

BIP Occitanie

Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Juin 2018

BIP Occitanie 2018; 25(2): 25 - 46



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

- **Centre 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 :

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec l'application VigiBIP

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

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

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

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28
E-mail: ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

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

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84
E-mail : dopage@chu-toulouse.fr

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

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

- **Site Internet : 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
Site internet : 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
Site internet : www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/
Déclaration en ligne: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**

Tel : 04 67 33 62 61
Fax : 04 67 33 67 51
E-mail: toxico@chu-montpellier.fr

RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

La date fixée : mercredi 7 novembre 2018 à 19 heures où nous accueillerons le responsable du service médical du Monde, le Dr Paul Benkimoun qui nous parlera de «Médicaments : informer sans déformer».



SOMMAIRE

• Editorial	26	• ASMR des nouveaux médicaments	41
• L'Ordonnance de BIP31.fr	27	• Consultation «Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance »	42
• Pharmacologie Clinique	28	• Application VigiBip	43
• Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie	31	• Page Facebook du service	43
• Médicaments & Reproduction	37	• A vos Agendas !	44
• Pharmacologie Sociale	37	• Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	45
• Addictovigilance	38		
• Brèves de l'ANSM	40		

Editorial

« I have a dream »

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le lecteur me pardonnera cet emprunt au célèbre discours de Martin Luther King le 28 août 1963 devant le Lincoln Memorial, à Washington, D.C., durant la Marche sur Washington pour l'emploi et la liberté devant plus de 250 000 personnes.

Oui, j'ai fait un « rêve pharmacologique » ! J'ai, en effet, rêvé que :

- Les médicaments prescrits dans les maladies chroniques n'étaient que ceux à l'efficacité prouvée en excluant tous les produits uniquement actifs sur des critères intermédiaires...
- Nous, prescripteurs évaluons désormais de façon équilibrée les bénéfices et les risques des médicaments, en ne surestimant pas les premiers (les seuls connus avant l'AMM) et en ne minimisant plus les seconds (le plus souvent mal définis au moment de la commercialisation)...
- L'information indépendante sur le médicament était la règle, officialisée et accessible à tous dans notre pays...
- La recherche clinique sur les effets indésirables des médicaments (recherche en pharmacovigilance) était soutenue et encouragée de la même façon que celle sur les bénéfices...
- Les professionnels de santé avaient compris les intérêts (pour leurs patients et pour eux-mêmes) de la déclaration des effets indésirables médicamenteux aux structures officielles de Pharmacovigilance (CRPV et CEIP-A)...
- La Pharmacovigilance, c'est-à-dire l'étude de l'efficacité, des risques et conditions d'utilisation en vie réelle des médicaments, était enfin reconnue comme discipline majeure d'enseignement, de soin et de recherche...
- Et enfin, que nous tous étions attachés à « Prescrire juste, au lieu de juste prescrire ! »...



L'Ordonnance de BIP31.FR

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

Professeur Jean-Louis Montastruc et Docteur François Montastruc - Toulouse



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

Monsieur H... 69 ans souffre depuis plusieurs années de maladie de Parkinson traitée par *levodopa + carbidopa Sinemet® 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'*alimémazine*, 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.

NB : une regrettable erreur typographique s'est glissée dans la rédaction de cette ordonnance. Nous avons écrit, au lieu d'alimémazine, acépromazine, une phénothiazine, antagoniste compétitif des récepteurs dopaminergiques D2 centraux (autrefois dans Noctran®, en association avec acéprométazine et clorazépam) qui n'est plus commercialisée en France ou en Espagne. Elle est aujourd'hui utilisée seulement comme tranquillisant en médecine vétérinaire, notamment en prémédication, chez les carnivores domestiques et le cheval. Il fallait lire alimémazine Théralène®. De toute façon, la lecture de la DCI avec «azine» suffisait pour répondre à la question. Une seconde erreur involontaire s'est glissée dans le nom de spécialité de la levodopa puisque l'association levodopa + carbidopa correspond au Sinemet®, le Modopar® étant l'association de levodopa et de l'autre inhibiteur de la dopa-décarboxylase le benzérazide. Nous prions nos lecteurs de bien vouloir nous excuser.

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

Lévodopa + carbidopa Sinemet®, pro médicament de la dopamine qui en activant les récepteurs dopaminergiques centraux exerce ses puissants effets antiparkinsoniens. La carbidopa est un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, utilisé pour réduire les effets indésirables périphériques (nausées, vomissements...) de la levodopa. Ce médicament n'est pas métabolisé par une isoenzyme du cytochrome P 450 ;

Le ropinirole Requip® est un agoniste dopaminergique D2 non ergoté, indiqué ici comme antiparkinsonien (et ailleurs dans le syndrome des jambes sans repos sous le nom d'Adartrel®). Il est l'agoniste dopaminergique de référence et est métabolisé, à la différence de ses congénères, par le CYP 1A2 ;

L'alimémazine Théralène® est une phénothiazine («azine») aux propriétés antihistaminiques H1, atropiniques et antagonistes dopaminergiques D2. Elle exerce des effets sédatifs et hypnotiques et s'utilise aussi comme « antiallergique ».

Spiramycine Rovamycine® est un macrolide indiqué dans

les états infectieux, et notamment de la sphère ORL, pulmonaires ou autres. Parmi les macrolides, c'est l'inhibiteur enzymatique du CYP 3A4 le moins puissant.

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

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse double, à la fois pharmacodynamique et pharmacocinétique.

Interaction Pharmacodynamique : par ses effets d'antagonisme dopaminergique, l'alimémazine (suffixe «azine» comme chlorpromazine ou acéprométazine) s'oppose aux effets de la levodopa et du ropinirole, faisant réapparaître les symptômes extrapyramidaux, ici le tremblement et la roue dentée. Cette interaction des médicaments dopaminergiques est bien connue avec les neuroleptiques : phénothiazines, butyrophénones et aussi tous les antipsychotiques récents (olanzapine Zyprexa®, risperidone Risperdal®, aripiprazole Abilify®...), à l'exception notable de la clozapine Leponex®. Mais, il existe aussi d'autres médicaments aux propriétés antidopaminergiques latérales, appelés « neuroleptiques cachés » utilisés comme antiémétiques (metoclopramide Primperan®, metopimazine Vogalene®...), « antiallergiques » (donc l'alimémazine Théralène®, prométhazine Phénergan®), antimigraigneux (flunarizine Sibelium®) qui interfèrent avec ces médicaments en agissant par agonisme dopaminergique.

Interaction Pharmacocinétique : l'effet pharmacologique antiparkinsonien de la levodopa sous forme de Sinemet® est diminué par la spiramycine, en raison d'une diminution de l'absorption de la carbidopa sous spiramycine avec diminution des concentrations plasmatiques de levodopa. Cette interaction ne se retrouve pas avec le benzérazide du Modopar®. L'inhibition du CYP 1A2 (qui métabolise le ropinirole) par les macrolides ne peut être retenu pour la spiramycine qui, au sein des macrolides, est le médicament le moins inhibiteur enzymatique. Ainsi cette seconde source d'interaction ne serait pas survenue si on avait prescrit le Modopar® au lieu du Sinemet®.

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

lise :

soit la *déclaration en ligne* sur www.BIP31.fr

soit l'application *smartphone VigiBip* ([à télécharger](#))

soit le *portail de signalement des événements sanitaires indésirables* : www.signalement-sante.gouv.fr

soit l'*envoi postal* au CRPV du CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

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 F. 55 ans est traité depuis de nombreuses années par fluindione avec un INR très convenablement équilibré. Il a consulté à l'étranger durant sa semaine de vacances pour une mycose buccale pour laquelle on lui a proposé du miconazole gel buccal. Le surlendemain de son retour, vous êtes appelé en urgence par son épouse affolée car il présente une importante hémorragie nasale incoercible.

