



INFOS IMPORTANTES - ALERTES

Page 3

L'ORDONNANCE DU MOIS

- A vous de jouer!

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- Nirsévimab : non ce n'est pas un vaccin contre la bronchiolite !

PHARMACOVIGILANCE

- Anti-CGRP et risque d'acrosyndrome
- Acide valproïque et thrombopénies : mise au point

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

- IPP : risque d'infections graves chez les enfants
- Risque de cancer cutané associé à l'hydrochlorothiazide

MEDICAMENT ET PEDIATRIE

- Prescription de médicaments du système respiratoire chez les enfants

PHARMACOLOGIE SOCIALE

- Prescriptions et médias : exemple du minoxidil
- A quand les Haribo/médicaments ?
- Impact environnemental de l'anesthésie générale

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

- Suivi thérapeutique des antidépresseurs en routine ? (Partie 2)

EDITORIAL

Page 4

La rentrée scolaire 2023 est marquée par le lancement de la campagne de vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV) destinée aux collégiens, garçons et filles, âgés de 11 à 14 ans. Les réticences exprimées lors de la campagne de vaccination contre le COVID-19 ne manqueront pas de se reporter sur celle-ci et les professionnels de santé vont être certainement sollicités pour informer sur ce vaccin et expliquer le rationnel sanitaire et épidémiologique de cette campagne de vaccination, d'autant que l'accord écrit des deux parents sera nécessaire pour toute vaccination.

Page 7

Ce vaccin est très efficace et représente une réelle opportunité d'éradiquer l'HPV, responsable de 2,5% des cancers en Europe : tous les cancers du col de l'utérus et des cancers de l'anus, du vagin, du pénis, de la vulve et de l'oropharynx. On estime à 6300 le nombre annuel de cancers liés aux virus HPV et à 1000 le nombre de décès attribués au cancer du col de l'utérus. Il est tout aussi important de vacciner les garçons afin non seulement de réduire la circulation virale, mais également de les protéger, ces cancers concernant les hommes dans un quart des cas !

Page 8

Avec plusieurs années de recul d'utilisation et 300 millions de doses déjà administrées dans le monde, le profil de sécurité de ces vaccins est aujourd'hui bien établi et rassurant. Des effets indésirables sont fréquents (céphalées, réactions au site d'injection, vertige, troubles gastro-intestinaux, fièvre) mais sont non graves et passagers. Comme avec tout vaccin, des réactions anaphylactiques peuvent rarement survenir, cela justifie la surveillance médicale de 15 minutes après la vaccination. Il convient d'être vigilant concernant les fausses informations qui circulent sur ce vaccin (composition inconnue, présence d'ADN viral, toxicité de l'adjuvant à base d'aluminium, inefficacité, inutilité chez les garçons, ...). En cas de doute ou de question, n'hésitez pas à vous référer au [site de la SFPT](#) ou contactez votre CRPV pour vous aider à informer et rassurer vos patients et leurs parents.

Page 9

Bonne rentrée à tous !

Page 10

Page 12

Jean-Luc Faillie (Montpellier)



VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

Les pharmacologues médicaux sont des spécialistes du médicament, médecins et pharmaciens, qui ont pour missions l'évaluation et le suivi de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, les vigilances associées aux médicaments et aux drogues, l'information sur le bon usage du médicament et l'enseignement de la pharmacologie médicale auprès des étudiants en santé et des professionnels de santé. Les services de pharmacologie médicale et toxicologie des CHU de Montpellier et de Toulouse regroupent plusieurs structures médicales : centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, centres d'addictovigilance, laboratoires de toxicologie et de suivi thérapeutique pharmacologique, unités de pharmacologie clinique et pharmaco-épidémiologie et unité de prévention du dopage.

NOUS CONTACTER

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Pr Agnès Sommet

CHU de Toulouse,
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse, France
Site Internet : www.bip31.fr

Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

Pr Jean-Luc Faillie

CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie,
371, Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier, 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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'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
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/>

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

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

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

Site : www.efemeris.fr
E-mail : medrepro@chu-toulouse.fr

Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

Site : <https://www.chu-toulouse.fr/-pharmacocinetique-et-toxicologie->

2

BIP31.fr devenu BIP Occitanie fait partie de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le médicament. Les membres de l'ISDB publient des informations comparatives indépendantes sur le médicament reposant sur des données probantes afin d'aider les professionnels de santé à améliorer leurs pratiques de prescription tout en servant au mieux les intérêts des patients.



ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr (Occitanie Ouest) ou pharmacovigilance@chu-montpellier.fr (Occitanie Est) en indiquant votre spécialité.

