cas) est suivant la D2 pour 341 cas (48,6%), la D1 pour 325 cas (46,4%) et à la R1 pour 35 cas (5,0%). La majorité des cas concernent le vaccin Comirnaty® (n=599,

84,1%) suivis par Spikevax® (n=107, 15,0%), puis Vaxveria® (n=3, 0,42%) et Janssen® (n=3, 0,42%) reflétant le taux d'exposition aux différents vaccins de la population.

Une première analyse faite des cas notifiés en France conclut que les données disponibles à ce jour ne permettent pas de déterminer de lien direct entre le vaccin et la survenue de ces troubles du cycle menstruel. Ces événements pourraient être soit liés au vaccin, à l'acte de vaccination, à la situation inédite, génératrice d'anxiété et de stress soit une coïncidence. Certains auteurs ont suggéré un mécanisme immunitaire pouvant se répercuter sur la muqueuse utérine et entraîner des saignements dans les jours suivants la vaccination (<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-28-01-2022-au-10-02-2022>). Cependant, d'autres soulignent que les interactions du système immunitaire et du cycle menstruel ne se produisent pas en quelques jours.



Qu'en est-il de l'association des anticorps casirivimab et imdevimab dans l'infection précoce asymptomatique par le SRAS-CoV-2 ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

On parle beaucoup des anticorps (AC) dans la prise en charge précoce de la Covid-19. Un travail américain s'est demandé si l'association sous-cutanée de casirivimab + d'imdevimab Ronapreve® empêchait la progression vers la COVID-19 symptomatique lorsqu'il est administré à des personnes asymptomatiques récemment infectées ?

Cet essai clinique randomisé a inclus 314 personnes positives pour la transcriptase inverse du SRAS-CoV-2 et l'amplification en chaîne par polymérase quantitative vivant avec un contact familial infecté. Au final, 29,0 % des participants séronégatifs asymptomatiques traités par casirivimab + imdevimab ont développé une COVID-19 symptomatique sur 28 jours contre 42,3 % de ceux traités par placebo (différence statistiquement significative).

Ainsi, l'association casirivimab + imdevimab a réduit d'environ 23% par rapport au placebo l'incidence de la COVID-19 symptomatique chez les personnes asymptomatiques récemment exposées (*JAMA. 2022;327(5):432-441. doi:10.1001/jama.2021.24939*). Il convient cependant de préciser les limites obligatoires de ce travail. Celui-ci a concerné des patients non vaccinés et *a priori* non infectés par le variant omicron ce qui pose la question de sa transférabilité à la pratique clinique actuelle. De plus, ce travail ne donne aucune information sur la mortalité.

Troubles auditifs et vaccins anti COVID 19

Yasmina Bejaoui, Julien Jacquot, Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

En 2021, le CRPV de Toulouse a reçu près de 9 600 déclarations d'effets indésirables (EI) liés aux différents vaccins anti COVID 19, dont 248 notifications (rapportant 390 EI) concernaient l'organe « affections de l'oreille et du labyrinthe » : 123 cas de vertiges (45%), 55 cas d'acouphènes (23%), 13 cas de maladie de Ménière (6%), 10 cas d'hypoacousie (5%), 8 cas de surdité (3%), 4 cas d'otite et de névrites vestibulaires (2%) respectivement. Par ailleurs, nous avons collecté 31 cas (14%) de vertiges associés à une hypertension artérielle.

L'âge moyen était de 54 ans (± 16 ans, extrêmes=16–87 ans). La majorité des patients étaient des femmes (n=169, 70%). Les EI concernaient essentiellement le vaccin Comirnaty (n = 129, 64%), suivi par Vaxveria (n = 44, 22%), Spikevax (n= 24, 12%) et Janssen (n= 5, 2%) reflétant le taux de vaccination avec chaque spécialité. Le rang vaccinal étant : 152 cas suite à la première dose (61%), 85 cas après la deuxième dose (34%) et 4 cas (5%) après la dose de rappel. Le délai moyen de survenue est de 5 jours \pm 11 [0–69] et le délai moyen de rétablissement connu pour 114 cas (29%) était de 45 jours. Parmi les EI rétablis, on retrouve 69 cas (60%) de vertiges, 31 cas (27%) d'acouphènes et 9 cas (8%) de baisse d'audition, 3 cas (3%) d'otite et 2 cas (2%) de vertiges associés à une hypertension artérielle. Plus de la moitié des EI étaient mentionnés comme « non rétablis » (n=209, 54%) au moment de leur déclaration. Nous avons suivi les EI

enregistrés avant le 31/10/2021 en adressant un courriel aux déclarants. Environ 47 (39%) déclarants contactés ont répondu et 30 (64%) d'entre eux ont rapporté un EI toujours non résolu.

