

# BIP Occitanie ancien BIP31.FR

Mars 2018 BIP Occitanie 2018, 25, (1), 1 - 24



PHARMACOLOGIE MEDICALE TOULOUSE

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

- **Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)**

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Fax : 05 61 25 51 16

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

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

⇒ Télécharger l'application VigiBIP sur Apple Store <https://appstore/fr/N4ZF4.i> ou sur votre smartphone Android via Google Play

Déclaration en ligne :

<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

- **Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)**

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28

E-mail : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

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

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84

E-mail : [dopage@chu-toulouse.fr](mailto:dopage@chu-toulouse.fr)

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

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

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



**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 Pharmaco-épidémiologie 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](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)

Site internet : [wwwold.chu-montpellier.fr/fr/vigilance/crpv](http://wwwold.chu-montpellier.fr/fr/vigilance/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](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)

Site internet : [www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/](http://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](mailto:toxico@chu-montpellier.fr)

## SOMMAIRE

• Editorial	2	• Consultation «Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance »	20
• L'Ordonnance de BIP31.fr	3	• Application VigiBip	21
• Pharmacologie Clinique	4	• Page Facebook du service	21
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	8	• A vos Agendas !	22
• Médicaments & Reproduction	15	• Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	23
• Addictovigilance	16		
• Brèves de l'ANSM	18		
• ASMR des nouveaux médicaments	19		

# Editorial

## Bienvenue au nouveau BIP Occitanie !

*Professeur Jean-Louis Montastruc (Pharmacologie Médicale, Toulouse) et Docteur Jean-Luc Faillie (Pharmacologie Médicale, Montpellier)*

Depuis 1994, le Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie Médicale de Toulouse édite et distribue à plus de 5000 abonnés le « Bulletin d'Informations de Pharmacologie » (BIP), devenu très vite BIP31.fr. Durant ces 23 années, BIP31.fr a proposé des données de base et d'actualité de pharmacologie fondamentale ou clinique, en faisant la part belle aux derniers développements en pharmacovigilance et en pharmacocinétique ainsi qu'aux acquisitions les plus nouvelles dans les branches nouvelles de la pharmacologie médicale, comme la pharmacoépidémiologie, la pharmacogénétique ou encore la pharmacologie sociale.

Dans le premier numéro de 1994, nous écrivions que « *d'agent thérapeutique indiscuté, le médicament est devenu au fil du temps objet scientifique soumis aux exigences modernes de l'évaluation* ». Ces constatations s'avèrent naturellement toujours de grande actualité en 2018 avec la sophistication toujours plus grande des données physiopathologiques, des exigences réglementaires et les demandes toujours plus pressantes de nos malades.

Face à ces constatations et pour tenir compte des nouveaux équilibres régionaux, les Services Hospitalo-Universitaires de Pharmacologie Médicale de Toulouse et de Montpellier ont décidé d'unir leurs forces et leurs compétences pour offrir un BIP rénové, plus varié et plus complet dans le cadre de la nouvelle région « Occitanie ».

Des Pyrénées à la Méditerranée, « BIP Occitanie » se veut donc un outil de formation et d'informations ainsi qu'une aide à une « juste prescription » pour les praticiens et au « bon usage du médicament » pour tous les professionnels de santé ou les patients. Outil de dialogue, il est ouvert à tous, professionnels de santé comme patients ou grand public, pour une évaluation toujours plus pertinente de la balance bénéfices risques des médicaments à partir des données pharmacologiques de base.

**Bienvenue donc et longue vie à BIP Occitanie !**



# L'Ordonnance de BIP31.FR

## Les ordonnances de Bip31.fr...en DCI comme il se doit!

Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)



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

Madame G., 65 ans, diabétique de type 2, vient vous consulter pour une asthénie importante depuis quelques temps. Elle « n'a plus goût à rien », « ne peut plus rien faire de ses journées ». Vous êtes surpris car vous la connaissez depuis longtemps. Vous rappelant le réflexe de Pharmacovigilance (« Et si c'était le Médicament ? »), vous regardez son ordonnance qui comprend metformine, glibenclamide, indométacine et norfloxacine qu'elle prend pour une « cystite » et spiramycine pour une « sinusite ».

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

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

- *Metformine Glucophage®*, *Stagid®* est un biguanide qui diminue la production hépatique du glucose, ralentit l'absorption intestinale du glucose et finalement augmente la sensibilité tissulaire à l'insuline aux actions antihyperglycémiantes. Il reste le médicament de référence dans le diabète de type 2 puisqu'il a montré son bénéfice en terme de morbi-mortalité. Il fait courir le risque rare mais grave d'acidose lactique (voir ce numéro de BIP Occitanie) ;
- *Glibenclamide Daonil®* *Glucovance®* est un sulfamide hypoglycémiant agissant comme un insulinosécréteur. Il est le sulfamide de référence ;
- *Indométacine Indocid®* est un AINS ;
- *Norfloxacine Norfloxacine®* est une fluoroquinolone.
- *Spiramycine Rovamycine®* est un macrolide indiqué dans les états infectieux, et notamment de la sphère ORL, pulmonaires ou autres. Il agit aussi comme inhibiteur enzymatique du CYP 3A4.

**2-Réflexe de Pharmacovigilance (ou réflexe iatrogène)**

avec suspicion *a priori* d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? ». En fait, vous ne savez pas trop et vous interrogez votre CRPV. Celui-ci vous répond que, chez ce patient, on observe l'association de norfloxacine et d'un sulfamide hypoglycémiant, combinaison connue pour majorer les effets des sulfamides et favorisant donc les hypoglycémies. Il en est de même de l'interaction spiramycine + sulfamide, par inhibition enzymatique du 3A4, même si la spiramycine expose à moins de risque d'interaction de ce type au sein des macrolides.

De plus, les AINS, en modifiant la perfusion glomérulaire, peuvent favoriser le risque d'acidose lactique. Vous vérifiez les constantes biologiques, et dans l'attente des résultats, arrêtez instantanément l'AINS. Vous discutez en fonction de l'état clinique de l'opportunité de poursuivre l'antibiothérapie, en vous rappelant que l'utilisation de la fluoroquinolone avec un macrolide n'est sûrement pas la solution idéale. Une seule antibiothérapie adaptée serait plus adéquate.

**3-Réflexe de déclaration** avec l'obligation légale de déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie) les EIM (Effets Indésirables Médicamenteux) suspectés. En Midi-Pyrénées, j'utilise :

- ⇒ soit la déclaration en ligne sur [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr)
- ⇒ soit l'application smartphone VigiBip ([à télécharger](#))
- ⇒ soit le portail de signalement des événements sanitaires indésirables : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Cette nécessité de déclaration existe même si cet EIM est « attendu », c'est-à-dire déjà indiqué dans le RCP.

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

Monsieur H... 69 ans souffre depuis plusieurs années de maladie de Parkinson traitée par levodopa + carbidopa Modopar® et ropinirole qui l'équilibrent convenablement. Il a perdu il y a peu son épouse dans des circonstances difficile et pour « être mieux », vous dit-il, on lui a prescrit, lors d'un séjour en Andalousie où réside sa fille, de l'acépromazine, 2 fois par jour, matin et soir, ainsi que de la spiramycine « pour une angine rebelle ». Effectivement, il est, vous dit-il, moins anxieux, mais il se sent moins alerte, marchant plus difficilement. Son « angine » a disparu. A l'examen, vous observez un tremblement qui avait disparu depuis longtemps et vous retrouvez à l'examen, une roue dentée.

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

**Réponse dans le prochain Bip31.fr**

# Pharmacologie Clinique

## Quelle conduite à tenir face à un patient hospitalisé arrivant avec ses médicaments personnels ?

**Docteur Isabelle Bourgeois-Mondon (Toulouse), Madame Fabienne Manriqué (Assistante de PharmacoVigilance de Toulouse)**

Les modalités de gestion des prescriptions médicamenteuses personnelles des patients sont définies afin d'assurer la continuité des soins et de garantir la sécurité du patient.

En première intention, il convient de ne pas utiliser les médicaments personnels des patients car c'est la pharmacie à usage intérieur (PUI) qui doit « répondre aux besoins pharmaceutiques » des patients hospitalisés, sachant que l'on n'a pas de garantie sur les modalités de conservation des médicaments concernés. A l'entrée du patient dans le service, ses médicaments personnels lui sont donc retirés afin d'éviter tout accident d'automédication pouvant entraîner un surdosage ou une interaction.

La gestion de la prise en charge médicamenteuse des patients doit suivre un mode opératoire précis :

- *En cas de médicament inscrit au livret des produits de santé*, la PUI fournit le médicament à l'unité de soins.
- *En cas de médicament non inscrit au livret*, une équivalence est recherchée. Le médecin modifie alors sa prescription en concertation avec le pharmacien et la PUI délivre alors le médicament à l'unité de soins dans les meilleurs délais.

*En l'absence d'équivalence référencée*, le pharmacien et le prescripteur choisissent, selon la durée de l'hospitalisation,

soit de procéder à un dépannage, soit en accord avec le patient de permettre l'utilisation de tout ou une partie de sa prescription médicamenteuse personnelle.

En ce qui concerne la substitution, le Code de la Santé Publique ne précise pas le droit d'opposition du patient. La seule limite est liée à la mention non substituable indiquée sur l'ordonnance par le prescripteur. En effet, le pharmacien doit vérifier que l'ordonnance ne comporte pas une mention de « non substitution », et avant toute substitution s'assurer qu'elle est pleinement acceptée par le patient. Dans le cas où celui-ci exprime des réticences ou des craintes vis-à-vis de la substitution, le pharmacien peut s'abstenir de substituer le médicament prescrit.

En pratique, depuis l'introduction du contrat de bon usage, l'amélioration et la sécurisation du circuit du médicament, des produits et des prestations font partie des priorités des établissements de santé. Le circuit du médicament est composé d'une série d'étapes successives dont la dispensation qui est un acte exclusivement pharmaceutique. L'objectif principal est d'accompagner les patients hospitalisés en répondant aux principales questions qu'ils peuvent se poser sur les médicaments dans le cadre d'une hospitalisation.



## Plaidoyer pour une identification de tous les « métabolites » d'un principe actif et de leurs propriétés pharmacodynamiques

**Docteur Dominique Hillaire-Buys (Montpellier)**

La demi-vie pharmacocinétique correspond à la diminution de 50% de la concentration d'un principe actif « en tant que tel » dans l'organisme. La demi-vie pharmacodynamique correspond à la durée « d'action » du médicament sur sa cible principale (en général liée à l'indication).