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTERETS

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



BIP Occitanie 2023 - n°3



INFORMATIONS IMPORTANTES ET ALERTES CONCERNANT LE BON USAGE ET LA SECURITE DES MEDICAMENTS

ANSM

- Clomid (clomifène) 50 mg, comprimé : risque de troubles visuels graves (cécité) (27/06/2023) : [lien](#)
- Lamotrigine : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement (03/07/2023) : [lien](#)
- Traitement de l'acné sévère : mieux faire connaître les risques associés à l'isotrétinoïne orale (06/07/2023) : [lien](#)
- Colprone, Depo Provera et Surgestone : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome (21/07/2023) : [lien](#)
- L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020 (26/07/2023) : [lien](#)
- Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : rappel des restrictions d'utilisation (02/08/2023) : [lien](#)
- Kétamine : une utilisation prolongée entraîne des atteintes graves hépatiques et uronéphrologiques (30/08/2023) : [lien](#)
- Topiramate (Epitomax et génériques) et troubles neurodéveloppementaux : mise en place de mesures en Europe pour limiter l'utilisation pendant la grossesse (11/09/2023) : [lien](#)
- L'ANSM classe plusieurs vaccins sur la liste I des substances vénéneuses (13/09/2023) : [lien](#)
- Médicaments à base de miansérine : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés (14/09/2023) : [lien](#)

3

EMA

- Le PRAC étudie d'éventuels liens entre les agonistes des récepteurs du GLP-1 et le risque de pensées suicidaires et d'automutilation (11/07/2023) : [lien](#)
- Le PRAC recommande de nouvelles mesures pour éviter l'exposition au topiramate pendant la grossesse (01/09/2023) : [lien](#)

SFPT

- Corticoïdes et pneumopathies communautaires (03/07/2023) : [lien](#)
- FAQ sur la vaccination HPV (papillomavirus humains) (19/07/2023) : [lien](#)
- Traitement de désensibilisation aux arachides (14/09/2023) : [lien](#)
- Traitement préventif des bronchiolites des nourrissons (19/09/2023) : [lien](#)
- Utilisation prolongée de médicaments protecteurs gastriques (les IPP) et augmentation potentielle du risque de développer une démence (11/09/2023) : [lien](#)



À VOUS DE JOUER !

François Montastruc (Toulouse)

Une femme de 70 ans est admise à l'hôpital après être tombée chez elle. Elle n'est pas en mesure de fournir des informations sur la chute. Son entourage vous indique que son état s'est beaucoup détérioré ces dernières semaines et qu'elle tenait des propos incohérents. À l'examen, vous ne trouvez pas de déficit neurologique mais une désorientation temporo-spatiale avec confusion et propos inadaptés. Ses antécédents médicaux comprennent un reflux gastro-œsophagien, une dépression, une hypertension, une hypercholestérolémie et une insuffisance cardiaque. Elle vit seule, et était apparemment indépendante pour toutes les activités de la vie quotidienne. Elle ne boit pas d'alcool, ne consomme pas de drogues récréatives et n'a jamais fumé. Le bilan d'imagerie cérébrale (IRM) est sans aucune anomalie.

Son bilan biologique montre :

Hb = 12,3g/dl, Plaquettes = 334 000/mm³, Leucocytes = 6200/mm³, Na⁺ = 123 mmol/L, K⁺ = 3,8 mmol/L, Créatininémie 59 μ mol/L, CRP < 1mg/L

Son ordonnance est la suivante :

- Amlodipine 5 mg/j.
- Atorvastatine 40 mg/j.
- Dapagliflozine 10 mg/j.
- Carbamazépine 400 mg/j.
- Furosémide 40mg/j
- Oméprazole 40mg/j
- Paracétamol 1g/j.
- Sertraline 40mg/j.
- Alprazolam 0,50mg/j



4

Vous suspectez une origine médicamenteuse à ce tableau clinique.

Quels sont les médicaments suspects ?

Justifier



À VOUS DE JOUER ! (suite)

François Montastruc (Toulouse)

Réponse :

On suspecte ici une hyponatrémie médicamenteuse (natrémie < 135 mmol/L). La baisse de la natrémie est à l'origine de mouvements d'eau entre les milieux extracellulaires et intracellulaires. Les hyponatrémies aiguës se manifestent d'abord par des nausées, des vomissements, céphalées, puis des somnolences, agitations et obnubilations, confusions. Dans les hyponatrémies d'installation progressive, les cellules cérébrales s'adaptent progressivement, ce qui explique que ces hyponatrémies sont longtemps peu ou pas symptomatiques, malgré une natrémie parfois inférieure à 120 mmol/L. Quand des troubles apparaissent, ils sont non spécifiques et passent parfois inaperçus tels que fatigue, nausées, troubles de l'équilibre. L'afflux d'eau dans les cellules cérébrales peut-être à l'origine d'un œdème cérébral causant des troubles neurologiques et des signes cliniques d'autant plus marqués et graves que la natrémie diminue de manière forte et rapide. De nombreuses classes de médicaments peuvent provoquer une hyponatrémie :