Une récente étude américaine analysant les déclarations des troubles d'audition survenus trois semaines suivant la vaccination ne retrouve pas d'association significative entre la vaccination et une perte auditive neurosensorielle (*JAMA Otolaryngology*, 2022, doi :10.1001/jamaoto.2021.4414). Concernant les EI vestibulaires du type acouphène, l'hypothèse d'une inflammation au niveau de l'oreille est suggérée sans que le mécanisme ne soit clairement élucidé. Les notifications spontanées françaises feront l'objet d'une analyse prochaine.



Vaccin COVID : A quand un brevet public ?

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

« Le PDG de Pfizer, a vendu pour 5,6 millions de dollars d'actions du laboratoire américain le jour où son groupe a annoncé de bons résultats préliminaires sur l'efficacité de leur vaccin contre le Covid-19, déclenchant une vague d'espoir dans le monde entier, l'action du laboratoire américain a bondi de 15 %, repartant à l'assaut de ses records de la fin des années 1990 » (Les Echos, 12/11/2020). Le lendemain du feu vert de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour la vaccination des enfants, l'action a augmenté de 6,11% avec un prix autour de 60 Dollars au 16/12/21 (<https://investir.lesechos.fr/cours/historique-action-pfizer,xnys,us7170811035,pfe,tick.html>). A combien peut-on estimer les gains des firmes pharmaceutiques commercialisant essentiellement les vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna) ?

Face à une pandémie, une stratégie de santé publique rendant disponible l'accès au vaccins pour le monde entier semble logique pour sortir de ce marasme sanitaire, social et économique. Après environ un an de vente de vaccins aux pays « riches » et les résultats boursiers témoignant d'un gain non négligeable, ne faut-il pas envisager une autre politique pour permettre à tous les pays la possibilité d'une vaccination efficace. Sujet évoqué cet été avec beaucoup de précautions par le patron de l'Organisation Mondiale de la Santé partisan d'une « suspension temporaire » des brevets pour augmenter leur production et qu'il ne s'agissait pas de « saisir » leur propriété. Selon l'OMS, il faut 11 milliards de

doses de vaccins pour arriver à protéger 70% de la population de chaque pays d'ici la mi-2022. Sur les 1,1 milliard de doses produites en juin, seulement 1,4% sont allées aux africains, alors qu'ils représentent 17% de la population mondiale. Seulement 0,24% sont allées à des gens dans les pays pauvres et ces taux ont encore baissé en juillet» (<https://www.lefigaro.fr/flash-eco/le-patron-de-l-oms-veut-rassurer-les-groupes-pharmaceutiques-sur-les-brevets-20210721>).

Pour faire partie des « bons élèves » et suivre la politique antichinoise actuelle des américains, l'EMA a refusé le vaccin chinois (sans publication d'argumentaire clair) en Europe alors que les chinois ont au moins permis à un bon nombre de pays du moyen orient et africains de bénéficier d'une couverture vaccinale minimale. Avant de passer à la 4^{ème} dose dans les pays riches, il veut mieux privilégier la dose 1 pour les populations privées de tout. Un certain nombre de sites internet anti vaccins insistent sur le nombre de décès liés aux vaccins... On pourrait faire un parallèle avec le nombre de décès annuel liés aux Anti Vitamine K (anticoagulants oraux) estimés à environ 4 000/an. Néanmoins, combien d'années de vie a-t-on gagné avec ces mêmes AVK ? Certainement beaucoup plus. Donc, conseil aux opposants à la vaccination : il serait mieux de dépenser leur énergie pour des actions ou des pétitions obligeant les pays occidentaux et l'OMS à rendre disponible l'accès aux vaccins pour tous.

Des antiagrégants dans la Covid-19 ?

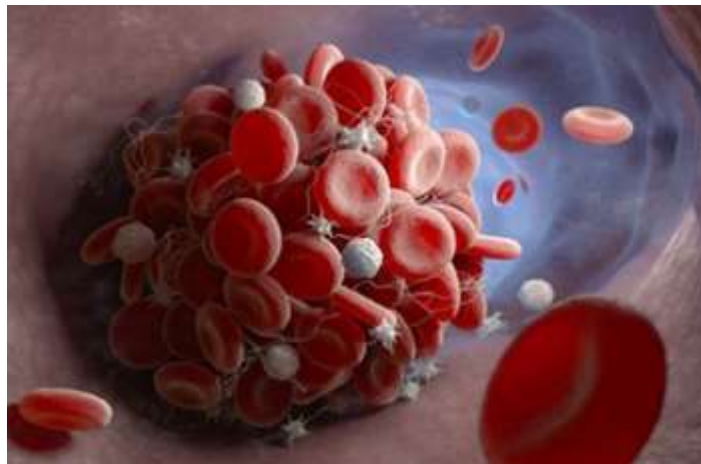
Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

L'une des principales complications cliniques de la Covid-19 concerne la survenue de manifestations thrombotiques, justifiant la mise en place d'anticoagulants. Des auteurs américains, brésiliens, italiens et espagnols se sont posés la question de l'intérêt de l'ajout des antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de P2Y12, c'est-à-dire hors aspirine.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé adaptatif, bayésien, ouvert, incluant 562 patients non gravement malades hospitalisés et randomisés sous héparine plus inhibiteur de P2Y12 (n = 293, ticagrelor 63%, clopidogrel 37%) ou héparine seule (soins habituels). Le critère de jugement primaire était composite : jours sans assistance d'organe et, pour ceux qui ont survécu à la sortie de l'hôpital, nombre de jours sans assistance respiratoire ou soutien des organes cardiovasculaires jusqu'au jour 21 de l'hospitalisation.