Les dérivés du produit initial peuvent se métaboliser en des dérivés « actifs » au sens de l'effet attendu du produit initial ou en des dérivés inactifs et/ou toxiques. Quand on parle de dérivés « actifs », la plupart des données retrouvées ne concernent que le même effet (exemple effet « antihypertenseur ») mais ne concernent pas d'autres effets (exemple molécule initiale avec des propriétés antihistaminiques H1 et métabolites à propriétés anticholinergiques ou inversement). Les firmes pharmaceutiques suivent les « bonnes pratiques » européennes et le plus souvent ne qualifient pas les métabolites dont la concentration est inférieure à 10% et *a fortiori* les métabolites sans effet pharmacologique identique à celui du produit initial.

Ces lacunes sont une « vieille » bataille des pharmacologues sans aucune victoire ni réussite pour l'instant. Les métabolites (ou éventuels « produits de dégradation ») restent donc dans la plupart des cas mal identifiés et leurs potentiels

effets « indésirables » largement méconnus. A cette difficulté d'imputabilité des métabolites/produits de dégradation dans la survenue d'effets indésirables s'ajoutent la nécessité d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques des produits autres que le médicament initial qui peuvent être très différents.

A ces difficultés d'interprétation de données complexes (quand elles sont connues et publiées !!) s'ajoutent le challenge de relier des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques à un effet donné qu'il soit « utile » (indication du médicament) ou indésirable ou toxique.... Tout le défi se pose alors ici dans le lien « chronologique » plus ou moins suggestif entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable ou toxique. Ce défi, nous le relevons dans la plupart des cas, un de nos facteurs le plus limitant étant la quasi absence de données sur les métabolites ... qu'ils soient actifs ou inactifs réactifs ou non réactifs. Ce dernier point reste en 2018 une des plus importantes « zone d'ombre » des études avant ou après la mise sur le marché d'un médicament. A quand une meilleure information et une transparence accrue ???

A suivre !!!

## Qu'est-ce que la Pégylation ? Quel est son intérêt en Pharmacologie Médicale ?

**Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)**

On parle depuis quelque temps de médicaments pégylés, comme par exemple l'interféron alpha, le G-CSF, l'EPO ou plus récemment la naloxone. De quoi s'agit-il ?

La pégylation (Pegylation ou PEGylation) est une réaction organique d'éthoxylation qui consiste à attacher (conjuguer) des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) à des médicaments pour notamment augmenter leur masse moléculaire et les protéger des enzymes protéolytiques. En liant un médicament au PEG, ce procédé permet d'augmenter sa demi-vie. Il modifie aussi l'espace de diffusion du médicament.

Par exemple, le naloxéol, récemment commercialisée sous le nom de Moventig®, est une forme pégylée de la naloxone, l'antagoniste de référence des récepteurs opiacés

mu. La naloxone possède une demi-vie courte de quelques minutes et ne s'utilise que par voie parentérale (IV). La pégylation augmente sa demi-vie et réduit son passage cérébral en augmentant sa taille. De plus, le naloxéol ne franchit pas la barrière hématoencéphalique car il est un substrat de la glycoprotéine P qui expulse en permanence certains médicaments du système nerveux central et les empêche de franchir la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, cette naloxone pégylée n'agira comme agoniste opiacé qu'au niveau périphérique sans antagoniser l'action centrale antalgique des morphiniques. C'est ainsi qu'elle est proposée dans la constipation des opiacés (lorsque les laxatifs sont insuffisants).

Ingénieux non ? Reste à savoir si, en clinique, ces données théoriques, se vérifieront...

## Des anticorps monoclonaux pour traiter l'hypercholestérolémie ?

**Docteur Jean-Luc Faillie (Montpellier)**

L'alirocumab Praluent® et l'évolocumab Repatha® sont deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 qui viennent d'être commercialisés en 2018 en France pour traiter l'hypercholestérolémie chez les patients non stabilisés sous statines. Ils s'administrent par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Leur prix est de 200 à 300 euros par dose.

Le PCSK9 ou *Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin 9* est une protéase qui se fixe aux récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol et inhibe le captage du LDL-cholestérol par le foie ce qui entraîne une augmentation de son taux plasmatique. Les anti-PCSK9 entraînent ainsi une augmentation de la captation du LDL-C (tout comme les statines) et sont associés à une diminution considérable du LDL-C plasmatique (de -50% à -70%). Des données concernant leurs effets sur la morbi-mortalité cardiovasculaire viennent d'être publiées : l'essai ODYSSEY-CV OUTCOMES a montré une baisse de 15% de la mortalité toute cause avec l'alirocumab versus placebo (3,5% vs 4,1%) ([www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes](http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes)) et

l'essai FOURIER a montré que l'évolocumab réduisait de 15% les événements cardiaques non-mortels (*NEJM 2017; 376:1713*).

Ces médicaments seraient donc associés à un bénéfice clinique modeste qui peut faire évoluer leur place dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie (actuellement uniquement remboursés chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse). Dans cette optique, il faut garder à l'esprit que, d'une part, le prix actuel excessif rend ces médicaments totalement non cout-efficaces (le cout d'une année de vie gagnée a été estimée à plus de 330 000 \$ aux USA) (*JAMA Cardiol. 2017,2:1369*) et que, d'autre part, la sécurité d'emploi à long terme et en vie réelle reste inconnue : il existe des signaux de sécurité concernant la survenue de réactions allergiques graves, de diabète, d'infections, de troubles musculaires ou d'événements neurocognitifs. La prudence est donc de mise avec ces nouveaux médicaments comme d'ailleurs avec les autres anticorps monoclonaux utilisés en Clinique.

## La chiralité appliquée à la pharmacologie

**Charlotte Rolet (Interne des hôpitaux de Toulouse) et Professeur Anne Roussin (Toulouse)**

Deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir mais non superposables sont chirales et sont appelées énantiomères. Une molécule chirale peut-être caractérisée par sa configuration absolue (R ou S) et par son activité optique (Lévogyre (-) ou Dextrogyre (+)). La proportion équivalente des deux énantiomères est appelée forme racémique.

De nombreux médicaments possèdent un centre de chiralité mais sont utilisés sous forme racémique. Pourtant l'activité pharmacologique recherchée est souvent portée par un seul des énantiomères, l'autre pouvant donner des effets indésirables graves, être moins actif ou inactif. Par ailleurs, la séparation des énantiomères peut permettre parfois de prolonger la durée de vie du brevet du médicament puisqu'un énantiomère pur est considéré comme un nouveau principe actif

Concernant la thalidomide, l'un des énantiomères est actif et l'autre est responsable d'un effet indésirable grave. La (R) thalidomide porte l'activité pharmacologique alors que la (S) thalidomide est tératogène. Malheureusement, dans le cas de la thalidomide, les énantiomères se racémisent physiologiquement dans l'organisme.

La levobupivacaïne est la forme S(-) pure de la bupivacaïne, ce qui permet de s'affranchir des effets indésirables cardiaques et centraux de cette dernière.

Le citalopram, l'oméprazole et la warfarine sont des médicaments dont un des énantiomères possède une activité plus importante que l'autre. L'escitalopram est la forme S(+) pure du citalopram et possède une activité supérieure au racémique ce qui explique les différences de posologie entre esci-

talopram et citalopram.

Pour de nombreux médicaments, la liaison d'un ligand sur sa cible est le plus souvent stéréosélective et donc un seul des énantiomères est actif.

Certains médicaments ont leurs énantiomères qui possèdent la même activité : c'est le cas de la *mépivacaïne* et de la

*prométhazine* entre autres. Dans ce cas, il n'est pas utile de chercher à les séparer.

Au niveau européen, le dossier de demande d'AMM d'un médicament racémique doit comporter le profil d'efficacité et de sécurité pour chaque énantiomère ainsi que la recherche d'un mécanisme de racémisation physiologique

## Prescrire lisiblement pour limiter les erreurs médicamenteuses par confusion de spécialités

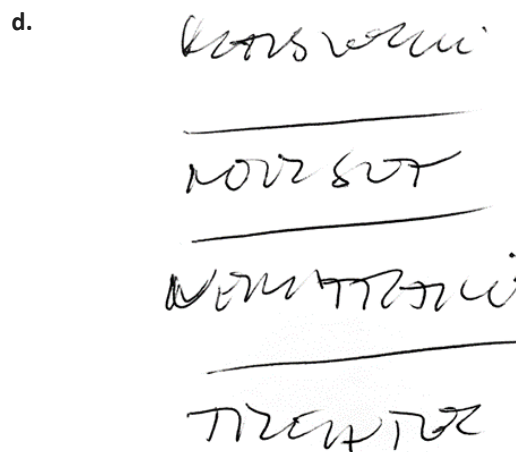
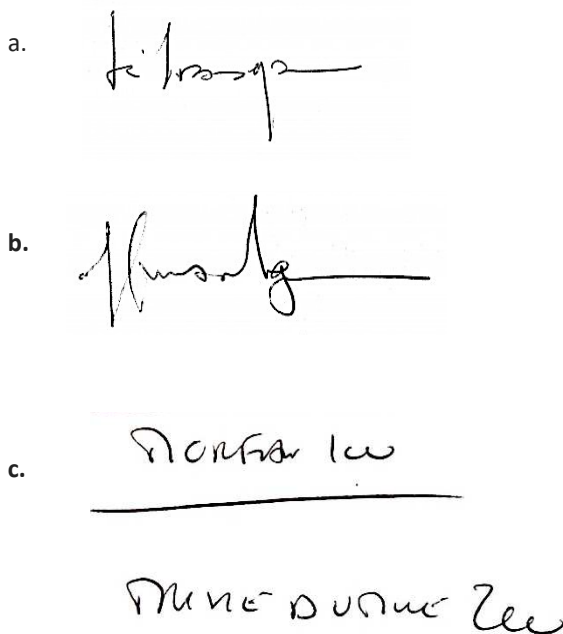
### Docteur Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Chaque année près de 2 500 signalements d'erreurs médicamenteuses sont notifiés via le système de pharmacovigilance. En effet, les effets indésirables liés à une erreur en lien direct avec le médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), sa dénomination ou toute information qui lui est relative doivent faire l'objet d'une déclaration auprès de votre CRPV ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>). Les erreurs sans effet indésirable sont à transmettre au guichet erreur médicamenteuse de l'ANSM ([erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr](mailto:erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr)).