Les **diurétiques** sont les médicaments les plus couramment responsables (augmentation de la natriurèse). Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant la réabsorption du sodium par blocage du co-transporteur de chlorure de sodium (NaCl) dans la partie initiale le tubule contourné distal. Les diurétiques de l'anse (furosémide) agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse Henlé, où ils entrent en compétition avec les ions chlore pour se fixer sur le cotransport NaKCC2. Le blocage de NaKCC2 par les diurétiques de l'anse diminue la réabsorption de sodium (augmentent donc la natriurèse), de potassium et de chlore dans la branche ascendante.

Parmi les médicaments natriurétiques, il faut maintenant considérer la **classe des gliflozines** (dapagliflozine, empagliflozine). Les gliflozines inhibent le cotransport sodium-glucose 2 (SGLT2) responsable de la réabsorption de plus de 90% du glucose filtré par le rein. L'inhibition de la réabsorption du glucose est couplée à une inhibition de la réabsorption du sodium (5% du sodium réabsorbé par le tube contourné proximal). L'effet natriurétique des gliflozines reste cependant modeste. A noter que, l'effet natriurétique semble significatif en association avec les diurétiques de l'anse après 2 semaines d'exposition.

Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (sertraline) et certains médicaments **antiépileptiques** (carbamazépine) peuvent provoquer une hyponatrémie en induisant une production excessive de l'hormone antidiurétique (ADH), ce qui entraîne ce syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). L'ADH favorise la réabsorption de l'eau dans la circulation, réduisant ainsi l'osmolalité circulante. La SIADH d'origine médicamenteuse est une cause fréquente d'hyponatrémie.

Le mécanisme par lequel les **inhibiteurs de la pompe à protons** (oméprazole) induisent une hyponatrémie n'est pas clair, mais on pense qu'il est lié à une perte excessive de sodium urinaire.

En pratique, dans cette ordonnance, la carbamazépine, la sertraline, l'oméprazole, le furosémide et la dapagliflozine sont susceptibles d'entraîner une hyponatrémie. Au niveau médicamenteux, une réévaluation des indications et de la balance bénéfices/risques de l'oméprazole et des médicaments neuropsychotropes est une priorité. Pour ces médicaments, une déprescription progressive pourra être facilement envisagée en cas d'incertitudes sur les indications et les bénéfices. Concernant le diurétique et la dapagliflozine, une réévaluation prudente et concertée est une option à prévoir. Enfin, il faut aussi absolument (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients et des futures prescriptions) déclarer à votre CRPV cet effet indésirable.



NIRSÉVIMAB : NON CE N'EST PAS UN VACCIN CONTRE LA BRONCHIOLITE !

Margaux Lafaurie, Agnès Sommet (Toulouse)

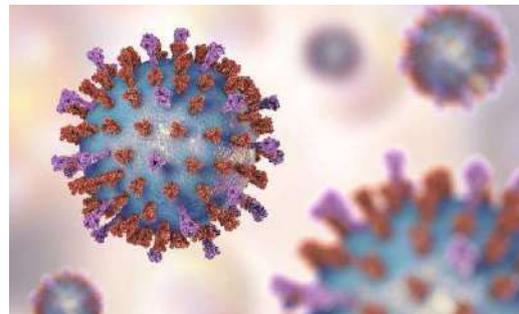
Cet automne sera marqué par la mise à disposition dès le 15/09 du nirsévimab BEYFORTUS® pour prévenir les infections graves causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez tous les nourrissons au cours de leur première année de vie. Qu'est-ce que ce médicament et qu'apporte-t-il ?

Jusqu'à-là, le seul médicament préventif de ces infections était le palivizumab SYNAGYS®, indiqué uniquement chez les nourrissons présentant des facteurs de risque (prématurité, pathologie pulmonaire ou cardiopathie). Comme le palivizumab, le nirsévimab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine F, entravant l'étape de fusion membranaire permettant l'entrée du virus dans ses cellules cibles. La plus longue demi-vie du nirsévimab permet une seule injection intramusculaire (vs des injections mensuelles pour le palivizumab). Ces médicaments ne provoquent pas la synthèse d'anticorps, ils sont directement administrés par les injections : ce ne sont donc pas des vaccins !