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

Pourquoi le tolvaptan dans la polykystose rénale ?

Charlotte Rolet-Laborde (Interne des Hôpitaux) et Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le tolvaptan est un antagoniste de la vasopressine qui agit par blocage de la liaison spécifique Arginine-Vasopressine (AVP) au récepteurs V2 (V2R) des cellules principales du canal collecteur dans la partie distale du néphron.

En fonction des effets physiologiques connus de la vasopressine (ADH), on aurait pu s'attendre à un effet de ce tolvaptan dans l'insuffisance cardiaque ou même dans l'HTA. Hélas, malgré ses propriétés aquarétiques (qui élimine plus d'eau que d'électrolytes), le tolvaptan a été un échec dans ces indications potentielles. Il est commercialisé dans la polykystose rénale autosomique dominante évolutive chez l'adulte (ASMR mineure = IV, SMR modéré). Alors, pourquoi cette indication *a priori* atypique ?



Le développement des kystes dans la polykystose rénale autosomique dominante se fait à partir du canal collecteur du néphron sous la dépendance de l'AMPC. La liaison AVP au V2R entraîne la production d'AMPC par les cellules tubulaires rénales. L'AMPC stimule la prolifération cellulaire des cellules kystiques. Il faut savoir que le taux d'AMPC est augmenté dans les reins polykystiques.

Ainsi, le blocage de la liaison AVP au V2R par le tolvaptan entraîne une diminution de la production d'AMPC par les cellules tubulaires rénales, qui diminue la prolifération cellulaires des cellules kystiques et donc, théoriquement, une diminution de la taille des kystes avec amélioration de la fonction rénale (selon les études cliniques).

Rétrospectif versus Rétrolectif : Un problème de mémoire

Diane Sicard (Interne des Hôpitaux) et Professeur Agnès Sommet - Toulouse

Après sa mise sur le marché, l'utilisation du médicament en vie réelle est préférentiellement évaluée par les études observationnelles.

Parmi celles-ci, les études *rétrospectives* sont les plus nombreuses : on retrouve, par exemple, 794 277 occurrences de *retrospective study* sur PubMed®. Le terme rétrospectif, issu des mots latins *retro* (« en arrière ») et *spectare* (« regarder ») signifie donc regarder en arrière : suite à l'apparition d'un évènement, on recherche une possible exposition dans le passé. L'exposition pouvant être très ancienne par rapport au moment de la collecte des informations, la fiabilité des informations peut être mise à mal par un défaut de mémoire (biais de mémorisation) ou par une éventuelle subjectivité du sujet. Que faire pour augmenter l'efficacité de ces études ?

Les études dites *rétrolectives* semblent être une bonne alternative. En 1985, A. R. Feinstein, épidémiologiste américain, introduit le terme rétrolectif : Il provient de la contraction des termes 'rétrospectif' et *relegere* (« relire » en latin). Ainsi, les données sont, dans un premier temps, collectées et enregistrées de manière prospective dans une base de données ; dans laquelle, dans un second temps, les sujets seront sélectionnés afin de former les cohortes. Les données étant collectées au fur et à mesure, ce mode de collecte permet de s'affranchir du biais de mémorisation. On ne retrouve peu d'occurrences (seulement 86 *retrolective study*) dans PubMed®. Ce type d'étude est pourtant très largement utilisé, notamment pour toutes les études sur la base de données de l'assurance maladie.

Quand le venin devient médicament

Eléonore Gawel (Interne des Hôpitaux) et Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

Les venins d'animaux sont utilisés depuis l'Antiquité à des fins guerrières et récréatives, mais également pour leurs vertus médicinales. C'est ainsi qu'Hippocrate utilisait le venin d'abeille pour traiter l'arthrite, tandis que, dans la médecine traditionnelle chinoise, les sangsues étaient déjà réputées pour leur activité anticoagulante via l'hirudine contenue dans leur salive.

Les venins sont composés de toxines et d'enzymes, toxiques à forte dose, mais capables de soigner à des doses réduites. On décrit classiquement 5 grands groupes : des toxines cardioactives, des hémotoxines, des myotoxines, des neurotoxines et des toxines vasoactives.

L'exemple le plus marquant des médicaments à base de venin est celui du captopril. C'est dans les années soixante que le chercheur brésilien Sergio Ferreira s'intéresse au venin d'une vipère, le *Bothrops jararaca*, qui contient une toxine vasoactive capable de provoquer une chute de la pression sanguine artérielle chez sa proie. Sergio Ferreira décrit alors un mélange de peptides capable d'agir sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Après de nombreuses études de relation structure-activité et de modifications chi-



miques (notamment dans le but d'obtenir une molécule administrable par voie orale), le captopril est commercialisé à partir de 1981 sous le nom de spécialité Lopril®. Cet antihypertenseur sera le « chef de file » d'une longue série de médicaments caractérisés par leur suffixe « -pril »

Par la suite, d'autres médicaments issus de venins obtiendront une AMM dans des indications bien spécifiques. Le ziconotide-Prialt®, dérivé d'une neurotoxine extraite de cône marin, est utilisé comme antalgique par voie intrarachidienne dans la prise en charge de la douleur chronique rebelle aux morphiniques. Le tirofiban Agrastat® et l'épifibatide Integrilin®, tous deux synthétisés à partir du venin de serpents, sont des antiagrégants plaquettaires de la classe des antagonistes du récepteur Gp IIb/IIIa. L'exenatide Byetta® quant à lui, administré par voie sous cutanée dans la prise en charge du diabète de type II, est un analogue de GLP1 humain, synthétisé à partir des sécrétions salivaires d'un lézard mexicain, le monstre de Gila.

Les venins sont également utilisés en recherche fondamentale, en diagnostic médical et, plus récemment, en cosmétologie ! « Tout est poison, rien n'est poison... »

Bêta-bloquant : un nouveau traitement dermatologique ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

C'est le titre d'un article de la Revue Médicale Suisse (2018;14:670) qui rappelle que le propranolol est désormais indiqué dans les hémangiomes infantiles en raison de ses effets vasoconstricteurs. Il peut être amusant de voir que cet effet « secondaire », bien que prévisible à partir des propriétés pharmacodynamiques, n'a été « découvert » que fortuitement en 2008 comment témoigne une publication de pédiatres français dans le NEJM. Par ailleurs, les auteurs discutent de la potentialité des bêta bloquants dans le mélanome puisque des travaux suggèrent que cette classe pharmacologique freine le développement de ce type de tumeur en



inhibant l'angiogenèse et la prolifération des cellules tumorales, l'invasion et l'immunosuppression locale. Ces effets anti tumoraux sont aussi observés, d'après les auteurs, dans d'autres formes de cancer. Cette grande classe pharmacologique, découverte en 1960 par Sir James Black, n'a pas fini de nous surprendre !



Antibiotique bactériostatique ou bactéricide : même combat ?