Chez les 562 patients (âge moyen, 53 ans ; 41,5 % femmes), le nombre médian de jours sans assistance d'organe était de 21 jours sous inhibiteur P2Y12 et de 21 jours dans le groupe de soins habituels (OR ajusté, 0,83 [IC95% 0,55-1,25]) (*JAMA*. 2022;327(3):227-236. doi:10.1001/jama.2021.23605).

Ainsi, chez les patients non gravement malades hospitalisés pour Covid-19, l'utilisation d'un inhibiteur de P2Y12 en plus de l'héparine, par rapport à l'héparine seule, n'a pas entraîné d'augmentation des chances d'amélioration dans les 21 jours d'hospitalisation.



<https://vidalactus.vidal.fr/public/images/actus/Thrombose-1146478485.jpg>

Intérêt de l'atorvastatine chez des patients covid-19 en réanimation ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Sur la base de l'existence de propriétés anti-inflammatoires et antithrombotiques sur des modèles expérimentaux et de données cliniques préliminaires non comparatives, on a suggéré l'intérêt des statines dans le Covid-19. Une équipe du Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center de Téhéran a étudié l'intérêt de l'atorvastatine en soins intensifs.

L'essai contrôlé randomisé multicentrique (11 hôpitaux en Iran) impliquant les adultes de ≥ 18 ans covid-19 et admis aux soins intensifs, a comparé l'atorvastatine (20 mg/j par voie orale au placebo pendant 30 jours). Le critère principal d'efficacité était un critère composite de thrombose veineuse ou artérielle, de traitement par oxygénation par membrane extracorporelle ou de mortalité toutes causes confondues dans les 30 jours suivant la randomisation.

290 patients ont été assignés à l'atorvastatine et 297 au placebo (âge médian 57 ans (intervalle interquartile 45-68 ans) ; 256 (44 %) femmes). Le critère principal a été observé chez 95 (33 %) patients sous atorvastatine et 108 (36 %) sous placebo (RC=0,84, IC95 % 0,58 à 1,21 : différence non significative). Aucune différence n'a été observée pour les décès ou les taux de thromboembolie veineuse.

Ainsi, ce travail n'a pas pu démontrer d'effet de l'atorvastatine chez les adultes atteints de covid-19 admis aux soins intensifs (*BMJ* 2022 ; 376 doi : <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068407>).

Addictovigilance

La bombe dite « du Docteur Henning » : Solvant sous forme de spray à base d'éthyl-chloride

Jeanne Dafonseca (externe en Pharmacie), Docteurs Cécile Chenaf et Céline Eiden, Professeur Hélène Peyrière - Montpellier

Il s'agit d'un solvant très volatil, incolore, avec une légère odeur et inflammable. Cette substance a été utilisée comme anesthésique, support de parfum ou encore dans le but de produire un additif pour carburant (le plomb tétra éthyle).

Dans certains pays, comme l'Espagne, ce produit est utilisé à des fins thérapeutiques et est disponible en pharmacie : il est utilisé en application locale, pour soulager des douleurs dues à la pratique du sport, ou dans le cadre de petite chirurgie : par évaporation, le gaz provoque une sensation de froid, ce qui bloque la conduction nerveuse (*Fundam Appl Toxicol ; 1982 ; 2:230*). Cependant, malgré sa qualification de médicament dans certains pays, il n'est pas possible de s'en procurer en France, (le produit n'est toutefois pas inscrit sur la liste des stupéfiants). Les utilisateurs se tournent donc vers des sites internet ou vers les pays où il est autorisé.

Ce produit est utilisé à des fins récréatives, le plus souvent dans un contexte de « chemsex » (usage de substances psychoactives dans un contexte sexuel), par inhalation buccale à travers un linge, dans un ballon ou sniffé directement.

Ses effets psychoactifs (dépression du système nerveux central) semblent être similaires à ceux du Poppers, à savoir, une désinhibition du comportement, une modification de la perception avec une distorsion du temps et de l'image corporelle, des hallucinations une euphorie et des vertiges.

La durée des effets est en général de 20 à 45 minutes et peut aller jusqu'à 3 heures.

La substance peut entraîner une dépendance psychique. 2022 (« drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/Chloroethyl-Ethyl-Chloride »).

Concernant les complications liées à cet usage, à faible dose, une irritation des yeux, des crampes d'estomac, des pertes de la coordination et des troubles du langage sont décrits. Un surdosage peut induire un arrêt-cardiorespiratoire. Des atteintes cérébrales et neurologiques réversibles peuvent également apparaître.