Le nirsévimab a été évalué principalement dans trois essais randomisés en double aveugle :

- l'essai de phase III MELODY versus placebo ayant inclus 3012 nourrissons nés après la 35e SA en bonne santé retrouvait une efficacité sur les infections sévères (1,2% versus 5,4% soit une réduction relative du risque RRR de 76,4 % [62,3 - 85,2], une réduction absolue du risque RAR de 4,2% et un nombre de sujet à traiter pour éviter une infection sévère NNT de 24) et sur les hospitalisations pour infection à VRS (0,4% versus 2,0 soit une RRR de 76,8% [49,4%-89,4%], une RAR de 1,6% et un NNT de 62) (1,2).

- l'essai de phase III Study 3 versus placebo ayant inclus 1453 nourrissons nés entre la 29e et la 35e SA en bonne santé (85% de moins de 6 mois) retrouvait une efficacité sur les infections symptomatiques sévères (2,6% versus 9,5%, RRR : 70,1% [52,3%-81,2%], RAR : 6,9%, NNT : 15) et sur les hospitalisations pour infection à VRS (0,8% versus 4,1%, RRR : 78,4% [51,9%-90,3%], RAR : 3,3%, NNT : 30) (3).



- l'essai Medley versus palivizumab chez des nourrissons avec des facteurs de risque avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité du médicament. L'efficacité était un critère de jugement secondaire rapporté sans analyse statistique (hospitalisation chez 0,3% des patients dans le groupe nirsévimab versus 0,6%). Les principaux effets indésirables étaient attendus : réaction d'hypersensibilité, réactions au site d'injection (induration, œdème et douleur), fièvre et également thrombopénie (4).

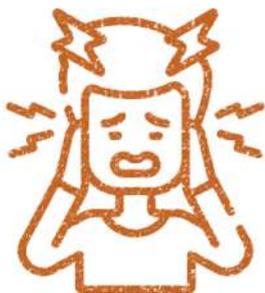
Le nirsévimab apparaît donc plus pratique que le palivizumab avec une indication large et une efficacité démontrée sur la diminution des hospitalisations par rapport au placebo. Cependant, il n'a pas été évalué sur la durée d'hospitalisation, les passages en soins intensifs ou en réanimation, ni la mortalité due au VRS. Ces données seront importantes à obtenir pour évaluer de manière globale l'efficacité et l'efficience de cette stratégie de prévention (prix non connu à l'heure actuelle). De plus, compte tenu de l'exposition inévitée d'une grande population de nourrissons, le suivi de pharmacovigilance sera indispensable, notamment pour détecter d'éventuels effets indésirables rares. Enfin, n'oublions pas qu'avant tout médicament, la prévention des infections virales repose sur des mesures d'hygiène simples !

- (1) Hammitt LL, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386:837-846.
- (2) Muller WJ, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1533-1534.
- (3) Griffin MP, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383:415-425.
- (4) Domachowski J, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386:892-894.



ANTI-CGRP ET RISQUE D'ACROSYNDROME

Pascale Palassin (Montpellier)



Les antagonistes du peptide relié au gène calcitonine (CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptide) représentent depuis fin 2018 une alternative majeure dans la prise en charge de la migraine sévère.

Actuellement quatre molécules disposent d'une AMM en France, Emgality (galcanézumab), Ajovy (frémanézumab) et Vyepti (etinezumab) qui sont des anticorps anti-CGRP et Aimovig (érenumab) qui est un inhibiteur du récepteur du CGRP. Le CGRP est un peptide vasodilatateur. Son inhibition réduit l'inflammation neurogène et la vasodilatation induites par le CGRP et qui participent à la crise migraineuse.

Nous avons été interrogés concernant l'implication potentielle du frémanézumab dans la survenue d'un acrosyndrome paroxystique (crises invalidantes d'une vingtaine de minutes aux changements de température avec des phases de colorations typiques des extrémités), 5 mois après le début du traitement. Alors que le mécanisme physiopathologique semble évident, cet effet indésirable n'est pas mentionné dans les RCP de ces médicaments. En revanche, nous retrouvons plusieurs cas décrits dans la littérature (1) et la mise en évidence d'une diminution significative du nombre de neurones immunoréactifs au CGRP au niveau cutané chez les patients atteints d'un syndrome de Raynaud (2). Une étude de pharmacovigilance, publiée en 2022, avait permis de mettre en évidence un signal concernant les syndromes de Raynaud induits par les anti-CGRP, avec un délai médian de survenue de 84 jours (3).