Professeuse Agnès Sommet - Toulouse

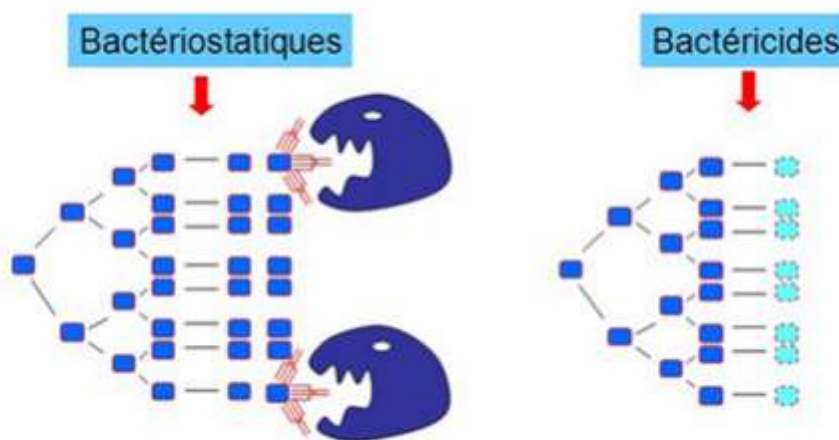
Comme nous l'avons fait avant eux, nos étudiants apprennent encore les qualificatifs de bactériostatique (inhibe la multiplication des bactéries sans les tuer) ou bactéricide (tue les bactéries), avec l'idée qu'il est plus efficace de tuer les bactéries en cas d'infection bactérienne.

Récemment, une revue systématique de la littérature (*CID*. 2018;66:1470) identifiant 56 essais cliniques comparatifs randomisés comparant ces deux types d'antibiotique n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité entre eux dans la majorité des études (n=49). L'antibiotique bactériostatique était même plus efficace dans 6 études, contre une seule en faveur

de l'antibiotique bactéricide, avec un comparateur insuffisamment dosé au regard de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

Sachons donc mettre de côté certains dogmes, et n'oublions pas certaines propriétés pharmacologiques fondamentales permettant d'optimiser l'efficacité d'un médicament antibiotique : dose optimale en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques et capacité de diffusion vers le site infectieux.

Les antibiotiques

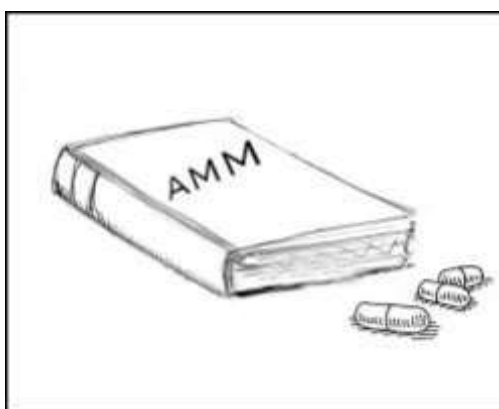


Essais exploratoires : quand les promesses ne sont pas confirmées après l'obtention de l'AMM !

Mathilde Dupui (ARC) - Toulouse

Un article d'un BIP précédent (*BIP31.fr* 2017;24:59-78), avait alerté sur le fait que beaucoup d'études post-AMM (autorisation de mise sur le marché) imposées par les agences de régulation après l'octroi d'une AMM « conditionnelle » restaient trop souvent lettre morte, laissant ainsi pour une durée indéterminée des patients exposés à des médicaments dont la balance bénéfices-risques n'a finalement jamais été complètement établie. Ce constat est à rapprocher de celui fait, dans un article récent du *BMJ* (*BMJ* 2018;360:k959), sur des médicaments ayant obtenu une AMM « classique » mais étant utilisés dans une indication hors AMM. Les auteurs prennent l'exemple de la prégabaline, indiquée depuis 2004 en Europe et aux États-

Unis pour les douleurs neuropathiques, l'anxiété ou les crises d'épilepsie. Ce médicament est pourtant largement prescrit hors AMM, principalement dans le traitement chronique des troubles ostéoarticulaires sur la base de données exploratoires issues des études de phase précoce (phase I ou II). Ces données exploratoires tendent à faire foi alors que leur objectif initial est seulement de fournir des informations pour la préparation des essais de phase III de vérification de l'efficacité. Depuis, aucun essai clinique comparatif spécifique n'a été publié pour confirmer l'efficacité de la prégabaline dans le traitement de la lombalgie. En fin de compte, il n'existe donc aucune preuve tangible du rapport sécurité d'emploi/efficacité !



PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

L'allergie à l'iode n'existe pas!

Docteur Gwenaëlle Veyrac (CRPV) - Nantes

Les réactions allergiques sont des réponses inadaptées du système immunitaire à des substances habituellement inoffensives : ces substances, appelées allergènes, peuvent se trouver par exemple dans l'air, l'alimentation ou dans les médicaments. La réaction allergique peut se manifester par différents symptômes (rhinite, crise d'asthme, éruption...) et peut être grave notamment en cas de choc anaphylactique (manifestation d'hypersensibilité immédiate) avec un risque potentiellement vital, nécessitant une prise en charge en urgence.

Pourquoi dit-on que l'allergie à l'iode n'existe pas ?

« L'allergie à l'iode » est une expression très fréquemment utilisée dans la pratique médicale : elle véhicule pourtant une fausse information car l'allergie à l'iode n'existe pas. Les véritables allergies cachées derrière cet abus de langage sont les allergies aux poissons et crustacés, les allergies aux antiseptiques iodés ou aux produits de contraste iodés. Cette notion d'« allergie à l'iode » impliquerait que l'atome d'iode soit l'allergène, c'est-à-dire que l'iode serait responsable de la survenue de l'allergie. Or l'allergène en cause est différent selon que l'on soit allergique aux poissons et crustacés, aux antiseptiques iodés ou aux produits de contraste iodés :

- Allergie aux poissons et crustacés Allergène = protéines des muscles des poissons et des crustacés
- Allergie aux antiseptiques iodés Allergène = povidone (substance active contenue par exemple dans la BETADINE®) ou conservateur
- Allergie aux produits de contraste iodés (PCI) Allergène = non connu actuellement

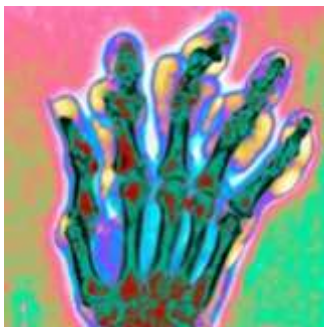
Les produits de contraste sont utilisés en imagerie dans le but d'augmenter artificiellement le contraste d'un organe ou d'une autre structure anatomique afin de faciliter le diagnostic. On les utilise par exemple lors de la réalisation de scanners.

Febuxostat ou allopurinol dans la goutte ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le febuxostat est un hypouricémiant, inhibiteur non purine de la xanthine oxydase indiqué comme l'allopurinol, analogue des purines et inhibiteur de cette même enzyme, dans le traitement de fond de la goutte. Un essai a comparé la sécurité cardiovasculaire de ces deux médicaments chez des patients goutteux à risque cardiovasculaire.

Plus de 6 000 patients ont été inclus et suivis en moyenne 32 mois. Le résultat le plus



marquant concerne la mortalité toute cause et la mortalité cardiovasculaire qui ont été plus élevées sous febuxostat (HR = 1.22 et 1.34 respectivement) alors qu'il n'y avait pas de différence dans le taux d'événements cardiovasculaires fâcheux

(NEJM. 2018;Match:12).

Une nouvelle illustration de la nécessaire prudence vis à vis des nouveaux médicaments, dans l'intérêt de nos patients !

De plus, il faut savoir que l'iode est un élément naturel de notre environnement et est essentiel à la vie : en effet l'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Nous en ingérons quotidiennement dans la nourriture, par exemple dans le sel iodé et il est nécessaire d'en absorber au moins 150 µg par jour. On le retrouve également dans les algues, les poissons, les crevettes, l'huile de foie de morue....

Chez les personnes allergiques, le système immunitaire réagit en présence de l'allergène mais aussi parfois en présence d'autres substances ressemblantes. C'est ce qu'on appelle des allergies croisées.