<https://www.woodlibrarymuseum.org/wp-content/uploads/museum-items/ethyl%20chloride.jpg>

Noix de muscade : De l'épice à l'abus

Emilie Marin (externe en pharmacie), Marine Pagès (Interne en Pharmacie), Docteur Céline Eiden et Professeur Hélène Peyrière – Montpellier

La noix de muscade (*Myristica fragans*) est connue pour ses propriétés culinaires mais également médicinales digestives et stimulantes et anti-inflammatoires. A fortes doses, son usage peut induire des hallucinations à l'origine d'un usage récréatif. Le premier cas d'usage récréatif rapporté dans la littérature date de 1908.

Pour l'obtention d'effets psychoactifs, plusieurs modes de consommation sont possibles : sniff, ingestion, inhalation, le mode de consommation le plus répandu étant l'ingestion.

La Myristicine, principale substance active, est métabolisée dans le foie par les cytochromes P450 en métabolites actifs responsables de sa toxicité neurologique (hallucinations). Un de ses métabolites actif est la 3-methoxy-4,5 methylenedioxyamphetamine (MMDA), structurellement proche de la MDMA (3,4-méthylènedioxyamphétamine) (*Molécules 2021 ; 26 : 5914*). Elle a plusieurs propriétés : effets sérotoninergiques et antagoniste des récepteurs au GABA.

Une dose seuil induisant des effets toxiques est difficile à définir. Des signes toxiques ont été observés avec une dose de noix de muscade entière de 5 g, ou 10 g de poudre. Les symptômes apparaissent généralement en 2 à 8 heures après l'ingestion et disparaissent en un ou deux jours (*Presse Med, 2019 ; 48 : 994*). Des effets atropiniques surviennent après l'ingestion de 25g. Les signes neurologiques et psychiatriques apparaissent à partir d'une consommation de 10 à 15 g avec des épisodes psychotiques aigus, hallucinations, psychose chronique rapportée avec une utilisation prolongée (*Emerg Med J, 2005 ; 22 : 223*). Des symptômes cardiovasculaires tel que tachycardie, palpitations, hypertension sont également rapportés.



Noix de muscade

La consommation de produits à base de cannabidiol (CBD) peut-elle provoquer un résultat positif à un test de dépistage de cannabis (THC) ?

Dalil Boulefaa (interne des Hôpitaux), Docteur Camille Ponté et Professeur Anne Roussin - Toulouse

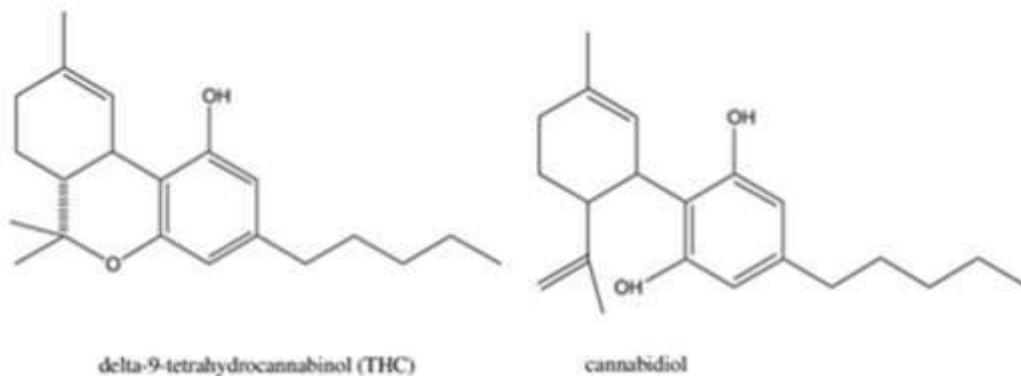
Les tests de dépistage de substances psychoactives réalisables en dehors des laboratoires à partir de prélèvement urinaire ou salivaire (comme ceux utilisés en matière de sécurité routière par exemple) sont qualitatifs, basés sur l'immunochromatographie avec une détection impliquant une réaction antigène-anticorps. Le dépistage de la consommation de cannabis utilise des anticorps qui vont cibler le Δ^9 -THC (delta-9-tétrahydrocannabinol, principal composant psychoactif du cannabis) ou son métabolite inactif, le THC-COOH. Depuis la commercialisation en vente libre de produits à base de cannabidiol (CBD), le réseau français d'Addictovigilance recense des cas de détection positive au cannabis chez des sujets consommant du CBD « pur ». Des résultats faussement positifs avec ces tests peuvent s'expliquer par une faible spécificité de la réaction antigène-anticorps, c'est-à-dire qu'une substance donnée (présente dans les urines ou la salive) peut interagir avec l'anticorps utilisé et positiver la réaction ; c'est ce que l'on appelle les réactions croisées. Les produits à base de CBD peuvent contenir jusqu'à 0,3% de THC (*JORF n°0304 du 31 décembre 2021*). En fonction des seuils de détection des tests et notamment lors d'une consommation répétée, cette

teneur peut entraîner un résultat positif à la détection de THC. De plus, les structures chimiques des molécules de THC et de CBD sont relativement proches et la réaction croisée entre détection du CBD et du THC est donc théoriquement possible.