- (1) [Evans RW. Raynaud's Phenomenon Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Antagonists. Headache. 2019 Sep;59\(8\):1360-1364.](#)
- (2) [Bunker CB, Terenghi G, Springall DR, Polak JM, Dowd PM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. Lancet. 1990 Dec 22-29;336\(8730\):1530-3.](#)
- (3) [Gérard AO, Merino D, Van Obberghen EK, Rocher F, Destere A, Lantéri-Minet M, Drici MD. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs and Raynaud's phenomenon: a real-world potential safety signal from the WHO pharmacovigilance database. J Headache Pain. 2022 May 3;23\(1\):53.](#)



ACIDE VALPROÏQUE ET THROMBOPÉNIES : MISE AU POINT

Marie Parent (étudiante), François Montastruc (Toulouse)

L'acide valproïque est un médicament inhibiteur de canaux sodiques voltage dépendant. Il a été synthétisé pour la première fois en 1882 comme analogue de l'acide valérique, présent naturellement dans la valériane. En 1962, le Dr Pierre Eymard a découvert par hasard (serendipité) les propriétés anticonvulsivantes de l'acide valproïque suite à son utilisation comme véhicule (solvant) pour d'autres composés (comme le bismuth).

Les thrombopénies induites par l'acide valproïque peuvent survenir chez 5 à 18% des patients exposés et sont plus fréquentes chez les femmes et les sujets âgés. Les autres facteurs de risque seraient une numération plaquettaire de base plus faible et la dose d'acide valproïque qui influence la numération plaquettaire finale de manière proportionnelle. Le mécanisme exact est mal connu. Une première hypothèse évoque une toxicité directe de l'acide valproïque sur la moelle osseuse hématopoïétique. La seconde hypothèse est liée à la structure moléculaire de l'acide valproïque. En effet, il présente des similarités structurales avec les acides gras composant la membrane cellulaire. On suppose donc que l'acide valproïque peut s'inclure dans la membrane cellulaire, par similarité structurale et chimique, et induire une réaction auto-immune provoquant la destruction des plaquettes;

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont représentées par un temps de saignement prolongé ou des saignements pétéchiaux. Lors de thrombopénie asymptomatique, si le taux de plaquettes et si le contrôle de la maladie le permettent, il est recommandé de réduire la posologie d'acide valproïque. Cette réduction permet dans la majorité des cas une régression de la thrombopénie. Comme il se doit, il faut bien-sûr **déclarer cet effet indésirable à votre CRPV** qui pourra vous accompagner dans la gestion de l'effet indésirable.



IPP : RISQUE D'INFECTIONS GRAVES CHEZ LES ENFANTS

Jean-Luc Faillie (Montpellier)

La prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est trop souvent banalisée et notamment chez les enfants. En effet, 10% des enfants de moins d' un an y sont exposés (généralement pour des tableaux de reflux gastro-œsophagien), proportion qui augmente ces dernières années. Par altération du microbiote ou action directe sur le système immunitaire, le risque infectieux des IPP est bien réel.

Une récente étude du Système National des Données de Santé (SNDS) Français a suivi plus de 1,2 millions d'enfants, nés entre 2010 et 2018, ayant reçu un traitement pour le RGO : IPP (606 645 enfants), antihistaminique H2 ou antiacides/alginates. L'incidence des infections graves dans cette population était de 3 pour 100 personnes-années.

L'exposition aux IPP a été associée à un risque accru d'infections graves bactériennes et virales (HR ajusté sur les principaux facteurs de risque d'infection : 1,34 [IC95% : 1,32-1,36]), notamment digestives (HR 1,52 [1,48-1,55]), mais aussi ORL, pulmonaires, urologiques ou neurologiques. Ce risque était observé y compris en l'absence d'antécédent de prématurité grave ou de maladie chronique. Ces résultats confortent ceux d'autres études qui témoignent d'une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile observée lors d'un traitement par IPP .

Les IPP sont souvent prescrits hors AMM dans ce contexte. La HAS rappelle que la prescription d'un IPP doit être réservée aux nourrissons âgés de plus de 1 mois ayant un RGO persistant et gênant.

Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatr. 2023 Aug 14:e232900

RISQUE DE CANCER CUTANÉ ASSOCIÉ À L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Romain Barus, Haleh Bagheri (Toulouse)

Le risque de cancer de la peau non mélanome (CPNM) est bien décrit dans la monographie de l'hydrochlorothiazide (HCTZ). Ce risque est lié aux propriétés photosensibilisantes de l'HCTZ. La monographie mentionne qu'il s'agit d'une association cumulative dose-dépendante.

Une étude de cohorte canadienne s'est intéressée à évaluer le risque de CPNM en fonction des variations de l'exposition à l'HCTZ dans le temps, selon deux modes d'analyse : analyse paramétrique (modèle de Cox) et analyse d'exposition cumulative pondérée (modèle WCE « Weighted Cumulative Exposure ») [1].