Les confusions entre noms de médicaments font partie des erreurs médicamenteuses facilement évitables. Par exemple, plusieurs signalements ont concerné des erreurs de délivrance entre Permixon® (serenoa repens, indiqué dans les troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate) et Previscan® (fluidione, un anticoagulant antivitamine K). La confusion était faite entre les noms commerciaux sur la base d'ordonnances manuscrites. Parmi ces erreurs, des manifestations hémorragiques graves ont conduit à une évolution fatale (1). On pourrait également citer des confusions entre Atarax® et Azantac®, Coumadine® et Cortancyl®, Daflon® et Dafalgan®, Lamictal® et Lamisil®, Vogalene® et Voltarene®, Rivotril® et Ritaline® et bien d'autres (2). Les confusions sur les ordonnances rédigées en utilisant les dénominations communes internationales (DCI) sont aussi possibles (ex. : escitalopram et esomeprazole, amiodarone et amlodipine) mais sont moins fréquentes, ce qui représente un des avantages de la prescription en DCI.

Les ordonnances manuscrites sont donc sujettes au risque de confusion. Pour prévenir ces erreurs, les prescripteurs doivent être attentifs à écrire de manière claire et lisible et mentionner distinctement sur l'ordonnance la DCI, le dosage et la forme pharmaceutique. Lors des délivrances, les pharmaciens, souvent aguerris au déchiffrement de l'écriture des médecins, doivent rester particulièrement vigilants et vérifier la prescription auprès du prescripteur en cas de doute.

Voici quelques exemples de médicaments extraits d'ordonnances à risque car difficilement lisibles. Saurez-vous les déchiffrer ?



- a. Tétrazépam (source photo : Dr Nostro)
- b. Effergal (source photo : Dr Nostro)
- c. Tiorfan 100, Trimébutine 200 (source photo : defichampollion.tumblr.com)
- d. Kardegic, Norset, Venlafaxine (?), Triatec (source photo : Dr G. Fayad)

(1) Bulletin de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. N°69, avril 2016. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf)

(2) Bulletin de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. N°71, octobre 2016. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/47645cebba2c5797fc7879b5f1026676.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/47645cebba2c5797fc7879b5f1026676.pdf)

## Gabapentine Neurontin® et Prégabaline Lyrica® : le Point Pharmacologique

Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)

Voici deux médicaments très largement utilisés dont BIP31.fr a maintes fois parlé. Leur forte utilisation (trop forte ?) nous conduit à proposer à nos lecteurs une mise au point pharmacologique simple.

**Sur le plan pharmacodynamique**, gabapentine et prégabaline sont, comme l'évoque leur nom, des dérivés chimiques du GABA, principal neuromédiateur inhibiteur au niveau du SNC. Cependant, leur mécanisme d'action fait appel essentiellement à une inhibition des canaux ioniques cérébraux. Ils sont indiqués comme antiépileptiques (épilepsies partielles) ou les douleurs neuropathiques (diabétiques ou post-zostériennes). Dans cette dernière indication, les preuves validées d'efficacité sont discutées. La prégabaline est aussi utilisée dans les troubles anxieux généralisés.

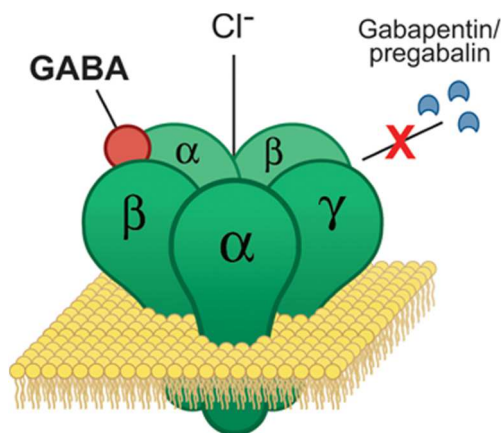
**Sur le plan pharmacocinétique**, ces médicaments n'interfèrent pas avec les isoenzymes du cytochrome P 450. N'étant ni inducteurs, ni inhibiteurs enzymatiques, ils seront donc peu à la source de ce type d'interactions médicamenteuses. Éliminés par voie rénale, ils pourront s'accumuler chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal.

La *pharmacovigilance* indique plusieurs types d'effets indésirables, dont certains « graves » et préoccupants :

*Centraux* à type de sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre, troubles du comportement... et aussi des risques d'abus et de dépendance à connaître et à prévenir ;

- *Digestifs* avec possibilité d'atteintes hépatiques ;
- *Cardiaques* avec un risque d'insuffisance cardiaque avec la prégabaline alors que des effets à type d'œdèmes ou de prises de poids ont été rapportés avec les deux médicaments ;
- *Cutanés* à type de réactions d'hypersensibilité, surtout avec la prégabaline.

Munis de ces informations, interrogeons-nous avant chaque prescription de gabapentine ou de prégabaline sur leurs réelles balances bénéfiques risques, notamment comme antalgiques. Il est en de même pour chaque renouvellement d'ordonnance de ces médicaments, en se rappelant que « *on ne renouvelle pas une ordonnance, on la réévalue !* ».



## Rapidité et la compassion pour l'orphelin

Cécile Conte (Interne des Hôpitaux de Toulouse) et Docteur Fabien Despas (Toulouse)

Pendant la période 2000 à 2010 sur les 200 nouvelles AMM européennes délivrées, 39 l'ont été avec un statut de médicament orphelin, soit 19.5% toutes disciplines confondues (*PLoS Med.* 2013;10). Cependant, il est frappant d'observer une forte variabilité de cette proportion suivant les disciplines médicales. En effet, Sur la période 2009 à 2013 cette proportion est de 6% pour les médicaments indiqués dans les tumeurs solides et de 47% pour les médicaments d'oncohématologie (*BMJ* 2017 ;359 :j4530). Le statut de médicament orphelin a été créé afin de faciliter l'évaluation et la mise à disposition de médicaments pour des maladies dites rares et donc un nombre restreint de patients cibles, définissant une part de marché difficilement rentable. Mais cette modalité peut s'avérer être une porte d'entrée pour accéder précocement à la mise sur le marché pour ensuite obtenir des extensions d'indications et ainsi élargir la population cible à des pathologies plus fréquentes. Un travail a montré que le nombre médian de patients étudiés avant une AMM pour les médicaments standard était de 1708 (intervalle interquartile [IQR] 968-3.195) et de 438 (IQR 132-915) pour les médicaments orphelins (*PLoS Med.* 2013;10). Cette étude met également en évidence que 37% des médicaments sont mis sur le marché après des études menées sur 1000 patients ou moins. Ce pourcentage passe à 80% pour les médicaments orphelins.

Enfin, cette étude souligne le fait que la durée d'exposition des patients lors des études pour les médicaments destinés à un usage chronique était insuffisante dans 20% des études menées. Dans ce contexte, les résultats obtenus lors de ces essais cliniques peuvent être discutés et la transposition des évaluations difficile en termes d'efficacité mais encore plus en termes de sécurité. En mars 2018, un communiqué de presse fait état de la demande des associations de patients atteints de cancer hématologique d'obtenir un accès précoce aux médicaments dits "innovants" bénéficiant d'une AMM sans attendre que soient fixées les conditions de leur commercialisation (<https://www.apmnews.com:443/story.php?uid=&objet=317748>). Cette louable demande reste présentée comme si l'accès rapide à l'innovation était forcément bénéfique aux patients. Cependant, dans notre organisation du système de l'évaluation, les délais de procédure d'enregistrement permettent de continuer à engranger des données afin de compléter les connaissances sur ces nouveaux médicaments encore bien mal connus. Avec cette tendance d'observer une durée de développement clinique très courte, il apparaît de plus en plus impératif de réfléchir aux méthodes qui pourraient permettre de mieux collecter systématiquement les données des premières années de vie des médicaments.

# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL : finie la publicité grand public mais est-ce la juste décision ?

**Docteur Pascale Olivier-Abbal (Toulouse)**

Dans une décision (passée assez inaperçue) du 15 décembre 2017\*, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) interdisait la publicité des médicaments renfermant de la pseudoéphédrine administrés par voie orale. Enfin dirons-nous !! BIP31.fr rappelle depuis plusieurs années les risques cardiovasculaires et neurologiques centraux de ces spécialités (CF BIP31.fr,2017,24,67), qui, même s'ils sont rarissimes, peuvent être « graves » et s'expliquent aisément par la pharmacologie de ces médicaments mais aussi par le mésusage bien établi (durée de prise trop longue, posologie trop élevée, association d'un vasoconstricteur décongestionnant par voie orale ET nasale, utilisation chez des personnes avec une hypertension artérielle ou une pathologie coronarienne etc...). Finie donc la publicité à l'officine, à la télévision, même dans les couloirs du métro vantant les mérites des 11 médicaments concernés dans le soulagement des symptômes du rhume, qui rappelons-le dure en moyenne 1 semaine avec ou sans médicaments.

Cette décision prouve par elle-même que ces médicaments ne sont pas sans risques alors qu'ils sont proposés

### Médicaments et psoriasis

**Docteur Christelle Philibert (Montpellier)**

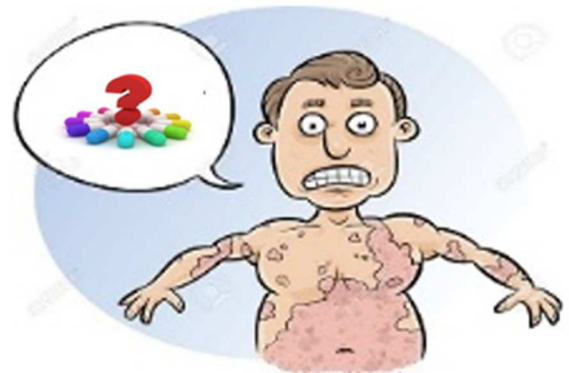
Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse chronique caractérisée par un trouble de l'homéostasie épidermique (hyperprolifération et troubles de la différenciation kératinocytaire) ainsi que des phénomènes inflammatoires complexes. Il survient chez des personnes génétiquement prédisposées en général à la faveur d'un facteur physique ou psychologique favorisant.