Les fabricants de test immunochromatographiques doivent être en mesure de fournir les valeurs des seuils de détection (sensibilité) pour chaque test/substance recherchée (active ou métabolite), ainsi que de nommer les substances identifiées par réactions croisées (spécificité), et les mentionner dans la notice.

En pratique, les résultats des tests de dépistage immunochromatographiques ont une valeur indicative, non probante, qu'il convient de confirmer, devant un doute, par une technique plus performante de laboratoire (telles que les techniques de chromatographie couplées à un spectromètre de masse).

Pour signaler un cas de détection positive au THC en contexte de consommation de produits à base de CBD, n'hésitez pas à contacter le Centre d'Addictovigilance de votre territoire (<https://addictovigilance.fr/centres/>).



Comment la population générale en France perçoit le risque de troubles de l'usage des opioïdes secondaire à la prise d'antalgiques?

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

La crise des opioïdes observée en Amérique du Nord, liée à l'utilisation massive et non encadrée des médicaments antalgiques, conduit à s'interroger sur les connaissances des risques de troubles de l'usage et d'addiction aux opioïdes au niveau de la population française. Une étude menée par le DUMG de Toulouse et le Réseau sentinelles par l'intermédiaire de son antenne Occitanie au CIC de Toulouse permet de mieux connaître cette situation (*Eur J Pain. 2022;26:729*). La cohorte en ligne GrippeNet, constituée d'environ 10 000 personnes, a été interrogée en mai 2020. Parmi les 5 046 personnes ayant répondu (52% de femmes, âge moyen 56 ans (écart type 14), 65% pensaient que l'utilisation de médicaments analgésiques pouvait vraisemblablement ou très vraisemblablement conduire à un trouble de l'usage d'opioïdes, et ceci était associé à un âge

supérieur à 50 ans et au fait d'en avoir entendu parler dans les médias. Cette perception du risque était significativement moins importante en cas d'utilisation antérieure d'opioïdes et chez les personnes avec un niveau d'éducation élevé. Parmi le tiers de répondants ayant consommé des opioïdes au cours des deux dernières années, la quasi-totalité (93%) ne se considéraient pas du tout ou très peu concernés personnellement par ce risque. Ces résultats soulignent la nécessité de renforcer l'éducation sur le bon usage des médicaments, et en particulier des analgésiques opioïdes, et de continuer à être vigilants pour faire remonter les cas de mésusage, d'abus et de dépendance (<https://addictovigilance.fr/>).

Médicaments & Reproduction



Du traitement maternel aux images fœtales

Docteur Marie-Andrée Thompson Bos – Montpellier

Le 11^{ème} congrès de Médecine Fœtale qui s'est tenu en Novembre 2021 à Montpellier sur la thématique « Les malformations Congénitales, Diagnostic Anténatal et Devenir » a été l'occasion de faire un point sur les principaux médicaments responsables d'anomalies morphologiques identifiables (ou non) en diagnostic anténatal, ainsi que sur ceux pouvant entraîner des atteintes fonctionnelles lors d'exposition après l'organogénèse.

Ainsi les anti-vitamine K, warfarine ou fluindione, tératogènes connus, peuvent être responsable, d'anomalies caractéristiques concernant la face (hypoplasie nasale notamment), le squelette (hypoplasie des phalanges, polydactylie/adactylie, ponctuations épiphysaires), plus rarement le système nerveux central (hydrocéphalie en particulier).



22 SA : adactylie de la main droite (warfarine jusqu'à 11SA)

Parmi les antiépileptiques, le topiramate présente une tératogénicité parfois méconnue impliquant une surveillance de la face (fentes labio-palatines), du système uro-génital (hypospadias) et de la croissance fœtale.

Quelles sont les connaissances des femmes épileptiques sur les interactions entre leur(s) médicament(s) antiépileptique(s) et la contraception hormonale ?

Anna Gosset et Justine Bénévent - Toulouse

Planifier une grossesse est très important pour les femmes atteintes d'épilepsie du fait des potentiels effets tératogènes et neuro-développementaux de nombreux médicaments antiépileptiques. Pourtant, il peut être difficile de trouver une contraception adaptée en raison de l'existence d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques entre les médicaments antiépileptiques et la contraception hormonale.

Ont été rappelés aussi les risques liés à l'exposition au misoprostol (contexte d'IVG médicamenteuse n'ayant pas abouti), avec un sur-risque malformatif au niveau des membres (arthrogryposes, anomalies réductionnelles) et du système nerveux central (holoprosencéphalie, hydrocéphalie, et aussi syndrome de Möebius, atteinte des nerfs crâniens VI et VII, non accessible au diagnostic anténatal).

Après le 1^{er} trimestre, étaient soulignés aussi les retards de croissance et les anomalies doppler (reverse flow) pouvant être observés lors d'expositions à certains bêta-bloquants, ainsi que les effets de certains anti-hypertenseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine II : atteinte du rein fœtal (hypoperfusion, oligoamnios, reins gros et hyperéchogènes, souvent sans différenciation cortico-médullaire).