Parmi les 3 844 nouveaux utilisateurs d'HCTZ âgés de plus de 65 ans, 273 ont développé un CPNM au cours des 8 années de suivi. Les auteurs n'ont pas montré d'association significative entre le risque de CPNM et la durée d'exposition ou la dose d'HCTZ selon l'analyse sur le modèle de Cox. En revanche, ils ont trouvé une augmentation du risque chez les patients ayant arrêté l'HCTZ 2,5 à 4 ans avant la survenue du CPNM, confirmée sur le modèle de l'exposition cumulative pondérée. En dehors de cet intervalle de temps, l'association entre l'HCTZ et la survenue de CPNM n'était pas significative, c'est-à-dire pour les patients ayant arrêté l'HCTZ moins de 2,5 ans ou plus de 4 ans.

Au total, le risque de CPNM associé à l'HCTZ pourrait donc persister entre 2,5 et 4 ans après son arrêt. L'évaluation du rapport bénéfice-risque de l'HCTZ doit donc tenir compte de la durée de l'exposition, de la dose mais également de l'ancienneté de l'exposition.

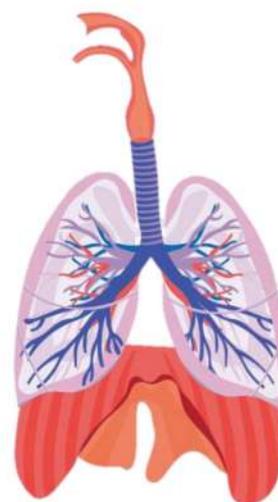
[1] C. Danieli, C. S. Moura, L. Pilote, S. Bernatsky, et M. Abrahamowicz, « Importance of accounting for timing of time-varying exposures in association studies: Hydrochlorothiazide and non-melanoma skin cancer », Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2023, doi: 10.1002/pds.5674.



TROP DE PRESCRIPTION DE MÉDICAMENTS DU SYSTÈME RESPIRATOIRE CHEZ LES ENFANTS ?

Justine Bénévent (Toulouse)

Une étude française a mis en évidence que la deuxième classe de médicaments la plus prescrite en pédiatrie était celle du système respiratoire. Nous avons conduit une étude au sein de la cohorte POMME, qui inclue les enfants nés en Haute-Garonne en 2010, et pour lesquels nous disposons des données de prescriptions et remboursements de médicaments, depuis leur naissance jusqu'à leurs 10 ans. Parmi les 5 956 enfants suivis, près de trois quarts ont reçu au moins une prescription de médicament du système respiratoire entre 0 et 10 ans. Les médicaments les plus prescrits étaient les corticostéroïdes inhalés, seuls ou en association (95% des enfants exposés), suivis par les bêta-2-mimétiques à courte durée d'action (64%), puis par les bêta-2-mimétiques à longue durée d'action (30%) et enfin par les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (14%). Les corticostéroïdes inhalés et les bêta-2-mimétiques à courte durée d'action étaient prescrits à partir de 6 mois, alors que les bêta-2-mimétiques à longue durée d'action étaient prescrits à partir de 4 ans. On retrouvait une saisonnalité des prescriptions, avec un pic hivernal. Bien que les médicaments de la classe étudiée (ATC R03) soient, chez les enfants, indiqués seulement dans la prise en charge de l'asthme, ces résultats indiquent qu'une part non négligeable des prescriptions était motivée par la prise en charge d'infections respiratoires hivernales. Pourtant, les bronchodilatateurs et les corticoïdes ne sont pas recommandés dans cette indication, puisque leur absence d'efficacité a été démontrée : une « sur-utilisation » à étudier de plus près...



UNE LARGE COUVERTURE MÉDIATIQUE PEUT SUFFIRE À INFLUENCER LES PRATIQUES DE PRESCRIPTION MALGRÉ L'ABSENCE DE NOUVELLES DONNÉES PROBANTES

Virginie Brès (Montpellier)

Une récente étude a examiné l'influence d'un article du *New York Times* (18 août 2022) sur les pratiques de prescription. Cet article décrivait une petite étude observationnelle sur le minoxidil oral (hors AMM) comme traitement efficace de l'alopecie féminine (habituellement traitée par minoxidil topique). Les chercheurs ont mené une étude transversale, dans laquelle les adultes qui se sont vu prescrire du minoxidil oral, ont été identifiés à partir des dossiers médicaux électroniques de la base de données Truveta. Les taux hebdomadaires de primo-prescription ont été analysés par une analyse de séries chronologiques interrompue. Parmi les 6541 patients inclus entre janvier 2022 et décembre 2022, 2846 avaient reçu une ordonnance au cours des 7 mois précédant la publication et 3695 au cours des 5 mois suivants. Le taux hebdomadaire de primo-prescription de minoxidil pour 10 000 consultations était significativement plus élevé 8 semaines après la publication de l'article que 8 semaines avant : 0,9 prescription contre 0,5 prescription ; $p < 0,001$. Cette augmentation était transitoire et les auteurs n'ont pas observé d'augmentation similaire avec le finastéride. Ils concluent sur l'impact immédiat mais peu durable de l'article de presse sur les prescriptions en relevant que l'article ne faisait pourtant pas état de nouvelles données randomisées à grande échelle.