Les allergènes sont différents dans les 3 cas de figure ; il n'existe donc pas d'allergie croisée entre l'allergie aux poissons et crustacés, l'allergie aux antiseptiques iodés et l'allergie aux produits de contraste iodés. Cependant, dans de très rares cas, il est possible d'être allergique indépendamment à plusieurs substances.

Pourquoi est-il important de ne pas parler d'allergie à l'iode ?

Si vous êtes « étiqueté » à tort « allergique à l'iode », on pourrait vous priver d'une injection de PCI dans le cadre d'un examen. La non-réalisation de cet examen pourrait avoir des répercussions sur votre prise en charge médicale.

En cas de réaction suite à la consommation de poissons ou de crustacés, ou après l'application d'un antiseptique iodé, ou lors d'une injection de produit de contraste iodé, il est **indispensable de réaliser un bilan allergologique** afin de savoir si la réaction était liée à une allergie et quel produit est responsable de l'allergie. En cas d'allergie, une carte d'allergique vous est délivrée, précisant les produits qui sont alors contre-indiqués à vie.

Pour conclure, l'allergie à l'iode n'existe pas !

Le bâillement, un effet indésirable médicamenteux peu connu

Docteur Christelle Philibert et Professeur Jean-Luc Faillie (CRPV) - Montpellier

Le bâillement est un comportement stéréotypé complexe impliqué dans la stimulation de la vigilance et le maintien de l'éveil. Il peut survenir au cours de processus physiologiques (faim, hypoglycémie, somnolence, etc.) ou pathologiques (pathologies neurologiques, infectieuses, métaboliques ou psychiatriques). La neuropharmacologie du bâillement est complexe et non encore totalement élucidée. L'acétylcholine est l'effecteur au niveau musculaire. La dopamine, l'ocytocine et les acides aminés excitateurs sont les neuromédiateurs déclenchant le bâillement au niveau de l'hypothalamus. Ce phénomène peut devenir invalidant lorsque les bâillements sont produits en excès (salves répétées pluriquotidiennes de 20 à 50 bâillements successifs) provoquant des douleurs voire une luxation de la mâchoire.

Un bilan des cas de bâillement iatrogène déclarés au système de pharmacovigilance français depuis 1985 recense 63 notifications. L'âge médian de survenue est de 47 ans (min-max : 2 -88), sans prédominance liée au sexe. Le délai d'apparition médian du bâillement par rapport à l'introduction du médicament est de 24 heures (min-max : 10 minutes - 8 mois ; p25-p75 : 2 h - 8j). L'évolution est le plus souvent favorable après arrêt du traitement ou réduction de la posologie. Les classes pharmacothérapeutiques les plus fréquemment retrouvées sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les opiacés (syndrome de sevrage), les agonistes dopaminergiques, les anti-arythmiques et les anesthésiques.



Dans la littérature, les médicaments principalement associées au bâillement sont les agonistes dopaminergiques, les antidépresseurs et en particulier les ISRS. Pour ces derniers, l'excès de bâillement survient préférentiellement le matin, après une prise au cours du petit déjeuner, et diminue en intensité dans l'après-midi. Il n'est pas accompagné de sensation de faim ou d'envie de dormir. L'arrêt du médicament entraîne une guérison sans séquelle. Parmi les cas publiés, il existe deux observations pour lesquelles d'autres signes cliniques étaient associés. Dans le premier cas, le bâillement était accompagné d'un dysfonctionnement douloureux de l'articulation temporo-mandibulaire objectivé par un examen odontologique et une radiographie de la mâchoire (*Gen Hosp Psychiatry 2003;25:217-8*). Dans la seconde observation, les bâillements excessifs étaient accompagnés d'orgasmes spontanés régressifs à l'arrêt du traitement et apparaissant de nouveau à la reprise du médicament (rechallenge positif) (*J Clin Psychopharmacol 1989;9:384*).

Le bâillement a longtemps été considéré comme un phénomène négligeable et l'excès de bâillement comme effet iatrogène est sous-déclaré. Cet effet indésirable est rarement répertorié dans les recommandations communes des produits de santé. Pourtant, l'arrêt du médicament permet, dans la plupart des cas, la disparition de ce symptôme pouvant altérer la vie sociale des patients.

Parkinsonisme et Métopropramamide : oui mais combien ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le risque de syndromes parkinsoniens associés à la prise de l'antagoniste dopaminergique (neuroleptique « caché »), métopropramamide Pimpéran® est bien connu. Il reste à le quantifier.

C'est ce que vient de faire une équipe taïwanaise qui a étudié les nouveaux utilisateurs de métopropramamide âgés de plus de 20 ans par comparaison aux non utilisateurs dans une cohorte. Durant le suivi de 1 an, 0.06% utilisateurs et 0.03% des non utilisateurs ont développé un syndrome parkinsonien. Dans 0.12%, il s'agissait d'utilisateurs de doses élevées (supérieur à 30 mg jour). Ainsi, par comparaison aux non utilisateurs, le HR de Parkinsonisme est de 2,16 (IC 95% 1.54-3.02).

Il est significatif qu'il s'agisse de dose standard (1.73) ou de doses élevées (3.15). Dans près de 90 % des cas, il s'agit d'utilisateurs au long cours (*Br J Clin Pharmacol 2018;doi:10.1111/bcp.13630*).



Ainsi, le risque de syndromes parkinsoniens chez les nouveaux utilisateurs de métopropramamide reste très faible, environ 6 pour 10 000, avec un facteur multiplicatif de 2 environ par rapport aux non utilisateurs.

Un bel exemple de l'intérêt de la quantification pharmacoépidémiologique après la détection de la notification spontanée !

Entérocolite nécrosante sous tropicamide chez un nouveau-né.

Félicien Le Louedec (Interne des Hôpitaux) - Toulouse

Récemment, un cas d'entérocolite nécrosante néonatale, moins de 24h après l'administration oculaire de tropicamide Mydraticum® a été rapporté au système français de Pharmacovigilance. Ce cas fait écho à une publication de 2015 sur l'utilisation de collyres mydriatiques chez les enfants prématurés au CHU de Caen (*J Fr Ophthalmol 2015;38:193-8*).

Le dépistage de la rétinopathie du prématuré par un fond de l'œil constitue une pratique courante en néonatalogie. Il n'existe pas de consensus sur les médicaments sympathomimétiques et/ou parasympholytiques à utiliser pour dilater la pupille, néanmoins le tropicamide semble le plus employé du fait de sa non contre-indication chez le nourrisson. Bien que le médicament soit instillé au niveau local, le tropicamide ne se distribue pas uniquement au niveau oculaire, mais

passé dans la circulation générale. De par son action antagoniste des récepteurs muscariniques, les effets indésirables de type atropinique sont attendus comme bouche sèche, rétention urinaire ou au niveau digestif, constipation voire distension abdominale ou occlusion. Cette forte diminution de la motilité intestinale pourrait entraîner ou aggraver une ischémie, responsable alors de l'entérocolite nécrosante.

Cependant, le dépistage de la rétinopathie du prématuré reste indispensable pour éviter les risques de cécité. L'obturation du canal lacrymal en prévention de la distribution dans la circulation générale du tropicamide doit être recommandée pour limiter les effets indésirables systémiques.

Sclérose latérale amyotrophique et statines ?

Docteur Haleh Bagheri (CRPV) - Toulouse

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurons du cortex moteur primaire, de la voie corticospinale, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les mécanismes suggérés sont une dysfonction mitochondriale et un stress oxydatif, des mutations génétiques étant aussi identifiées.