L'exposition à certains médicaments peut également induire ou exacerber un psoriasis chez des patients ayant ou non un antécédent personnel ou familial de psoriasis. L'absence de caractéristiques cliniques ou histopathologiques spécifiques ainsi que le temps de latence entre le début du traitement et l'apparition des symptômes rendent difficile l'imputabilité.

Il existe peu d'études statistiquement bien menées dans la littérature concernant le lien de causalité entre psoriasis et médicaments. Des cas isolés ou des séries de cas rétrospectifs ont été publiés pour les  $\beta$ -bloquants, le lithium, les antipaludéens de synthèse, l'imiquimod ou la terbinafine. Ils concernent des cas d'induction de psoriasis ou d'exacerbation de psoriasis. Des *case reports*, principalement d'induction de psoriasis, sont également décrits sous interférons. Plus récemment, des publications rapportent la survenue de psoriasis sous anticorps monoclonaux tels que les anti-TNF- $\alpha$  (infliximab), anti-CD20 (rituximab), anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) ou inhibiteur de tyrosine kinase anti VEGFR

dans une pathologie bénigne et vendus *larga manu* sans ordonnance. Espérons qu'elle permettra au moins de combattre la banalisation de ces médicaments. Cependant, depuis le temps que durent les enquêtes de pharmacovigilance et le suivi renforcé de ces spécialités (depuis 2008 !), les multiples rappels de bon usage, les mises à jour des données de surveillance, l'actualisation des RCP, les mesures de réduction du risque, les années passent et des cas « graves » continuent d'être déclarés. Combien d'effets cardiaques « graves » et de décès va-t-on devoir attendre avant de prendre la vraie décision qui s'impose : la prescription médicale obligatoire ?

\* [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decongestionnants-de-la-sphere-ORL-renfermant-un-vasoconstricteur-Mise-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information-actualise/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decongestionnants-de-la-sphere-ORL-renfermant-un-vasoconstricteur-Mise-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information-actualise/(language)/fre-FR)



(sorafenib) (*Psoriasis : targets an therapy. 2017;7 : 87*).

Le diagnostic et la prise en charge précoce d'un psoriasis induit par les médicaments permet une meilleure gestion des symptômes. L'arrêt précoce du médicament suspect est une priorité mais les lésions peuvent persister dans le temps et une prise en charge peut s'avérer nécessaire. Les recommandations sont identiques quel que soit l'étiologie du psoriasis (dermocorticoïde, dérivé de la vitamine D, photothérapie voire traitement systémique) (*Psoriasis : targets an therapy. 2017;7 : 87*).



## Bilan d'activité 2017 du Centre Régional de PharmacoVigilance de Toulouse

**Madame Mireille Gony (Assistante de PharmacoVigilance), Madame Leila Chebane (Assistante de PharmacoVigilance), Monsieur Julien Jacquot (Assistant de PharmacoVigilance) (Toulouse)**

Le Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV) a pour missions de diagnostiquer et prendre en charge les Effets Indésirables Médicamenteux (EIM), de fournir des informations indépendantes sur les médicaments, d'optimiser le « Bon usage du médicament » en général et chez les sujets à risque.

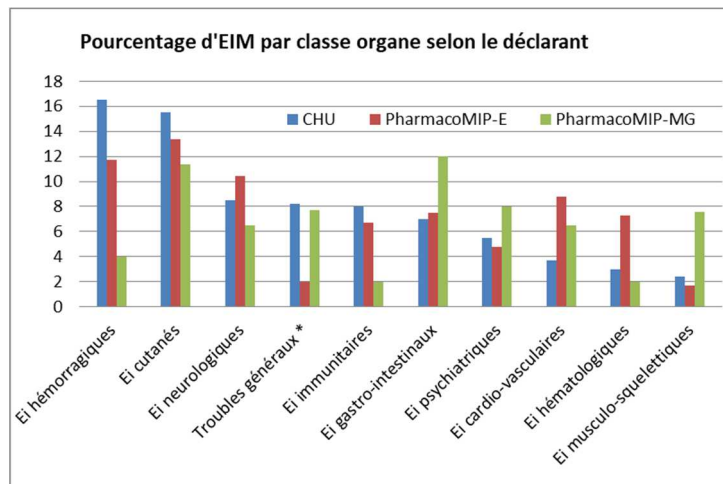
Afin de réduire le taux de sous notification des EIM, le CRPV a développé 2 réseaux d'Assistants de Pharmacovigilance pour faciliter la déclaration sur huit départements de l'ex région Midi-Pyrénées : Dans un premier temps en 2006, avec la mise en place du réseau PharmacoMIP-E dans des Etablissements de santé publics ou privés (hors CHU), puis en 2014 avec le réseau PharmacoMIP-MG qui s'adresse à des médecins généralistes.

Le bilan des déclarations 2017 est le suivant. Le réseau PharmacoMIP-E a collecté 1023 EIM et le réseau PharmacoMIP-MG, 568. Par ailleurs, les notifications spontanées du

CHU de Toulouse sont au nombre de 862 EIM.

On peut observer un profil différent selon le "déclarant". Les 5 médicaments les plus cités dans les EIM déclarés par le CHU sont l'acide acétylsalicylique, la fluindione, l'amoxicilline, la warfarine et le méthotrexate. Dans les EIM déclarés par le réseau PharmacoMIP-E, nous retrouvons la fluindione, l'amiodarone, le rivaroxaban, l'apixaban, et l'oxaliplatine, alors que pour PharmacoMIP-MG on retrouve le péridopril, le ramipril, le paracétamol, la paroxétine et l'amiodarone.

On retrouve aussi une différence dans les classes organes les plus concernées par les EIM. Il s'agit essentiellement d'EIM «hémorragiques» (16,5%) et «cutanés» (15,5%) au CHU, «cutanés» (13,4%) et «hémorragiques» (11,7%) au niveau du réseau PharmacoMIP-E et «gastro-intestinaux» (12,0%) et «cutanés» (11,5%) au niveau du réseau PharmacoMIP-MG (voir fig.1).



## Les pharmaciens et les vasoconstricteurs : virtuel ou réel ?

**Docteur Haleh Bagheri (Toulouse) et Professeur Jean-Paul Giroud (Paris)**

« Bonjour Madame, je voudrais un médicament pour déboucher le nez »

« Bonjour Monsieur, c'est pour vous ou un enfant de moins de 15 ans ? Avez-vous une hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée ? Avez-vous une insuffisance coronaire sévère ? Avez-vous déjà convulsé ? Avez-vous eu un accident vasculaire cérébral ? Avez-vous des facteurs de risque pour faire un AVC ?... »

Voici la liste des questions que le pharmacien d'officine devrait désormais poser au patient avant la dispensation d'un vasoconstricteur nasal, toujours en vente libre ! afin de respecter les règles de Bon Usage de ces médicaments. En effet, le dernier communiqué de l'ANSM ([www.ansm.fr](http://www.ansm.fr) 27/12/2017) informe sur la suite de l'enquête de pharmacovigilance sur les vasoconstricteurs avec persistance de cer-

tains effets indésirables cardiologiques ou neurologiques rares mais graves. Les vasoconstricteurs par voie orale restent en vente libre alors que les formes nasales, néanmoins administrées localement à moindre dose, nécessitent une prescription. Ce communiqué informe sur l'interdiction de publicité de ces médicaments et rappelle les conditions du bon usage. Par ailleurs, le Résumé des Caractéristiques des Produits à base de pseudoéphédrine cite en général 13 contre-indications comme l'association à d'autres sympathomimétiques, rétention urinaire, glaucome,... La question se pose donc sur la possibilité du pharmacien pour détecter un facteur de risque chez le patient, l'empêchant la dispensation d'un vasoconstricteur ! S'agit-il d'un scénario virtuel ou réel mis en place pour des médicaments « inutiles » et « potentiellement graves ».

## Mélanome malin et médicaments antihypertenseurs : que faut-il en penser en 2018 ?

**Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)**

On a évoqué récemment un risque de mélanome malin sous diurétiques. Des communiqués officiels ont été diffusés.

Voici une méta analyse réalisée à partir de 8 études observationnelles envisageant une association potentielle avec les antihypertenseurs. Les auteurs américains ont trouvé, par comparaison aux non utilisateurs, une association significative avec les diurétiques (OR = 1.10) ou les bêta-bloquants adrénergiques (OR = 1.19), mais pas avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (« sartans ») ou les antagonistes des canaux calciques (*Drug Saf* 2018, 41, 161).

Cet effet indésirable pourrait s'expliquer par les effets photosensibilisants de ces médicaments. Il faut cependant, avec les auteurs, rester très prudent car ces résultats ne tiennent pas pleinement compte d'importants facteurs confondants (comme, par exemple l'exposition solaire) susceptibles d'expliquer, au moins en partie, les résultats. Il convient de se souvenir que les diurétiques restent des médicaments à l'« efficacité » bien démontrée dans l'hypertension artérielle. Ils sont des médicaments de première ligne chez l'hypertendu. Ne privons donc pas pour l'instant nos patients de ces grands médicaments en attendant d'en savoir plus !

## La Pharmacovigilance Française dans le top 10 Mondial

**Ce que nous savons et qu'il faut faire savoir**

**Professeuse Joëlle Micallef (Marseille), Docteur Jean-Luc Faillie (Montpellier), Docteur Annie-Pierre Bera-Jonville (Tours)**



Un rapport, de plus, souligne la place de la Pharmacovigilance Française dans le Monde.

Dans la synthèse de 2016 de l'OMS relative à son programme international de Pharmacovigilance, la France figure parmi les 10 pays les plus contributifs à VigiBase®, Base Mondiale de Pharmacovigilance à laquelle participent plus de 120 pays dans le monde.

Le score d'informativité médian des observations de pharmacovigilance saisies par la France est égal à 0,80 ce qui la place largement devant des pays plus contributifs en quantité comme les Etats Unis. Que révèle ce score d'informativité ? Il souligne tout simplement le colossal travail de recueil, de complétude d'information, d'expertise pharmacologique et médicale du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance, implanté dans les CHU, travail largement illustré par les nombreux travaux publiés sur les notifications tant en provenance des patients que des professionnels de Santé. L'utilisation croissante des études de disproportionnalité (cas-non cas) sur les bases de Pharmacovigilance dans le monde pour détecter des signaux renforce l'importance de ces chiffres et la valeur de ce travail pharmacologique et médical pour mettre en évidence des risques médicamenteux. Que pourrait-on dire ou déduire de la détection d'un signal sur des bases, dont les données n'ont pas eu de validation médicale et pharmacologique ?...pas grand-chose, bien sûr...