[Goodwin Cartwright BM, Wang M, Rodriguez P, et al. Changes in Minoxidil Prescribing After Media Attention About Oral Use for Hair Loss. JAMA Netw Open. 2023;6\(5\):e231247.](#)



A QUAND LES HARIBO-MÉDICAMENTS ?

Haleh Bagheri (Toulouse)

Les fabricants des produits frontières médicaments en vente libre et essentiellement les compléments alimentaires (CA), débordent d'imagination pour « innover » et pour promouvoir la vente de leurs spécialités (1). La forme galénique sous forme de gommes (gummies) de certains principes actifs qui avaient un statut médicament et qui ont désormais le statut de CA, est une de ces innovations. Selon un laboratoire fabricant : « C'est la grande tendance du moment. [Les gummies] ont envahi les rayons des pharmacies, parapharmacies et même des grandes enseignes de distribution. Elles proposent différentes saveurs, différentes formes et ont de nombreuses propriétés Bien-être et Beauté.

- (1) [H Bagheri, JP Giroud. Automédication et mésusage. Bull Acad Natl Med. 2023, 207:178-185.](#)
- (2) <https://fr.fortepharma.com/blogs/conseils-vie-quotidienne/gummies-tendance>
- (3) <https://www.femina.fr/article/gummies-ces-nouveaux-compléments-alimentaires-sont-ils-sans-danger>

Selon leur composition, elles aident à faciliter le sommeil, à retrouver de l'énergie, à perdre des kilos superflus ou ..., avec une notion de plaisir en plus. Exit la notion « médicamenteuse » des compléments alimentaires classiques sous forme de comprimés ou gélules à avaler avec de l'eau. C'est un nouveau geste d'utilisation facile, grâce à une prise sans eau. La galénique gummies, c'est bon et c'est pratique ! » (2). Elles séduisent un nombre croissant de sujets avec une progression fulgurante de leur vente, +131% en 2021 dans les pharmacies selon le Syndicat National des compléments alimentaires (Synadiet) (3). Certains laboratoires se sont spécialisés pour commercialiser des gammes ombrelles Gummies. Néanmoins, ces gummies ne contiennent pas uniquement des vitamines ou des oligoéléments, exemple : Granions® booster Gummies sous forme de gomme saveur fruit rouge, avec comme bénéfice annoncé : « 5 heures d'énergie NON STOP, grâce à son complexe multivitamines (C, B1, B2, B6 et B12), zinc, caféine (30 mg pour 2 gummies) et taurine (95 mg pour 2 gummies). » Enfin la triade d'efficacité avancée par le laboratoire (comme d'autres fabricants) est : fabrication française, sans sucre et sans gluten. L'effet indésirable signalé de ce CA avec édulcorant est un effet laxatif lors d'une consommation excessive. Néanmoins, aucune allusion aux effets de la caféine et taurine en excès. Il est clair que la banalisation de ces produits qui ont perdu la notion de « médicament » auxquels on associe une notion de « plaisir » peut entraîner des dérives avec une consommation inadaptée, voire dangereuse liée à un excès de prise en aigue ou chronique, selon la composition des gummies. L'autre risque serait leur accessibilité éventuelle aux enfants qui vont les consommer comme les bonbons dont certaines se présentent en plus sous forme d'ours ou autres ! Les bonbons Haribo ont bien de beaux jours devant eux en commercialisant les différentes formes de leurs bonbons contenant des CA !



IMPACT ENVIRONNEMENTAL DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE : « LA NATURE NE FAIT RIEN EN VAIN » (ARISTOTE)

Dr Ana Cachefo-Pereira (Pharmacienne, Clinique Du Point De Chaume, Montauban), Dr Edmundo Pereira De Souza Neto (Médecin Anesthésiste - Réanimateur, Centre Hospitalier De Montauban), Hia Robert Picqué, Bordeaux)



Lancé en mars 2020, le plan de transformation de l'économie française vise à proposer des solutions pragmatiques pour décarboner l'économie, secteur par secteur. Au niveau de la santé, l'objectif est d'initier un travail de profondeur visant à éclairer le secteur de la santé sur ses émissions de gaz à effet de serre et sur la route à suivre pour le décarboner. En fait, le secteur de la santé est un pourvoyeur de 2,6 millions d'emplois, soit plus de 9% de la population active avec un niveau d'émission que se situe entre 40 et 61 MtCO₂e (*metric tons of carbon dioxide equivalent*), soit entre 6,6% et 10% de l'empreinte carbone de la France [1].