31 SA : reins non différenciés (valsartan jusqu'à 22 SA)

Lors d'une exposition médicamenteuse durant la grossesse, interroger votre centre de pharmacovigilance permettra de préciser les risques spécifiques, selon le terme d'exposition et dans un contexte spécifique à chaque patiente et d'orienter le diagnostic anténatal et le suivi de la grossesse.

hormonale. Plus d'un tiers des patientes sous médicaments antiépileptiques inducteur enzymatique (oxcarbazépine par exemple) ne savait pas que ce dernier pouvait réduire l'efficacité de la contraception. Enfin, plus de deux tiers des patientes sous médicaments antiépileptiques non inducteur (lévétiracetam par exemple) pensaient à tort qu'il pouvait diminuer l'efficacité de la contraception. L'enquête a également indiqué que 15 à 30% des 20 neurologues ayant accepté de participer avaient des difficultés à identifier les

médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques pouvant diminuer l'efficacité de la contraception hormonale.

Cette étude met en évidence la nécessité d'informer et de former à la fois des femmes épileptiques et les neurologues sur les interactions potentielles entre les médicaments antiépileptiques et la contraception hormonale afin d'assurer une prise en charge optimale des patientes.

Ibuprofène et grossesse : 1 personne sur 2 ne connaît pas les risques de ce médicament sur le fœtus !

Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, en vente libre, indiqué dans le traitement de la fièvre et des douleurs légères à modérées.

Une enquête* réalisée par l'OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques) et l'institut Analgesia, publiée début 2022, montre que les connaissances sur les risques de ce médicament, pourtant largement utilisé, restent toujours insuffisantes en population générale. Un questionnaire a été soumis à 3 000 personnes de plus de 18 ans afin d'évaluer leurs pratiques d'utilisation de l'ibuprofène et leurs connaissances sur les risques de ce médicament. Près de 20% prennent de l'ibuprofène plus d'une fois par mois et 28% utilisent l'ibuprofène de leur armoire à pharmacie sans ordonnance.

Si nous nous intéressons plus particulièrement aux risques chez les femmes enceintes, la moitié des personnes interrogées ne connaissaient pas les risques de l'ibuprofène

pour le fœtus. L'ibuprofène, comme tous les AINS, est un médicament qui peut induire une fermeture prématurée du canal artériel et une *mort in utero* lors d'utilisation après le 5^{ème} mois de grossesse. Une seule prise peut suffire à provoquer cet effet.

Près de 15% des femmes en âge de procréer ont déclaré qu'elles pourraient prendre de l'ibuprofène en première intention en cas de douleur pendant la grossesse et, 1 sur 10 femmes enceintes ou l'ayant été, qu'elles ont pris de l'ibuprofène en automédication au cours de leur grossesse.

Cette étude souligne le manque de connaissance et de sensibilisation du grand public sur les risques parfois graves d'un médicament qui est à disposition, sans ordonnance.

* <http://www.ofma.fr/sondage-ibuprofene-douleur-grossesse-femme/>

Pharmacologie Sociale

Levure de riz rouge : attention !

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

La levure de riz rouge est promue comme complément alimentaire hypocholestérolémiant. Effectivement, le riz rouge contient de la monacoline K, dont l'apport journalier est proche des doses thérapeutiques de la lovastatine (statine qui n'est plus commercialisée en France). À ce titre, deux dangers sont à rappeler (en dehors, évidemment, du risque d'inefficacité sur les taux sanguins de cholestérol) :

Le premier risque a trait les effets indésirables puisse que des rhabdomyolyses, des hépatites ou des effets indésirables cutanés « graves » ont déjà été rapportés avec les prises de riz rouge.

Le second concerne la présence d'un contaminant néphrotoxique et peut-être génotoxique et cancérigène, la citrinine.

Il convient donc de rappeler de ne pas utiliser cette levure dans un but d'abaisser le cholestérol à nos patients qui croient souvent bien faire (*Rev Prescrire* 2021, 41, 455).



Brèves de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

A retrouver aussi sur www.ansm.sante.fr

1-Donépézil (Aricept® et génériques) et troubles de la conduction cardiaque, incluant l'allongement de l'intervalle QTc et torsades de pointes.

Des notifications d'effets indésirables médicamenteux d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes ont été rapportés avec le donépézil, un anticholinestérasique indiqué dans la maladie d'Alzheimer. Les RCP sont en cours de mise à jour avec ajout d'un avertissement concernant les effets du donépézil sur l'allongement du QT, des précautions chez certains patients à risque et mise en place d'une surveillance adaptée :

1)chez les patients ayant des antécédents familiaux ou présentant un allongement de l'intervalle QTc ;

2)chez les patients traités par des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc,

3)chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante pertinente (par exemple, insuffisance cardiaque non compensée, infarctus récent du myocarde, bradyarythmies) ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie).

Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance par ECG.

2-Anagrélide (Xagrid® et génériques) et risque de thrombose incluant un infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal.

L'arrêt brutal doit être évité en raison du risque d'augmentation soudain du nombre de plaquettes et de complications thrombotiques potentiellement fatales, telles que l'infarctus cérébral. En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment. Indiquer aux patients comment identifier les premiers signes et symptômes évocateurs de complications thrombotiques, telles que l'infarctus cérébral et les alerter sur la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes.

3-Atteintes hépatiques, y compris graves, ont été rapportés chez des patients traités par cladibrine Mavenclad®.

Avant d'initier un traitement par cladibrine, un analogue purique indiqué dans les leucémies à tricholeucocytes et dans la sclérose en plaque, une recherche détaillée des antécédents du patient sur des troubles hépatiques sous-jacents et des épisodes d'atteintes hépatiques avec d'autres médicaments doit être effectuée. Des tests de la fonction hépatique (incluant les transaminases, la phosphatase alcaline et la bilirubine totale) doivent être réalisés avant d'initier le traitement en année 1 et en année 2. Pendant le traitement, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés et répétés si nécessaire. Si un patient présente des atteintes hépatiques, le médicament doit être temporairement ou définitivement arrêté selon les cas.

4-Tegeline® 50 mg/ml, Ig humaine normale (IV) et risque d'insuffisance rénale.

Des cas d'IRA ont été rapportés chez des patients présentant pour la plupart des facteurs de risque préexistants identifiés et ayant reçu des Ig humaines polyvalentes intraveineuses. Dans ces cas, l'IRA est secondaire à une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë par néphrose osmotique et le plus souvent associée à l'administration d'IgIV dont le stabilisant est le saccharose. Ce risque, connu, est rappelé ici.

5-Méthotrexate haute dose (doses \geq 500 mg/m²) et risque d'IRA.

Ce médicament est indiqué dans les hémopathies malignes et les ostéosarcomes. Ce risque est accentué en cas de surdosage, par retard d'élimination. Une enquête de pharmacovigilance réalisée en 2018 à la demande de l'ANSM a mis en évidence une hétérogénéité des modalités pratiques de prévention et de prise en charge de la néphrotoxicité en France, en l'absence de recommandations standardisées. L'ANSM rappelle les principes généraux de prévention et de prise en charge à appliquer.

6-Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone.

Il est impératif d'alerter les patients sur la grande précaution à avoir lors de l'utilisation de méthadone, en particulier pour éviter le risque de prise accidentelle par des enfants pour lesquels une intoxication peut être mortelle. Depuis mai 2021, deux nouveaux cas de décès chez des enfants ont été notifiés à la suite d'une ingestion accidentelle de méthadone prescrite à leurs parents. Chez l'enfant, l'ingestion accidentelle de méthadone peut entraîner son décès. Les professionnels de santé doivent à chaque consultation et à chaque dispensation : rappeler à leurs patients et leur entourage qu'il est impératif, pour la sécurité des enfants et des adolescents de toujours tenir ces médicaments hors de la vue et de la portée des enfants, en les conservant dans un endroit fermé, si possible en hauteur et à clef, de ne pas ouvrir à l'avance le flacon ou les blisters de méthadone, de ne pas prendre ces médicaments devant eux, de contacter immédiatement un service d'urgence en cas d'ingestion ou de suspicion d'ingestion. La naloxone nasale, qui dispose d'une AMM chez les plus de 14 ans, peut être administrée.

7-Bilan du suivi de pharmacovigilance des vaccins Covid-19

par le réseau des Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) sur <https://ansm.sante.fr/>

Pensez à déclarer ces effets indésirables et d'autres à votre CRPV.

Pour toute question sur les médicaments, leurs bénéfices, leurs risques et leurs prescriptions, interrogez votre CRPV (coordonnées en page 2 de BIP OCCITANIE)

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas - Toulouse

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) :

- **Blinatumomab Blincyto®** 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - ⇒ « En monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation »
- **Cabozantinib Cabometyx® / nivolumab Opdivo®** dans l'extension d'indication :
 - ⇒ « Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé »
- **Dapagliflozine Forxiga®** 10 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :
 - ⇒ « Traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique :
 - en ajout du traitement standard,
 - avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
 - recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée ».
- **Lenvatinib Kispplx®** 4 mg et 10 mg, gélules dans l'extension d'indication :
 - ⇒ « traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne ».
- **Odevixibat Bylvay®** 200, 400, 600, 1200 microgrammes, gélules dans :
 - ⇒ « Traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois et plus ».

- **Pegcetacoplan Aspaveli®** 1080 mg, solution pour perfusion sous-cutanée dans l'indication :
 - ⇒ « Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois ».
- **Pembrolizumab Keytruda®** 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - ⇒ « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 ».
 - ⇒ « indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement. »
- **Satralizumab Enspryng®** 120 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication :
 - ⇒ « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyélie optique (TSNMO) chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG). »
- **Vosoritide Voxzogo®** 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, en solution pour injection dans l'indication :
 - ⇒ « traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié. »

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

- **Atezolizumab (Tecentriq®)** 1200 mg et 840 mg, dans l'extension d'indication :
 - ⇒ « en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les

cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK- positif) ».