Combinant de façon indissociable, quantité et qualité des données, le Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance rend ainsi des avis pharmacologiques et médicaux à l'échelon individuel, contribuant au diagnostic de pathologies médicamenteuses, si important pour la prise en charge médicale des malades comme souligné par Jick en 1977 dans le *New England Journal Of Medicine* et si indispensable pour sa valeur d'alerte à l'échelon régional, national et international.

En tant que Centre d'Informations sur le médicament, ce Réseau répond également, depuis toujours et plus encore à l'époque de vecteurs et sources multiples via internet et les réseaux sociaux, à un besoin croissant d'informations et de renseignements sur le médicament (plus de 40 000 par an), informations factuelles, indépendantes, précises et personnalisées, constituant finalement un observatoire unique et sans équivalent sur les questions que les français se posent sur le médicament.

Autant de constats, autant de DEFIS à poursuivre et à amplifier dans le contexte sanitaire et sociétal gravitant autour du Médicament

A l'ère du métrique, ce sont autant d'arguments chiffrés à faire connaître, pour faire savoir le savoir-faire des Centres de Pharmacovigilance Français...tout simplement

Uppsala Monitoring Center (UMC). Annual Report 2015-2016. [https://www.who. org/media/3081/umc-annual-report-final-version\\_small.pdf](https://www.who. org/media/3081/umc-annual-report-final-version_small.pdf) [Consulté le 25 octobre 2017 (24 pp)].

VigiLyze. Search and analysis tool for VigiBase™ the WHO global ICSR (Individual

Case Safety Report) database. Data from France in 2016. <https://vigilyze.who-umc.org/#/>.

Jick H. The discovery of drug-induced illness. *N Engl J Med.* 1977 Mar 3;296 (9):481-5.

Faillie JL. Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. *Thérapie.* 2017 Oct 31. pii: S0040-5957(17)30178-6. doi: 10.1016/j.therap.2017.08.006. [Epub ahead of print]

Kheloufi F, Default A, Roubay F, Laugier-Castellan D, Boyer M, Rodrigues B, Ponte-Astoul J, Jean-Pastor MJ, Blin O, Micallef J. Informativeness of patient initial reports of adverse drug reactions. Can it be improved by a pharmacovigilance centre? *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Aug;73(8):1009-1018.

<https://www.rfcrpv.fr/>

## Le profil des notifications recueillies en ville au CRPV de Montpellier diffère légèrement de celui des établissements de santé.

**Docteur Virginie Brès (Montpellier)**

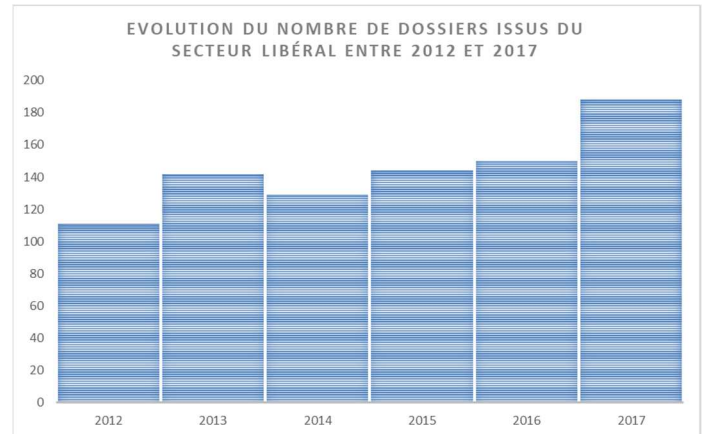
L'essor des activités de pharmacovigilance vers le secteur libéral est un objectif essentiel et se traduit par de multiples actions de promotion et de communication vers les acteurs de la médecine ambulatoire du CRPV de Montpellier.

Pour l'année 2017, parmi les 1307 notifications envoyées au CRPV par les professionnels de santé, 771 (59%) proviennent du CHU de Montpellier, 343 (26%) d'autres établissements de santé publics ou privés et 193 (15%) de professionnels de santé libéraux, mais le nombre de déclarations de ces derniers est en constante augmentation (Fig. 1A).

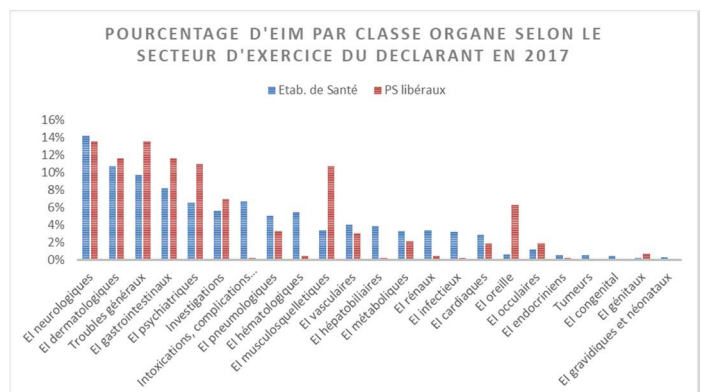
Il est à noter que le profil des observations recueillies en ville diffère légèrement de celui des établissements de santé. La pharmacovigilance a pour habitude de classer les effets indésirables médicamenteux (EIM) en fonction du diagnostic médical selon des *System Organ Classes (SOC)*. Le SOC « Affections du système nerveux » est le plus représenté à la fois en ville et en établissement de santé (14% pour les deux) et les « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » représentent également une part similaire (12% et 11%). En revanche, certains EIM sont légèrement plus déclarés en ville : il s'agit des « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (14% et 10%), « Affections gastro-intestinales » (12% et 8%) et « Affections psychiatriques » (11% et 7%). Enfin, le secteur libéral notifie nettement plus les EIM du SOC « Affections musculo-squelettiques » (11% et 3%) (Fig. 1B).

Les classes de médicaments (ATC) les plus impliquées dans les déclarations sont les médicaments du « système nerveux » (27% à l'hôpital et 9% en ville), les « anti-infectieux à usage systémique » (17% à l'hôpital et 15% en ville) et les médicaments du « sang et organes hématopoïétiques » qui sont particulièrement représentés dans les déclarations d'EIM en établissement de santé (17% contre seulement 1% en secteur libéral).

**Fig 1A**



**Fig 1B**



## Ciprofloxacine et énalapril : nouvelle interaction médicamenteuse à prendre en compte ?

**Docteur Agnès Sommet (Toulouse)**

Une analyse de la base de Pharmacovigilance de l'OMS VigiBase a permis de relever 16 cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) liée à la prise d'énalapril associé à la ciprofloxacine.

Chacun des médicaments est connu pour provoquer des effets indésirables rénaux, mais l'interaction médicamenteuse n'est pas « attendue » (non mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit). L'utilisation d'énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) peut entraîner une insuffisance rénale due à une altération rénale hémodynamique dans des situations cliniques particulières, ou avec d'autres médicaments affectant le débit de filtration glomérulaire (AINS par exemple).



Une augmentation de la créatininémie peut être observée avec la ciprofloxacine, avec une notification d'IRA concernant environ 1 patient sur 1500 traités.

Parmi les 16 cas relevés dans VigiBase, la plupart présentaient des facteurs de risque rénaux tels que l'âge. Toutefois, l'IRA ne s'est manifestée que lorsque la ciprofloxacine a été ajoutée chez des patients auparavant sous énalapril.

Ce signal suggère donc qu'il existe un risque supplémentaire d'IRA avec la ciprofloxacine chez des patients prenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

## Corticoïdes inhalés dans l'asthme : effets secondaires moindres mais bien présents d'après la thèse d'exercice de pharmacie de Charlotte Benoit (Montpellier janvier 2018)

La physiopathologie de la crise d'asthme comprend 3 éléments clés : une bronchoconstriction des muscles lisses, une inflammation de la muqueuse bronchique et une hyper-sécrétion de mucus dans la lumière des bronches. La sévérité de l'asthme est liée à court terme au bronchospasme, à moyen terme à l'inflammation bronchique et, à long terme, au remodelage anormal des voies aériennes. Parmi les principaux médicaments ciblant l'inflammation, les corticoïdes inhalés représentent actuellement la référence.

Les glucocorticoïdes agissent sur de nombreux éléments clés de la réponse inflammatoire. Ils sont responsables de la diminution de synthèse de nombreuses cytokines inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF $\alpha$ , l'IL-6, l'IL-8 et l'IL-12. L'activité anti-inflammatoire de ces corticoïdes inhalés est liée à la quantité de produit déposée dans les bronches lors de chaque inhalation, au temps de rétention pulmonaire de la forme active et à la liaison aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes.

Les effets indésirables cortico-induits sont liés à la biodisponibilité de chaque produit et à sa vitesse d'élimination. La fraction déglutée (qui représente 60 à 90% de la dose inhalée) est absorbée au niveau du système digestif. Le premier passage hépatique peut aboutir à la formation de métabolites de faible activité glucocorticoïde. Ensuite, le corticoïde,

lipophile, va facilement se distribuer au niveau plasmatique. L'impact des corticoïdes au niveau systémique va être atténué par la fixation aux protéines plasmatiques et la clairance plasmatique en phase d'élimination. La co-administration de traitements nécessitant des voies métaboliques communes peut influencer l'exposition systémique en corticoïdes et être à l'origine d'interactions médicamenteuses (comme par exemple les inhibiteurs enzymatiques : imidazolés, macrolides).

*Les effets indésirables locaux* liés aux corticoïdes inhalés se concentrent au niveau de la zone oro-pharyngée, en raison du dépôt de principe actif sur la muqueuse. De nature moins sévère que les effets systémiques, ils peuvent néanmoins avoir un impact sur l'observance du traitement. Parmi les symptômes les plus fréquents, les patients peuvent présenter une candidose oropharyngée, une dysphonie, une raucité de la voix avec sifflements et une toux.