Au niveau mondial, l'empreinte climatique du secteur de la santé équivaut à 4,4 % des émissions nettes mondiales, soit l'équivalent de 2 gigatonnes de dioxyde de carbone (CO₂). Cette empreinte climatique du secteur de la santé mondial est équivalente aux émissions de gaz à effet de serre annuelles de 514 centrales à charbon [1]. Il est donc inéluctable que ce secteur fasse sa part dans la baisse des émissions de 5% par an jusqu'en 2050 qui permet de rester sous les +2°C [1].

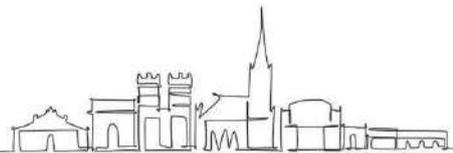
Le bloc opératoire est responsable à lui seul de 40% de ces émissions. Les trois grands composants de cette empreinte carbone sont : la production de déchets, la consommation énergétique et l'émission de gaz anesthésiques [2].

En 2022, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation en collaboration avec la Société Française d'Hygiène Hospitalière et la Société Française de Pharmacie Clinique se sont associées pour proposer un référentiel sur la réduction de l'impact environnemental de l'anesthésie générale au bloc opératoire [2]. Ce travail de synthèse a formulé des recommandations comme par exemple, l'utilisation préférentiellement du sévoflurane au desflurane ou à l'isoflurane lors d'une anesthésie inhalée, l'arrêt d'utilisation du protoxyde d'azote, l'utilisation d'un bas débit de gaz frais en association avec la fraction expirée en vapeur anesthésique, etc. D'autres mesures importantes sont suggérées dans le référentiel [2].

Le système de santé constitue un acteur important qui contribue lui-même, et de manière substantielle au bouleversement du climat dont il combat les effets. Il est donc essentiel qu'il agisse lui aussi pour préserver un environnement sain et lutter contre le réchauffement de notre planète. Les exemples d'actions récentes répondant à cette finalité qui ont été évoqués par les sociétés savantes attestent l'importance avec laquelle le personnel de santé doit s'emparer de cette mission.

(1) <https://theshiftproject.org/article/decarboner-sante-rapport-2023/>

(2) <https://sfar.org/reduction-de-limpact-environnemental-de-lanesthesie-generale/>



LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP) DES ANTIDÉPRESSEURS EN ROUTINE : UTILE ?

Bénédicte Nobile, Olivier Mathieu (Montpellier)

Partie 2 : utilité du dosage des métabolites et efficience médico-économique

Le dosage des métabolites des antidépresseurs permet d'intégrer simplement la contribution des interactions médicamenteuses et la composante pharmacogénétique de la variabilité.

Un exemple pratique : un patient traité par fluoxétine présente une réponse insuffisante, le dosage montre une concentration inférieure à la minimale efficace. Deux possibilités : non prise du traitement ou métabolisation rapide du CYP2D6. S'il s'avère que le patient prend son traitement et qu'on mesure une concentration augmentée de norfluoxétine identifiant un métaboliseur ultra rapide : le prescripteur choisira un antidépresseur métabolisé principalement par un autre CYP que le CYP2D6 après avoir écarté une interaction pharmacocinétique avec le pharmacologue.

Le coût d'un dosage est de 32,40 € pour un rendu des résultats en une semaine au plus tard ce qui est tout à fait synchrone avec le suivi clinique. Les deux principaux risques liés à une non-réponse au traitement antidépresseur sont de développer une dépression résistante et/ou un risque suicidaire. Hors le suicide coûterait environ 10 milliards d'euros chaque année en France (coûts directs et indirects) (1,2). De plus, certaines études médico-économiques ont montré que le STP des antidépresseurs permet de réduire la durée d'hospitalisation des patients (3).

Le STP des antidépresseurs permet de discriminer une non-observance, une variabilité pharmacocinétique et un échec pharmacodynamique et ainsi mieux documenter et orienter ses choix thérapeutiques avec une incidence médico-économique favorable.

- (1) O. D. Howes, M. E. Thase, et T. Pillinger, « Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions », *Mol. Psychiatry*, vol. 27, no 1, p. 58-72, janv. 2022
- (2) M.-A. Vinet, A. Le Jeanic, T. Lefèvre, C. Quelen, et K. Chevreur, « Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France », *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique*, vol. 62, p. S62-S63, févr. 2014
- (3) E. Ostad Haji et al., « Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram », *Ther. Drug Monit.*, vol. 35, no 3, p. 396-401, juin 2013.