Concernant les statines pour lesquelles les effets musculaires divers sont pharmacologiquement « attendus » et bien décrits (rhabdomyolyse, faiblesse ou douleur musculaire, myopathie auto-immune,...), des analyses antérieures de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigibase) et celle de la FDA (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) avaient identifié des cas de notification spontanée de SLA sous statines. Récemment, des auteurs (*Drug Saf 2018;41:403*) ont réalisé une étude de disproportionnalité (cas-non cas) pour estimer l'association SLA-Statines dans FAERS en calculant le ROR (Reporting Odds ratio). Les données suggèrent une association significative avec un ROR plus élevé pour les statines

lipophiles : ROR de 9,1 (6,5-12,6) pour la rosuvastatine et 16,2 (9,5-27,5) pour la pravastatine, statines hydrophiles et ROR de 17,0 (14,1-20,4) pour l'atorvastatine, 23,0 (18,3-29,1) pour la simvastatine et de 107,0 (68,5-167,0) pour la lovastatine non commercialisée en France.

Les limites de l'étude concernent essentiellement la réelle identification des SLA dans une base de données avec des erreurs de codage ou de diagnostic et l'absence de dénominateur par rapport au nombre de sujets exposés. Néanmoins, sur le plan fondamental, une étude a mis en évidence une accélération de la progression de la maladie et une réduction de survie chez les souris SOD1, mimant la SLA chez la souris (*Muscle nerve 2016;54:284*). Enfin, les auteurs discutent l'association entre la réduction de survie des patients atteints par la SLA et l'exposition aux statines et accélération d'un processus existant. Les données restent controversées.

Malgré l'existence de nombreux points d'interrogations, le sujet de SLA d'origine médicamenteuse mérite attention dans les années à venir.

Déclaration des effets indésirables par les services des Urgences du CHU de Toulouse

Docteur Emilie Dehors (Pôle de Médecine d'Urgences), Fabienne Manriqué (Assistante de Pharmacovigilance) et Docteur Geneviève Durrieu (CRPV) - Toulouse

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent la 4^{ème} cause d'hospitalisation en France. Les services des Urgences jouent un rôle majeur dans la détection de ces EIM. Cependant, la sous-notification reste importante. Le service des Urgences du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse, en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse, a mis en place, pour les médecins urgentistes, une formation de Pharmacovigilance et un dispositif simplifié de déclaration des EIM via le logiciel Urqual°. Les déclarations des EIM réalisées par les médecins urgentistes ont été comparées sur une période de 2 mois, avant et après la mise en place de ces mesures. Ont été inclus, tous les patients de plus de 18 ans, se présentant dans les services des urgences adultes du CHU de Toulouse.

Un total de 52 déclarations a été recueilli dans la période post-formation contre 16 déclarations dans la période précédente. La moitié des patients était âgée de plus de 69 ans. Les effets indésirables (n=74) les plus fréquents étaient digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements) (n=15 ; 20%) et hémorragiques (n=14 ; 19%). Les classes médicamenteuses (n=87) les plus fréquemment en cause concernaient les anti-thrombotiques (n=17 ; 19%) et les médicaments neuropsychiatriques (n=16 ; 18%). Trente-quatre patients (50%) ont présenté un EIM "grave" dont 24 hospitalisations de plus de 24h, 6 mises en jeu du pronostic vital, 2 séquelles fonctionnelles et 2 décès.

Premier bilan de Pharmacovigilance de l'association sacubitril/valsartan Entresto® dans l'insuffisance cardiaque

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Ce médicament est une association d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, le valsartan et d'un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine (qui dégrade les peptides natriurétiques), le sacubitril. Il détermine donc vasodilatation, diurèse, natriurèse, augmentant le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire. L'essai clinique pivot (PARADGM-HF) a montré une réduction de 20% du critère principal d'évaluation, un critère composite associant décès cardiovasculaires et hospitalisations. Le CRPV de Toulouse a publié les premières données du suivi français de Pharmacovigilance (*Eur J Clin Pharmacol 2018*).

Entre le 6 janvier 2016, date de la première commercialisation en France et le 31 mai 2017, le nombre estimé de patients exposés a été de 8 845 avec 142 notifications d'effets indésirables médicamenteux chez 91 patients dont 64 % de « graves », essentiellement chez l'homme pour un âge moyen de 70 ans.

Ulipristal Esmya® et atteintes hépatiques

Docteur Véronique Pinzani (CRPV) - Montpellier

L'acétate d'ulipristal (UPA) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, utilisée dans la contraception d'urgence en prise unique de 30 mg Ellaone® et dans le traitement préopératoire et séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins par cycle de traitement de 3 mois à 5 mg/j Esmya®. L'AMM de l'Esmya® a été obtenue en 2012 et la commercialisation a débuté en août 2013. Selon la haute autorité de Santé (HAS), le service médical rendu (SMR) par Esmya® est important dans le traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Esmya® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la leuproreline, en termes de tolérance.

En 2017, deux cas d'hépatite fulminante suivi d'une greffe hépatique ont été déclarés en France. Une alerte a immédiatement été émise par la France au niveau européen, ce qui a conduit à l'ouverture de la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'Esmya®, le 30 novembre 2017. Les initiations et renouvellements de traitement par Esmya® ont été suspendus par le PRAC (Comité européen d'évaluation du risque en pharmacovigilance) en février 2018. Le 19 février 2018, l'ANSM a également émis une lettre aux professionnels de santé, ainsi qu'une fiche patient et a recommandé aux gynécologues de ne pas commencer de nouveaux traitements. Les femmes en cours de traitement avec Esmya® devaient, quant à elles, bénéficier d'un bilan hépatique et arrêter le traitement en cas d'augmentation des transaminases à plus de deux fois la normale.

Une enquête de pharmacovigilance lancée à l'échelle européenne a alors permis d'identifier cinq cas d'atteintes hépatiques "graves" : deux en France, deux en Allemagne, dont une patiente décédée, et un cas au Portugal datant de 2015.

Les 3 principaux effets indésirables notifiés étaient rénaux (36 insuffisances rénales aiguës), vasculaires (16 hypotensions artérielles, 12 angioœdèmes) puis cutanés. Bien évidemment, en raison des propriétés pharmacodynamiques du médicament, nous avons retrouvé plusieurs notifications d'hyperkaliémie. Il faut rappeler que ce médicament ne doit pas être associé aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion en particulier et aux médicaments hyperkaliémiants en général.

Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux trouvés dans l'essai clinique pivot PARADGM-HF: 5 fois plus d'hypotensions artérielles ont été notifiées dans la vraie vie par rapport à l'essai clinique et 4 fois plus d'insuffisances rénales.

Une nouvelle preuve (s'il en était besoin !) que les effets indésirables, même « attendus », des médicaments diffèrent des événements indésirables vus dans les essais cliniques. Une raison supplémentaire pour déclarer les effets indésirables à son CRPV ! Dans le seul intérêt des patients.

Le rapport évoque également l'apparition de troubles hépatiques chez quatre volontaires d'une étude de phase 3, sans que cela ait suscité d'investigations particulières. L'exposition à ce médicament serait de 64 000 patients année en France, et environ 765 000 patients année dans le monde depuis sa commercialisation en 2012.

Le PRAC a conclu en mai 2018 que l'Esmya® pouvait avoir contribué au développement de certaines atteintes hépatiques (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Esmya/human_referral_prac_000070.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).



Pour réduire le risque, il est recommandé de ne pas utiliser Esmya® chez les femmes ayant des antécédents hépatiques. Le PRAC revient cependant sur la décision de ne plus instaurer de nouveaux traitements. Cette instauration de traitement devra se faire sous une surveillance des valeurs des enzymes hépatiques (avant traitement, une fois par mois durant le traitement et au plus tard un mois après l'arrêt du traitement).