*Les effets indésirables généraux* sont cutanés (atrophie cutanée, ecchymoses), oculaires (glaucome, cataracte) ou encore osseux (retard de croissance, ostéoporose), syndrome de Cushing et à plus long terme, risque d'une insuffisance surrénalienne. (*Médecine thérapeutique/Pédiatrie 2003,6, 31*) (*Rev Méd Suisse 2012,363*)

Molécule	Dépôt Pulmonaire	Lipophilie	Réaction de conjugaison lipidique
Béclométasone	50%	Moyenne	Non
Budésonide	30%	Faible	Oui
Fluticasone	10-20%	Importante	Non
Mométasone	-	Importante	Non
Ciclésone	50%	Importante	Oui

## Actualités de Pharmacovigilance du Tramadol

Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)

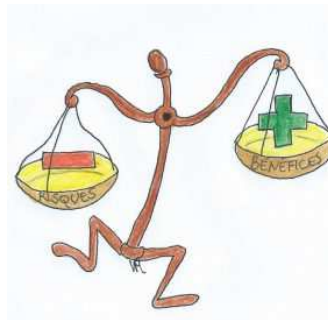
Le tramadol, un agoniste des récepteurs opiacés de type mu et également inhibiteur de la recapture de la sérotonine, fait partie des antalgiques de palier 2. Il est l'un des médicaments les plus prescrits en France. Le CRPV de Toulouse est chargé de son suivi de pharmacovigilance.

Les données concernant les effets indésirables « graves » notifiés au réseau des CRPV français entre 2011 et 2015 viennent d'être publiées. Pendant ces 4,5 ans, 1512 notifications ont été enregistrées. Il s'agit principalement d'effets indésirables « graves » neurologiques [29,4 % dont des altérations de la conscience (13,2 %) et des convulsions (6,7 %)] puis psychiatriques (22,8 % donc des confusions pour 14,6 % et des hallucinations pour 7,3 %) et enfin gastro-intestinaux (17 % dont 9,6 % de nausées et vomissements).

Ce suivi de pharmacovigilance met également en évidence des effets indésirables graves « inattendus », ce qui

veut dire non indiqués dans le RCP actuel du médicament : hyponatrémies, hépatites cholestatiques, syndromes sérotoninergiques. Ce dernier type d'effets indésirables peut survenir avec le tramadol seul en cas de surdose (*Thérapie 2017, 72, 615*).

Sachant apprécier la balance bénéfices risques de ce médicament pour bien le prescrire ! Et déclarer au CRPV !



## Syndromes hémolytiques et urémiques d'origine médicamenteuse : à propos de 2 cas associés au kétoprofène

Docteurs **Virginie Bres** et **Julie Lebrun** (Montpellier)

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une microangiopathie thrombotique qui se présente habituellement sous la forme d'une triade comprenant une insuffisance rénale aiguë, une anémie hémolytique microangiopathique et une thrombocytopenie. L'atteinte rénale, souvent oligo-anurique, est provoquée par la formation de microthrombi au niveau de la lumière vasculaire des glomérules et des artéioles. S'il ne s'accompagne pas de diarrhées à shiga-toxine, le SHU est défini comme atypique. Dans sa forme familiale, le SHU atypique est associé à des anomalies génétiques de protéines régulatrices du complément. Dans sa forme sporadique, il peut survenir dans le cadre d'une maladie systémique, d'une transplantation, d'une néoplasie ou suite à différents traitements médicamenteux. Les catégories de médicaments les plus fréquemment rapportées comme pouvant induire un SHU comprennent des immunosuppresseurs, des antiagrégants plaquettaires et des cytostatiques. Parmi les mécanismes proposés, la mitomycine et la cyclosporine pourraient induire une toxicité directe au niveau de la membrane endothéliale tandis que la quinine, la ticlopidine et le clopidogrel pourrait concourir à un processus immuno-allergique. Pour la majorité des molécules, aucun mécanisme n'est établi. Nous avons retrouvé dans la littérature un cas de SHU induit par l'ibuprofène, un autre par le pranoprofène. Ce sont à notre connaissance, les seuls cas publiés associés à l'utilisation des AINS.

Nous avons récemment été destinataires de deux déclarations de SHU survenant chez des patientes exposées au kétoprofène. La première est une femme de 19 ans qui après une dose unique de kétoprofène, a présenté une diarrhée et des vomissements. Une insuffisance rénale et une thrombopénie ont rapidement été mises en évidence. Le diagnostic de SHU atypique a été posé et malgré un traitement à l'écuzimab, un inhibiteur de la voie terminale du complément, une transplantation rénale a dû être réalisée un an plus tard. Le deuxième patient est une femme de 68 ans. Après 4 jours de traitement par kétoprofène pour douleurs au genou, elle a présenté une insuffisance rénale, une anémie hémolytique et une thrombocytopenie. Le diagnostic de SHU atypique est évoqué. Deux mois plus tard, la fonction rénale de la patiente s'est normalisée.

Le mécanisme selon lequel le kétoprofène, voire la classe des AINS pourraient induire un SHU reste non élucidé. Le médicament ou bien ses métabolites pourraient être impliqués. Néanmoins, en raison de l'utilisation généralisée des AINS et du pronostic souvent réservé cette pathologie, ces cas devraient alerter sur une association possible et méconnue entre les AINS dont le kétoprofène et le SHU.

## Complications graves vésicales, biliaires de la kétamine et risque d'abus : Quand dose et durée changent la donne...

Professeure **Joëlle Micalef** (Marseille), Docteur **Nadine PetitPain** (CRPV de Nancy) et Docteur **Michel Mallaret** (CRPV de Grenoble)

La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est un « vieux » et indispensable médicament, sans équivalent en anesthésie-réanimation, expliquant qu'il figure, naturellement et encore sur la liste essentielle des Médicaments de l'OMS. Les travaux fondamentaux et cliniques de neuropsychopharmacologie utilisant la kétamine, comme médicament traceur ou analyseur des comportements ont « explosé » (plus de 700 publications par an), ouvrant la porte à de nouvelles perspectives physiopathologiques notamment dans le champ des maladies neurologiques et psychiatriques (*Drug Discov Today* 2014;19, 1848 ; *Thérapie*. 2016;71, 1).

Dans ce contexte, les rapports récents de Pharmacovigilance sur la kétamine par la Pharmacovigilance et l'Addictovigilance apportent *a fortiori* un éclairage important avec de nouvelles informations pharmacologiques et médicales.

Ces dernières années, son usage clinique s'est répandu notamment dans le traitement de la douleur et celui de la dépression au delà de ses indications initiales de l'AMM ou des recommandations de 2010 dans la douleur en situation palliative avancée chez l'adulte ou des douleurs post-opératoires de 2016. Pourtant, les données de la littérature soulignent que le bénéfice attendu tant dans la douleur et dans la dépression est faible (*pour revue voir F1000Research* 2017;6:1711 ; *Lancet Psychiatry* 2015, 2, 1057). Les modalités d'admini-

nistration très hétérogènes, *pour ne pas dire exotiques*, se caractérisent par des administrations répétées de faible ou forte dose sur plusieurs jours, semaines ou de cycles par mois.

Molécule pleiotropique d'action complexe, son utilisation avec des doses itératives a conduit à l'émergence d'effets indésirables graves touchant l'appareil urinaire (cystite interstitielle, hématurie, sténose bilatérale des uretères, hydronéphrose,...) et les canaux biliaires (cholangite ischémique ou sclérosante, hépatite,..). Cette toxicité vésicale a été décrite initialement chez les abuseurs de kétamine en Asie et ailleurs depuis. Elle a été confirmée depuis par de nombreux travaux expérimentaux chez le rat soulignant une toxicité directe de la kétamine. Enfin ces expositions répétées, prolongées, (quel qu'en soit l'usage : douleur, dépression, troubles liés au stress post-traumatique, troubles de l'humeur...) d'une substance psychoactive avec un potentiel d'abus bien connu, conduisent souvent à une entrée dans l'addiction *a fortiori* chez des patients vulnérables (comme les patients douloureux chroniques ou encore les patients atteints de pathologies psychiatriques). A ces risques iatrogènes somatiques graves, s'ajoute donc celui du risque d'abus.

Autant de raisons pour souligner l'urgence à sécuriser son utilisation.

## Réactions allergiques retardées sous omalizumab

Docteur Geneviève Durrieu (Toulouse)

L'omalizumab Xolair® est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur les immunoglobulines E (IgE) sériques libres. Il empêche leur fixation sur les mastocytes et prévient ainsi leur dégranulation lors d'une exposition allergénique. L'omalizumab est prescrit, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients âgés de plus de 6 ans atteints d'asthme allergique persistant sévère dépendant aux IgE. Il possède aussi une indication dans l'urticaire chronique spontanée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Des réactions de type maladie sérique, réactions allergiques retardées de type III, sont observées avec les anticorps monoclonaux humanisés, dont l'omalizumab. Il s'agit d'un effet indésirable rare qui survient 1 à 5 jours après l'administration de la première injection ou des injections suivantes. Il se manifeste par une arthrite/arthralgie, un rash (urticaire ou

autres formes), une fièvre et une lymphadénopathie.

Le journal *Pediatric Allergy and Immunology* (2018 Feb 14. doi: 10.1111/pai.12877) vient de publier le premier cas de réaction de type maladie sérique, avec réintroduction positive, chez une enfant de 12 ans traitée par omalizumab pour une urticaire chronique spontanée. Compte tenu de l'augmentation des prescriptions de ce médicament en pédiatrie, cet effet indésirable doit être connu et surveillé.



## Aggravation d'infection sous AINS : manque d'information des patients !

Docteur Claire de Cancaude (Toulouse)

Un cas d'aggravation d'infection (pneumopathie basale), avec pleurésie puis complication par une pachypleurite enkystée, chez un jeune homme par ailleurs en bonne santé, a récemment été déclaré au centre de pharmacovigilance de Toulouse. Le patient est traité pour une angine, avec test streptococcique négatif, et une hyperthermie à 40° par de l'amoxicilline. Après 6 jours d'antibiothérapie, il subsiste une douleur inconstante basithoracique gauche avec irradiation à l'épaule. Il est de nouveau mis sous amoxicilline. Au bout de 4 jours, le patient retourne voir son médecin traitant pour persistance des douleurs thoraciques gauches, fièvre et apparition de dyspnée. Il est hospitalisé durant 15 jours avec les complications évoquées et changements d'antibiothérapie. Il apparaît que le patient a pris de l'ibuprofène, probablement en automédication, pendant la 2<sup>ème</sup> partie du traitement par l'antibiotique.