- **Bélimumab Benlysta®** 120 mg et 400 mg, en poudre pour solution à diluer pour perfusion, 200 mg, en solution injectable en stylo prérempli dans l'extension indication :

⇒ « en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active » :

- **Daratumumab Darzalex®** dans son extension d'indication :

⇒ « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement ».

- **Nivolumab Opdivo® / ipilimumab Yervoy®** dans l'extension d'indication :

⇒ « En première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable »

- **Osimertinib Tagrisso®** pelliculé dans l'extension d'indication :

⇒ « Traitement en monothérapie adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) ».

- **Pitolisant Ozawade®** 4,5 mg – 18 mg, comprimé pelliculé dans l'indication :

⇒ « améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées- Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement. ».

- **Sélumétinib Koselugo®** 10 mg - 25 mg, gélule dans l'indication :

⇒ « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) inopérables

liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus. »

- **Upadacitinib Rinvoq®** 15 mg et 30 mg, comprimé à libération prolongée, indiqué dans :

⇒ « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique ».

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

- **acétonide de fluocinolone iluvien®** 190 µg dans l'extension d'indication :

⇒ « Prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'oeil »

- **Cénobamate Ontozry®** aux dosages de 12,5 mg + 25 mg (kit d'initiation), 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg en comprimés indiquée :

⇒ « chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

- **Cémipimab Libtayo®** 350 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :

⇒ « en monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans aberrations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie définitive, ou un CBNPC métastatique ».

- **Chlorhydrate d'azélastine chlorhydrate d'azelastine mylan medical** 1,5 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale indiqué dans :

⇒ « traitement symptomatique des rhinites d'origine allergique pour adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus »

- **Naldemedine Rizmoic®** 200 microgrammes, comprimés pelliculés dans l'indication :

⇒ « Traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif ».

- **Icosapent ethyl Vazkepa®** 998 mg, capsule molle indiqué :

⇒ « pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statine présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé (≥ 150 mg/dl), et

* Une maladie cardiovasculaire établie, ou

* Un diabète, et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire ».

• **Idécabtagène vicleucel Abecma®** indiqué dans :

⇒ « Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement »

• **Pemigatinib Pemazyre®** 4, 5 mg - 9 mg - 13 mg, comprimés dans l'indication :

⇒ « Traitement en monothérapie, des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui sont en rechute ou réfractaires après au moins une ligne de traitement systémique ».

• **Setmelanotide Imcivree®** indiqué dans :

⇒ « Traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associé à un déficit bi-allélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris PCSK1 et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgées de 6 ans et

plus. Les patients doivent avoir été diagnostiqués par des tests génétiques confirmant un variant de perte de fonction bi-allélique pour les gènes POMC, PCSK1 ou LEPR ».

• **Tralokinumab Adtralza®** solution injectable en seringue préremplie, indiqué dans :

⇒ « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

• **Vaccin contre la dengue quadrivalent (vivant, atténué ; Dengvaxia®** indiquée dans :

⇒ « Prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie ».

• **Vériciguat Verquvo®** 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés dans l'indication :

⇒ « traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV ».

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 en particulier.

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 obligatoirement être notifiés à votre CRPV.

CONFLITS D'INTERETS

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

ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

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 10.00€ (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, 31 000 Toulouse.

Rédacteur en chef : Jean-Louis Montastruc
Composition et mise en page : Nathalie Troislouche
Courriel : nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr

Consultation de Pharmacovigilance au CHU de Toulouse

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

Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

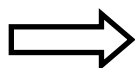
Si vous souhaitez être tenu au courant des nouvelles sur la pharmacologie et les médicaments (anciens, nouveaux, efficacité, pharmacovigilance, addictovigilance, pharmacoépidémiologie, pharmacologie sociale), rejoignez nous sur Twitter :



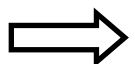
⇒ **Pour Toulouse**

- Professeur Jean-Louis Montastruc : @Montastrucjl
- Professeur Agnès Sommet : @AgnesSommet
- Docteur François Montastruc : @montastrucf

Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux



[Portail de signalement des événements sanitaires indésirables](#)



<https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Accueil S'informer sur les événements sanitaires indésirables

Signaler un événement indésirable, c'est 10 minutes utiles à tous



Vous êtes un particulier

Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (maire, directeur d'école), une association d'usagers ...



Vous êtes un professionnel de santé

Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Ehpad), ...



Vous êtes un autre professionnel

Vous êtes une entreprise ou un organisme exploitant fabricant, distributeur, importateur, mandataire, ...

Si vous avez des difficultés à identifier votre profil, cliquez sur **Vous êtes un particulier**