La revue de la littérature n'a retrouvé aucun cas d'atteinte hépatique sous UPA. Le mécanisme de l'hépatotoxicité de l'UPA n'est actuellement pas connu, mais les circonstances de survenue plaident pour un mécanisme dose/durée-dépendant. Ce médicament, étudié auprès de 7000 femmes lors du développement clinique n'avait pas mis en évidence de toxicité hépatique. Cependant, le principe actif du médicament (UPA) fait partie d'une famille pharmacothérapeutique connue pour ses effets sur le foie (la mifépristone, la télapristone ou encore l'onapristone). Le développement clinique de l'onapristone avait été interrompu en 1995, en raison d'une toxicité hépatique ainsi que celui de la télapristone, pour les mêmes raisons (*Eur J Cancer 1999;35:214-8*).

Retour sur les AMM conditionnelles

Professeur Jean-Luc Faillie (CRPV) - Montpellier

L'année dernière, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) faisait le bilan de 10 ans d'octroi d'autorisations de mise sur le marché (AMM) dites « conditionnelles ». Il s'agit d'une procédure dérogatoire à la procédure classique d'AMM qui permet une commercialisation plus rapide d'un médicament dont l'évaluation n'est pas complète. Pour être accordée, le médicament doit répondre à des besoins médicaux non satisfaits et les données disponibles doivent suggérer une balance bénéfice risque positive. L'AMM conditionnelle n'est valide qu'un an renouvelable et la firme pharmaceutique doit être en mesure d'apporter rapidement les données nécessaires à l'évaluation complète.

De 2006 à 2016, 30 médicaments ont reçu une AMM conditionnelle. La majorité concernait des médicaments oncologiques (17), les autres domaines thérapeutiques étaient l'infectiologie (9), la neurologie (3) et l'ophtalmologie (1). Aucune AMM n'a été retirée ou suspendue. Selon l'EMA, cette procédure a accéléré l'accès des patients aux nouveaux médicaments de quatre ans en moyenne (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf).

Comme le souligne l'équipe de Silvio Garattini dans le BMJ, il faut s'interroger sur la qualité des données qui per-

mettent ce type d'AMM. Les études étaient généralement basées sur des critères non cliniques et à court terme, souvent sur des analyses intermédiaires, et la moitié d'entre elles étaient en ouvert, et plus d'un tiers n'avaient pas de groupe comparateur (*BMJ 2017;357:j2062*). Ces problèmes méthodologiques ont tendance à surestimer les bénéfices du traitement et sous-estimer les risques, et ce qui est problématique c'est qu'ils ne sont pas forcément résolus par les demandes de données cliniques supplémentaires exigées par l'EMA. Au total, 70% des études exigées par l'EMA ont été réalisées dans les délais prescrits mais la plupart d'entre elles étaient des essais de phase II, en ouvert et rapportant des résultats d'importance clinique incertaine. En pratique, on peut comprendre qu'une fois le nouveau médicament commercialisé, il peut être difficile pour les patients d'accepter de participer, pour les investigateurs d'inclure des patients et parfois pour les comités d'éthique d'autoriser des essais randomisés comprenant un groupe non traité par ce nouveau médicament. Ainsi, l'AMM conditionnelle accélère l'accès aux nouveaux médicaments qui sont attendus par les patients mais si elle n'est pas basée sur une évaluation suffisamment solide, l'incertitude sur les bénéfices et les risques réels de ces médicaments a tendance à persister.

Trimethoprim dans les infections urinaires du sujet âgé

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le co-trimoxazole Bactrim® est une association potentialisatrice de deux antibiotiques, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, largement prescrite dans de multiples indications, les infections urinaires en particulier. Son utilisation a été associée à un risque de mort subite qui peut s'expliquer par ses propriétés hyperkaliémiantes.

Une équipe anglaise a étudié dans la base de prescription CPRD les risques d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie et de décès dans les 14 jours de traitement d'une infection urinaire par les antibiotiques. Ils ont comparé le triméthoprime à l'amoxicilline dans une cohorte de près de 1 200 000 patients âgé de 65 ans et plus.

Par comparaison à l'amoxicilline, le risque d'insuffisance rénale aiguë est plus élevé avec le triméthoprime avec un OR ajusté de 1.72 (1.31-2.24). Il en est de même pour la cipro-

floxacin (1.48 (1.03-2.13)). Le risque d'hyperkaliémie dans les 14 jours suivant l'initiation de l'antibiotique n'est élevé qu'après triméthoprime (2.27 (1.49-3.45)) alors qu'il n'y a pas de différence entre le risque de décès avec cet antibiotique par rapport à l'amoxicilline. Le risque semble plus important lors de l'association à des médicaments du système rénine-angiotensine aldostérone (*BMJ 2018;360:k341/doi:10.1136/bmj.k341*).

Ainsi, il existe avec le triméthoprime un plus grand risque de lésion rénale aiguë et d'hyperkaliémie qu'avec les autres antibiotiques utilisés dans les infections urinaires sans augmentation du risque de décès.

Même avec les antibiotiques, il faut désormais vérifier leur « efficacité », c'est-à-dire leur efficacité en vraie vie : un bel exemple de pharmacoépidémiologie !

La xérostomie : un symptôme méconnu et sous-estimé

Docteur Véronique Pinzani (CRPV de Montpellier) d'après la thèse de Xavier Cnoakert, 2016

Chez un individu sain, la sécrétion journalière de salive varie de 0,5 à 1,5 litre. La salive permet d'éliminer les résidus alimentaires, ce qui contribue à réduire les microorganismes de la sphère buccale potentiellement cariogènes. Les protéines sécrétées dans la salive possèdent un rôle antimicrobien : bactéricide, bactériostatique, antiviral, antifongique. La salive est un élément essentiel dans les premières étapes du processus de digestion au stade buccal. L'innervation des

glandes salivaires est assurée par le système nerveux autonome (SNA) qui assure une régulation fine des sécrétions. Les principaux neuromédiateurs intervenant donc dans la régulation de la sécrétion salivaire sont représentés par l'acétylcholine et la noradrénaline.

L'étymologie du terme xérostomie vient du grec xeros (sec) et stoma (bouche). On considère que les patients ressentent généralement une sécheresse buccale à partir d'une

diminution d'au moins 50% de leurs débits salivaires totaux. Indépendamment du débit salivaire, la xérostomie peut également survenir dans le cas d'une modification qualitative de la salive : une augmentation de la concentration en protéines engendre des modifications de ses propriétés rhéologiques (une plus grande viscosité) favorisant la sensation de sécheresse buccale. L'estimation de la xérostomie est en général évaluée au sein d'une population âgée dans les pays développés.

Osterberg *et al.* l'estiment à 25% chez les femmes et 16% chez les hommes dans une population de 968 personnes âgées de 70 ans (*J Oral Rehabil.* 1984;11:157-70). Les femmes sont plus concernées que les hommes par ce symptôme et la prévalence augmente significativement avec l'âge.