Le risque de complications suppuratives liées à la prise d'AINS chez des patients atteints de pneumonie communau-

taire est bien identifié, souvent bien connu des professionnels de santé, mais un manque d'information des patients peut également entraîner des situations graves. Le médecin et le pharmacien ont donc un rôle majeur à jouer dans l'éducation et la surveillance des patients. Les AINS font partie des médicaments les plus vendus en ville (*données ANSM 2013*) avec des indications larges, dont la fièvre, sans précision particulière claire. Or, il existe encore trop de cas graves de complications d'infections bactériennes sous AINS (en cas d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL le plus souvent). En effet, non seulement les AINS masquent les premiers signes infectieux retardant la prise en charge à l'origine, mais pourraient également avoir un rôle propre par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire.

Le paracétamol doit être utilisé en première intention en cas de fièvre et il convient de proscrire la prise d'AINS en cas d'infection respiratoire des voix basses. (*Note Société de Pneumologie de Langue Française 16/01/2017 ; Chest 2011, 139, 387*).

## Caries Dentaires Médicamenteuses : y penser !

Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)



L'équipe de Pharmacologie Médicale et de Pharmacovigilance (PV) de Toulouse a recherché dans VigiBase®, la base mondiale de PV de l'OMS, les médicaments à l'origine de caries dentaires. Elle a étudié les cas « suspects » (selon la définition OMS officielle) et effectué des analyses de disproportionnalité pour approcher les signaux éventuels.

A partir de 5229 notifications de caries dentaires, les au-

teurs ont identifié 733 médicaments différents associés à cet effet indésirable. A côté des atropiniques (évidemment), un signal a été mis en évidence avec des neuropsychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, opioïdes), immunomodulateurs (interférons, tériflunumide...), ostéotropes (biphosphonates), pneumotropes (agonistes beta 2) et les corticoïdes.

Les principaux mécanismes pharmacodynamiques retenus ont été les modifications du volume ou de la composition salivaire (61% des médicaments), du métabolisme osseux (35%), une hyperglycémie (36%) et une immunosuppression (36%) (*Drug Saf 2017, 40, 1249*).

Un effet indésirable à connaître, à rechercher et à déclarer à son CRPV !

# Médicaments & Reproduction



## Piqûre de rappel : Vaccination autour de la grossesse

**Docteur Isabelle Bourgeois-Mondon (Toulouse)**

Pendant longtemps, aucun vaccin n'était recommandé pendant la grossesse, sauf en cas de risque infectieux immédiat. En France, actuellement, le vaccin inactivé contre la grippe est le seul vaccin recommandé au cours de la grossesse quel que soit le terme. En effet, la grippe peut causer des complications graves pendant la grossesse, tant pour la mère (complications respiratoires et décès notamment) que pour le fœtus (risque d'hypotrophie, naissance prématurée, décès in utero...). De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées sur des milliers de femmes enceintes vaccinées au cours de la grossesse. Elles n'ont pas retrouvé d'association entre la vaccination et des effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus (mortalité fœtale, malformations congénitales ou prématurité). Enfin, le vaccin administré en cours de grossesse apporte une protection du nourrisson dans les six premiers mois de vie du fait d'un passage transplacentaire des anticorps IgG maternels.



Par ailleurs, certains vaccins sont recommandés en France en post-accouchement. Les vaccins vivants atténués contre la rubéole et la varicelle sont recommandés chez les femmes non immunisées en post-accouchement en prévention d'une contamination au cours d'une éventuelle future grossesse. En

effet, la varicelle et la rubéole au cours d'une grossesse peuvent entraîner des malformations congénitales très graves chez le fœtus. Concernant la vaccination contre la coqueluche, les recommandations ne sont pas uniformes au niveau international. En Suisse, ce vaccin est recommandé chez la femme enceinte afin de protéger les nouveau-nés de la coqueluche et de ses complications graves (apnées, défaillances cardiorespiratoires, décès) (*Revue Médicale Suisse, 2016;12:1708*). Le vaccin permet une immunisation passive du fœtus par transfert in utero des anticorps. Le nouveau-né sera donc protégé avant la propre primovaccination à l'âge de 2 mois. Quant à la France, elle en reste pour le moment seulement à la stratégie du cocooning qui vise à vacciner l'entourage proche (père, fratrie...) pendant la grossesse et les mères séronégatives en post-accouchement de manière à protéger le nouveau-né de l'infection.

En pratique, en France, pendant la grossesse, la vaccination contre la grippe doit être encouragée du fait des complications sévères chez la femme enceinte, le fœtus et le nourrisson. En période post-partum, les vaccins contre la rubéole et la varicelle sont recommandés chez les femmes non immunisées. Enfin, afin de protéger les nourrissons de moins de six mois de la coqueluche, la stratégie cocooning doit être appliquée.

## Isotrétinoïne : encore et toujours des grossesses exposées !

**Docteur Christine Damase-Michel (Toulouse)**

En ce début d'année 2018, l'unité « médicaments, reproduction, grossesse et allaitement » du Service de Pharmacologie Clinique a reçu plusieurs appels concernant la prise d'isotrétinoïne. Dans un cas, il s'agissait d'une prise dans le mois précédant la date de début de grossesse, (avec une boîte restante dans l'armoire à pharmacie); dans deux cas, d'une prise en début de grossesse, en raison d'un échec de contraception, contraception par la méthode « naturelle dite du retrait » pour l'une d'entre elle ! Enfin, une patiente nous a contactés pour disposer d'un 4ème avis, sur le délai à respecter avant d'envisager une grossesse après arrêt de la prise d'isotrétinoïne, les divers professionnels de santé qu'elle avait interrogés jusqu'alors à ce propos lui ayant donné des réponses divergentes (mais néanmoins prudentes !)

Petit rappel donc !

L'isotrétinoïne orale (Acnetrait<sup>®</sup>, Concracné<sup>®</sup>, Curacné<sup>®</sup>, Procuta<sup>®</sup>) est un rétinoïde indiqué en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement de l'acné sévère lorsque les traitements classiques

comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces. Elle expose à un risque tératogène élevé et est contre-indiquée pendant la grossesse. En raison de sa longue demi-vie et de celle de son métabolite, **un mois de contraception EFFICACE** est requis **après l'arrêt** du traitement par voie orale. Depuis 2015, la prescription initiale d'isotrétinoïne est réservée aux dermatologues. Et prescription et délivrances sont soumises à des règles strictes (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>)

Enfin, d'autres rétinoïdes sont sur le marché, comme l'ali-rétinoïne (Toctino<sup>®</sup>) indiqué dans l'eczéma chronique (contraception obligatoire pendant, et un mois après la fin du traitement) et l'acitrétine (Soriatane<sup>®</sup>), médicament indiqué dans le psoriasis, pour lequel la durée de contraception nécessaire après la dernière prise a été portée à **3 ans** en 2017.

## Le point sur la supplémentation en acide folique pendant la grossesse

**Docteur Justine Bénévent (Toulouse)**

Il est maintenant clairement établi que la supplémentation en acide folique (appelé aussi « folates » ou « vitamine B9 ») réduit le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (*BIP31.fr 2015, 22, 50*). Ainsi, une supplémentation systématique en acide folique est recommandée 1 mois avant et pendant les 2 premiers mois de grossesse. Cette recommandation est confortée par l'émergence de nouvelles données, notamment concernant les effets à long terme chez les enfants de mères ayant reçu une supplémentation périconceptionnelle en acide folique.

En effet, une étude cas-témoin (*JAMA Psychiatry, 2018, 75, 176*), conduite à partir d'une cohorte de 43 000 enfants, a mis en évidence un risque réduit de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants dont les mères ont reçu une supplémentation en acide folique avant et pendant la grossesse, par rapport à ceux dont la mère n'a pas eu une telle supplémentation. De tels résultats sont également observés chez les enfants exposés *in utero* aux médicaments antiépileptiques.

Cependant, tous les effets à long terme de la supplémentation en acide folique ne sont pas encore connus et certaines études suggèrent un risque augmenté d'allergie (alimentaire, asthme) chez les enfants de mères ayant reçu de fortes doses d'acide folique.

Les résultats de ces premières études évaluant les effets à long terme de l'exposition *in utero* à l'acide folique doivent être confirmés par d'autres études. Néanmoins, il est important de rappeler la nécessité de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique, en respectant la posologie de 0.4 mg /jour, sauf chez les femmes qui ont un risque élevé (récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural et prise de certains médicaments antiépileptiques), pour qui la posologie recommandée est de 5 mg/j.



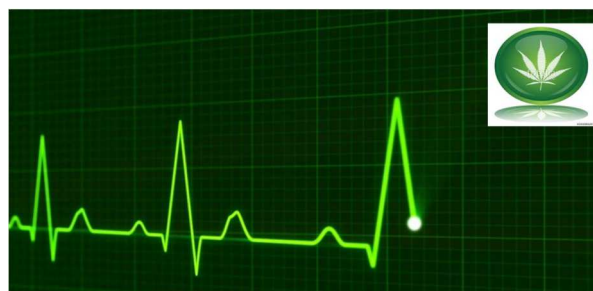
## Addictovigilance

### Abus de cannabis et infarctus du myocarde : une nouvelle étude pharmacoépidémiologique disponible

**Docteur Emilie Jouanjus (Toulouse)**

En 2017, une revue systématique de la littérature étudiant le risque cardiovasculaire associé à l'utilisation de cannabis nous avait amené à conclure que ce risque correspondait principalement à une augmentation de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (*Current Curr Atheroscler Rep. 2017; 19,26*). Le niveau de preuves était plus faible concernant le risque de complications cardiaques. Une nouvelle étude pharmacoépidémiologique a été réalisée aux Etats-Unis entre 2011 et 2016 (Cleveland, Ohio) évaluant l'incidence des infarctus du myocarde et leur association à l'abus de cannabis au sein d'une large cohorte de patients. Les résultats ont été présentés lors de l'American College of Cardiology (ACC) Annual Scientific Sessions 2017 (*JACC, 2017,69 11 Supplement*). L'incidence cumulée d'infarctus du myocarde était significativement plus élevée chez les consommateurs de cannabis (Risque relatif (RR) : 1,44, Intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 1,39-1,50). Ce risque était nettement plus marqué chez les sujets jeunes âgés de 25 à 29 ans (RR : 3,20, IC95% : 2,51-4,07) et de 30 à 34 ans (RR : 4,56, IC95% : 3,75-5,54). L'association restait significative après ajustement sur l'âge, l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes, le diabète, le tabagisme, l'abus d'alcool et l'abus de cocaïne.

Dans l'attente de la publication des résultats complets, cette étude vient compléter les données déjà disponibles concernant les complications cérébrovasculaires du cannabis en confirmant qu'il existe également un risque cardiaque.





## Augmentation des signalements de complications liées à l'usage de cocaïne

**Docteurs Céline Eiden et Hélène Peyrière (Montpellier)**

Récemment, les signalements de complications liées à l'usage de cocaïne et répertoriés dans les différents outils pharmacoépidémiologiques du réseau d'Addictovigilance ont fait l'objet d'une analyse.

Un total de 1486 notifications spontanées (âge médian 35.0 ans [IQ<sub>25-75</sub> : 28-42]; 75% d'hommes) ont été rapportées au réseau Français des centres d'addictovigilance entre 2010 et 2017, avec une augmentation non négligeable de la fréquence des cas graves (70% en 2010, 77% en 2017). Le taux de notification rapporté au nombre total de notifications passe de 2.7% en 2010 à 9.4% en 2017. Vingt-huit pour cent des notifications proviennent de la région Occitanie.

La voie nasale est le mode de consommation le plus rapporté (51%, 481 cas), mais également les voies injectables (31%, 297 cas) ou inhalées (25%, 240 cas). Même si la forme cocaïne poudre est majoritaire (69%), la proportion de consommation de crack (*free base*) par voie inhalée augmente. Une polyconsommation est notée pour la moitié des cas (hors alcool).

Les complications décrites sont psychiatriques (35% ; agitation, troubles anxieux, troubles délirants), cardio-

vasculaires (30% à type de trouble du rythme/de la conduction, douleur thoracique) (neurologiques (27% ; perturbation de la conscience, crises et troubles convulsifs) ; infectieuses (12% ; infections cutanées, endocardites) ; respiratoires (8% ; dépression respiratoire) et ORL (3% ; surtout des nécroses nasales).

Ce bilan inquiétant nécessite la poursuite de la surveillance sanitaire de cette substance et la mise en place d'information et de prévention auprès des usagers.



## Variabilité interindividuelle de l'efficacité de la méthadone : rôle du cytochrome CYP2D6

**Docteur Camille Ponté et Professeur Anne Roussin (Toulouse)**



La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes mu indiqué dans la substitution de la dépendance aux opioïdes, avec une prise par jour. L'instauration de méthadone est progressive, en vue d'atteindre un état d'équilibre des concentrations sanguines et la posologie efficace pour le patient : celle qui supprimera les symptômes du sevrage et limitera la prise d'autres opioïdes. Les doses administrées conduisent à des méthadonémies très variables entre individus : une étude chez 180 patients sous substitution a montré que pour obtenir une concentration plasmatique donnée à l'état d'équilibre, les doses théoriques de méthadone peuvent varier jusqu'à 17 fois entre deux sujets (*Drug Alcohol Depend*,2000,61,47). Parmi les facteurs identifiés, la capacité de métabolisation hépatique est à considérer. La méthadone est

notamment transformée en métabolite inactif par le cytochrome CYP2D6. Le statut génétique du patient (métaboliseur lent/faible, extensif/normal ou ultra-rapide/fort) vis-à-vis du CYP2D6 influence la méthadonémie. Les sujets métaboliseurs ultra-rapides présentent une activité enzymatique excessive qui les expose à une moindre efficacité de la méthadone. Une étude a montré une différence significative de la dose médiane de méthadone administrée, au sein d'un groupe de métaboliseurs ultra-rapides, entre ceux qui se maintiennent sous méthadone (145 mg/jour) et ceux qui échouent dans la substitution (75 mg/jour) (*J Clin Psychopharmacol*,2001,21,229-34).

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 varie en fonction du groupe ethnique de l'individu : on retrouve 1 à 10% de métaboliseurs ultra-rapides dans la population caucasienne, 0 à 2% dans la population asiatique et jusqu'à 29% dans la population éthiopienne (*Rev Med Suisse*,2004,0,23775).

L'adaptation des posologies de méthadone doit être guidée en première intention par l'évaluation clinique, et non la dose de méthadone ou la méthadonémie. Par ailleurs, de nombreuses substances, médicamenteuses ou non, interagissent avec le CYP2D6 et sont susceptibles de modifier le métabolisme de la méthadone. Une analyse pharmacologique apparaît indispensable en vue d'éliminer une éventuelle interaction qui pourrait altérer l'efficacité de ce médicament.

# Brèves des Agences du Médicament

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

## ⇒ Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale.

La metformine est le médicament de référence du diabète de type 2, dont les bénéfices chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été démontrés lors d'une procédure d'évaluation européenne en 2016.

Suite à cette évaluation, la contre-indication de ces médicaments dans le cas d'une insuffisance rénale modérée a été supprimée. Il est recommandé désormais d'adapter la posologie à la fonction rénale. La metformine reste en revanche contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. L'ANSM souhaite rappeler que la metformine expose à un risque très rare d'acidose lactique, parfois fatal, justifiant la surveillance des facteurs de risque, en particulier : choc cardiogénique ou hypovolémique, insuffisance cardiaque sévère, traumatisme sévère et septicémie.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Débit de Filtration Glomérulaire ou DFG compris entre 30 et 60 ml/min), le risque d'acidose lactique est réduit par une adaptation de la posologie, ainsi qu'une surveillance supplémentaire de la fonction rénale. Une actualisation des mises en garde et précautions mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice a été réalisée.

## ⇒ Amoxicilline injectable et risque de cristalluries.

Le risque de survenue de cristalluries est connu lors d'un traitement par amoxicilline. Il est principalement rapporté avec les formes injectables, avec ou sans acide clavulanique, en curatif ou en antibioprophylaxie. Depuis 2010, le nombre de cas rapportés au réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) augmente. Une enquête de pharmacovigilance a donc été réalisée pour rechercher notamment les facteurs favorisant la survenue d'une cristallurie chez un patient traité par amoxicilline sodique (injectable).

Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par **fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)**.

### CONFLITS D'INTERETS

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

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

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

⇒ **Acide tranexamique Exacyl®** 0,5 g/5 ml I.V., solution injectable et risque potentiel d'atteinte rénale aiguë en cas d'utilisation de doses supérieures à 2 g (doses totales) dans les Hémorragies du Post-Partum (HPP)

⇒ **Acide obéticholique Ocaliva®**: Renforcement de l'adaptation posologique chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive avec insuffisance hépatique modérée à sévère.

⇒ **Ulipristal Esmya®**: suspension des initiations et surveillance de la fonction hépatique des patientes en cours de traitement

⇒ **Tobramycine Nebcine®** injectable: ne pas utiliser par voie inhalée. Des prescriptions et administrations de Nebcine injectable par voie inhalée ont été identifiées. Or, d'une part, la forme pharmaceutique, en solution injectable, n'est pas adaptée à une utilisation par voie inhalée. D'autre part, la présence de sulfites sous forme d'anhydride sulfureux peut entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique ou provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

⇒ **Saccharomyces boulardii (ultra-levure)**: ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés.

⇒ **Cladribine Litak®, Leustatine®** et risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

⇒ **Produits de contraste à base de gadolinium** et rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues

**NB : N'oubliez pas de déclarer à votre CRPV les effets indésirables médicamenteux et d'autres que vous suspecteriez, même s'ils vous paraissent connus (« attendus »).**

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

Le Centre de Pharmacovigilance est une unité clinique de :

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

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

# ASMR des Nouveaux 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) :

- **Carfilzomib Kyprolis®**, 10 mg, 30 mg et 60 mg, poudre pour solution pour perfusion, indiqué dans l'extension d'indication :

« En association à la dexaméthasone seule, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2830613/fr/kyprolis](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2830613/fr/kyprolis)

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

- **Cénégermine Oxervate®**, 20 µg/ml, collyre en solution, indiqué dans :

« Traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2820103/fr/oxervate](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2820103/fr/oxervate)

- **Daratumumab en association Darzalex®**, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :  
« en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2808583/fr/darzalex-en-association](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808583/fr/darzalex-en-association)

- **Regorafenib Stivarga®**, 40 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :

« En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafenib. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2825855/fr/stivarga-chc](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2825855/fr/stivarga-chc)

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

- **Chlorhydrate de tramadol / dexkétoprofène Skudexum®**, mg/25 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :

« Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dexkétoprofène. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2834498/fr](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2834498/fr)

## skudexum

- **Daratumumab en monothérapie Darzalex®**, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :

« En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2808595/fr/darzalex-monotherapie](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808595/fr/darzalex-monotherapie)

- **Immunoglobuline humaine normale Hyqvia®** ; coadministré avec la hyaluronidase humaine recombinante), 100 mg/ml, solution pour perfusion par voie sous-cutanée, dans deux nouvelles indications :

« Traitement substitutif chez [...] l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps ; »

« Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients (enfants et adultes) avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2823770/fr/hyqvia](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2823770/fr/hyqvia)

- **Lacosamide Vimpat®**, 50mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimés pelliculés, 10 mg/ml, sirop et 10 mg/ml, solution pour perfusion, dans l'extension d'indication :

« En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2818028/fr/vimpat](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818028/fr/vimpat)

- **Lévonorgestrel Kyleena®**, 19,5 mg, système de diffusion intra-utérin, indiqué dans :

« Contraception pour une durée maximale de 5 ans. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2824470/fr/kyleena](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2824470/fr/kyleena)

- **Raltégravir Isentress®** 600 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :

« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes et les enfants pesant au moins 40 kg. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2818004/fr/isentress](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818004/fr/isentress)

- **Ribociclid Kisqali®**, 200 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :

« En association avec un inhibiteur de l'aromatase est indiqué comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2827573/fr/kisqali](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2827573/fr/kisqali)

- **Sarilumab Kevzara®**, 150 mg, 200 mg solution injectable en seringue préremplie ou en solution injectable en stylo prérempli :
  - « en association au méthotrexate (MTX) chez les pa-

tients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). » Ce médicament « peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2810337/fr/kevzara](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2810337/fr/kevzara)

- **Ziconotide Prialt®**, 100 mcg/ml, solution pour perfusion, indiqué dans :
  - « traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2835401/fr/prialt](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2835401/fr/prialt)