Devant une xérostomie, il faut toujours évoquer l'étiologie médicamenteuse. Les médicaments associés à une xérostomie sont présentés dans le tableau suivant (liste non ex-

Médicaments parasymphatholytiques (ou atropiniques)	Utilisation / classe pharmacothérapeutique	Exemple de molécules
La sécheresse buccale est l'une des composantes caractéristiques de la symptomatologie d'un syndrome atropinique	Bradycardie, antidote des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	Atropine sulfate
	Encombrement pulmonaire, Vertiges	Bromhydrate de scopolamine, scopolamine (Scopoderm®)
	Troubles extrapyramidaux induits par les antipsychotiques	Chlorhydrate de bipéridène (Akineton®), Chlorhydrate de trihexyphénidyle (Artane®) Chlorhydrate de tropatépine (Lepticur®).
	Incontinence urinaire	chlorure de trospium (Ceris®), chlorhydrate d'oxybutynine (Ditropan®).
	Bronchodilatateurs	bromure de tiotropium (Spiriva®), bromure d'ipratropium (Atrovent®)
	Ophthalmologie	Atropine® collyre, tropicamide (Mydriaticum®), cyclopentolate (Skiacol®).
	Médicaments à activité parasymphatholytique « cachée »	Antidépresseurs tricycliques
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine		escitalopram (Seroplex®), citalopram (Seropram®), paroxétine (Deroxat®), fluoxétine (Prozac®)...
Les neuroleptiques typiques		chlorpromazine (Largactil®), levopromazine (Nozinan®), cyamémazine (Tercian®), piportiazine (Piportil)...
Les neuroleptiques atypiques		clozapine (Léponex®), olanzapine (Zyprexa®), quétiapine (Xéroquel®)...
Les antihistaminiques H1		hydroxyzine (Atarax®), diphenhydramine (Nautamine®)...
Médicaments à activité sympatholytique utilisés pour leur activité hypotensive	Alpha2-adrénergiques	clonidine (Catapressan®), méthyldopa (Aldomet®), moxonidine (Physiotens®)
	Bétabloquants non cardiosélectifs	Propranolol (Avlocardyl®), sotalol (Sotalex®), pindolol (Visken®).

Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : le paradoxe français ?

Alexis Revet (Interne en Pédo-psychiatrie des Hôpitaux), Docteurs François Montastruc et Maryse Lapeyre - Mestre -Toulouse

Les indications des antidépresseurs (ATD) chez l'enfant et l'adolescent sont larges, de la dépression aux troubles anxieux, en passant par les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie et les douleurs chroniques. En France, ils font partie des médicaments psychotropes les plus prescrits chez l'adulte. Par ailleurs, plusieurs études récentes (*Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:3) ont montré une augmentation de la prévalence d'utilisation des ATD en population pédiatrique dans plusieurs pays européens et aux États-Unis (de + 17,6% à + 60,5%, en fonction des pays).

Dans ce contexte, notre équipe a réalisé une étude d'utilisation (*J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:4) à partir de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires, centrée sur l'évolution de la prévalence et de l'incidence d'utilisation ainsi que sur le profil d'utilisation des ATD chez des enfants et des adolescents français âgés de 6 à 17 ans, sur la période 2009-2016.

Contrairement à ce qui avait été observé dans plusieurs pays occidentaux comparables à la France, nous avons re-

trouvé un niveau d'utilisation des ATD modéré dans cette population sur la période, avec une prévalence quasiment stable (+3,9%) et une incidence en diminution (-7,7%). Certains motifs d'inquiétude sont également apparus : un fort niveau d'utilisation hors-AMM (environ 1/3 des prescriptions), une forte proportion de médecins généralistes premiers prescripteurs (80%) et un faible niveau socio-économique des enfants sous ATD (20 à 30% de familles couvertes par la couverture médicale universelle complémentaire par rapport à un niveau de 7-8% en population générale).

Ces résultats peuvent être les marqueurs de certaines spécificités de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent française (notamment la place centrale accordée au travail de psychothérapie) mais également de ses difficultés actuelles (diminution importante du nombre de psychiatres d'enfant, manque de représentation universitaire dans certains CHU...).

Médicaments atropiniques et risque de démence

Docteur François Montastruc - Toulouse

BIP31 a plusieurs fois évoqué les effets indésirables périphériques et centraux des médicaments atropiniques. Une étude récente publiée dans le BMJ (2018 ;361:k1315) vient renforcer les données sur le risque de démence associé à leur utilisation. L'étude est un cas-témoin utilisant les données de la très regardée base anglaise de médecine générale (CPRD). Les auteurs ont comparé 40 770 patients de plus de 65 ans avec un diagnostic de démence à 283 933 témoins sans diagnostic de démence. Le risque de démence était positivement associé à une exposition aux médicaments à fort poids atropinique (3 selon la classification Anticholinergic Cognitive Burden). Parmi les classes médicamenteuses, les

antidépresseurs à valence atropinique, les atropiniques utilisés en urologie et les atropiniques utilisés dans la maladie de parkinson étaient les plus à risque. Ces résultats étaient aussi observés pour une exposition 15 à 20 ans avant le diagnostic. En pratique, l'exposition aux médicaments à fort poids atropinique doit être évitée chez les personnes âgées car des alternatives existent. Le CRPV de Toulouse accompagne régulièrement les prescripteurs et les patients dans le diagnostic des effets atropiniques des médicaments et le choix d'alternative médicamenteuse (*Thérapie 2018 pii: S0040-5957(18)30043-X*).

Médicaments & Reproduction



Les « effets indésirables » du pictogramme « femmes enceintes » apparaissent

Docteurs Justine Benevent et Isabelle Lacroix - Toulouse

Nous vous informons, dans BIP31 (*BIP31.fr. 2017;24:70*), de l'entrée en vigueur, en octobre 2017, du décret relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments. Pour rappel, le pictogramme peut être de deux types : « danger » ou « interdit ». Malheureusement, la décision d'apposer le pictogramme a été laissée à l'appréciation des firmes pharmaceutiques et non pas des Autorités de Santé. Ainsi, il concerne actuellement 60 à 70% des médicaments commercialisés, dont environ 64% de « danger » et 36% d'« interdit ».

Cela a généré de nombreuses inquiétudes chez les femmes enceintes, allant parfois jusqu'à l'arrêt brutal de leur médicament sans avis médical. Jusqu'à présent, les observations les plus marquantes « d'effets indésirables » du pictogramme concernent la lamotrigine (antiépileptique de choix pendant la grossesse), l'acide acétyl-salicylique à faible dose (utilisé en prévention de la prééclampsie) et l'amoxicilline. Malgré la balance bénéfices-risques favorable de ces médicaments dans les indications pour lesquelles ils sont utilisés,

un pictogramme « danger » leur a été apposé. Face à l'apparition soudaine de ce pictogramme, les professionnels de santé et les patientes se demandent s'il existe des nouvelles données justifiant cette mise en garde. Médecins et pharmaciens peuvent se retrouver dans une position délicate en demandant à leur patiente de continuer le médicament malgré la présence d'un pictogramme alarmant.

Toutes ces questions et observations sont transmises à l'ANSM en espérant que le périmètre du décret soit revu, et notamment que seules les substances ayant fait la preuve de leur effet délétère pour tout ou partie de la grossesse humaine (ou ne présentant aucun bénéfice) soient visées par une action de communication de cette nature.



Pharmacologie Sociale

L'appel de Juin 2018 !

Fabienne Manriqué (Assistante de Pharmacovigilance), Docteur Geneviève Durrieu (CRPV) - Toulouse

Devons-nous tirer la sonnette d'alarme sur la recherche dans le domaine de l'antibiothérapie face à une recrudescence de certaines infections communautaires multi résistantes ?

Par exemple, pour la prise en charge de la prophylaxie de la tuberculose multi-résistante à la rifampicine et à l'isoniazide, la prescription en deuxième et dernière ligne consiste en une bi-antibiothérapie "moxifloxacine/pyrazinamide". Ces médicaments sont pourvoyeurs d'effets indésirables "graves" comme des hépatites résistantes pour lesquelles nous

sommes sans "arme"! médicamenteuse. En cas de survenue de ces effets indésirables "graves", un arrêt de la bi-antibiothérapie est fortement recommandé. Que reste-t-il pour la prise en charge du patient : le suivi radiologique ?

La forte avancée du nombre d'infections communautaires et les multi-résistances posent des problèmes de prescription médicamenteuse en raison de l'absence de médicaments antibiotiques possédant une balance bénéfices/risques favorable. Nous trouvons nous face à une problématique de Pharmacologie Sociale...

Addictovigilance

Existe-t-il un risque de mésusage pour la Quétiapine? Analyse de la base de données Eudravigilance Robin Charreteur (Interne des Hôpitaux) et Docteur Hélène Peyrière (CEIP) - Montpellier

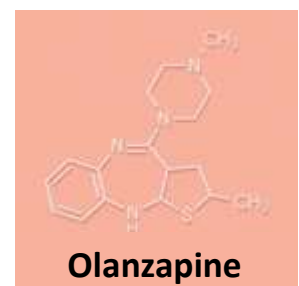
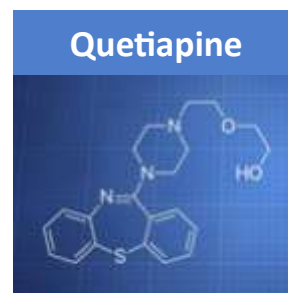
Une augmentation de la prescription et de la disponibilité des antipsychotiques de 2^{ème} génération (AGS) a été observée ces dernières années. D'après les données de la littérature, la quétiapine semble être l'AGS la plus souvent mésusée. Quelques cas ont été également signalés avec l'olanzapine. Ces mésusages semblent être plus fréquents chez les sujets ayant des antécédents d'abus de substances et /ou incarcérés.

Dans l'étude dont il est question, les notifications spontanées collectées dans la base de données Eudravigilance (EV) de l'agence européenne des médicaments (EMA) en lien avec les termes MedDRA « Mésusage/Abus, dépendance et syndrome de sevrage » concernant la quétiapine (2005-2016) ont été analysées et comparées aux données concernant l'olanzapine (2004-2016) (*J Clin Psychopharmacol* 2018;38:72-79).

Au cours de la période, 18 112 cas (8,64% sur 209 571) et 4178 cas (7,58% sur 55 100) ont été respectivement rapportés avec la quétiapine et l'olanzapine, concernant les effets précités. Les valeurs du « proportional reporting ratio (PRR) » (1.07, 1.01 et 5.25 respectivement) suggèrent que les effets étudiés, mésusage/abus, dépendance et syndrome de sevrage, étaient plus fréquemment observés avec la quétia-

pine par rapport à l'olanzapine.

Ces données suggèrent ou confirment que, en comparaison avec l'olanzapine, l'abus de quétiapine peut être une source de préoccupation de santé publique et doit être surveillé, ce qui est le cas en France par le réseau des centres d'addictovigilance (*Thérapie* 2015;70:305-7).



Risque de dépression respiratoire accru lors de l'association oxycodone- prégabaline ! Docteurs Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre - Mestre (CEIP-A) - Toulouse

Plusieurs publications rapportent que l'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) augmente le risque de décès par surdosage (*Addiction* 2017;14:1580-89 ; *PLOS Medicine* 2017;14:e1002396).

Une étude expérimentale récente vient compléter ces données (*Br J Pharmacol* 2018;175:2492). Après avoir rendu des souris tolérantes* à l'oxycodone et montré la tolérance croisée à la morphine pour la dépression respiratoire, les auteurs leur ont administré de la prégabaline à des doses n'induisant pas elles-mêmes de dépression respiratoire. Cette administration a entraîné la suppression de la tolérance à l'oxycodone et l'apparition d'une dépression respiratoire. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'alcool dans les mêmes conditions expérimentales. Ces mêmes auteurs avaient déjà observé des effets similaires de la prégabaline sur la tolérance induite par la morphine, mais pas sur celle induite par la méthadone, un autre opioïde fort à haut risque de dépression respiratoire.

La suppression de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires de ces opioïdes pourrait s'expliquer par le fait que la désensibilisation du récepteur μ et la tolérance à la morphine et à l'oxycodone seraient principalement médiées par

l'inhibition de la Protéine Kinase C, alors que pour la méthadone, le mécanisme impliquerait la β -arrestine et la GRK (G protein coupled receptor kinase, ou kinase des RCPG).

Cette approche expérimentale apporte des arguments explicatifs sur l'augmentation du nombre de décès par surdosage d'oxycodone, qui pourrait s'expliquer par l'augmentation des expositions associées à l'alcool et aux gabapentinoïdes. Dans le contexte Nord-Américain d'« épidémie des opioïdes », ces résultats expérimentaux sont particulièrement préoccupants car ils suggèrent que des décès imputés à un surdosage aux opioïdes pourraient avoir été précipités par une utilisation concomitante de prégabaline. Chez nous, ils incitent à rester vigilants, compte-tenu de la fréquence des co-prescriptions prégabaline-oxycodone, et de la banalisation de ces deux médicaments. L'oxycodone est bien un opioïde fort, et son potentiel de dangerosité en termes de dépression respiratoire est supérieur à celui de la morphine !

*La tolérance est définie comme une diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe d'une substance au fur et à mesure que l'on répète son administration. Ce phénomène conduit à accroître les doses pour obtenir l'effet recherché.

Regain d'intérêt pour le GHB/GBL : attention au risque de G-hole !

Docteurs Céline Eiden et Hélène Peyrière (CEIP) - Montpellier

Le GHB (Gamma-HydroxyButyrate) est une molécule utilisée dans le cadre médical comme anesthésique et dans le traitement de la narcolepsie. La GBL (Gamma Butyrolactone) est un solvant industriel précurseur du GHB, se métabolisant en GHB par l'organisme.

Le GHB est un agoniste des récepteurs au GABA comme l'alcool ou les benzodiazépines. Il possède une double action, sédative et amnésiante. Le GHB est utilisé de manière détournée à des fins récréatives : à faibles doses, pour une recherche d'effet relaxant, désinhibant et euphorisant. A fortes doses, il entraîne une sédation et peut provoquer une dépression respiratoire ainsi qu'une perte de conscience, communément appelée G-hole. Les effets du GHB apparaissent au bout de 15 minutes et durent de 1 heure 30 à 2

heures. L'expérimentation du GHB/GBL reste un phénomène extrêmement marginal chez les jeunes et en population générale. En revanche, GHB/GBL sont plus fréquemment consommés dans la population HSH, et particulièrement lors de session de Chemsex (usage de substances psychoactives en contexte sexuel). Depuis 2015, le produit semble connaître un nouveau cycle de diffusion au niveau de l'espace festif dans lequel il est consommé par une population jeune et hétérosexuelle : cet usage nouveau est responsable d'une augmentation des signalements d'intoxication en région parisienne (*Extrait de Surdoses de GHB/GBL : mise en perspective et état des lieux des données récentes Note-GHB-GBL-Addictovigilance de Paris avril 2018*).

Détournement des prescriptions d'analgésiques opioïdes en France

Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre - Mestre (CEIP-A) - Toulouse

Professeur Joëlle Micallef - Marseille

L'obtention de médicaments par « doctor shopping » (ou « nomadisme médical ») reflète un comportement de mésusage ou d'abus. Plusieurs études, notamment nord-américaines, ont montré qu'il est associé à un risque de décès en lien avec un trouble d'usage de substances. L'Indice de Doctor Shopping (IDS) est un reflet de ce comportement. Il est calculé à partir des bases de remboursement de l'Assurance Maladie (à partir des quantités prescrites par plusieurs prescripteurs simultanément) dans le but d'identifier les médicaments présentant un potentiel d'abus (*voir le BIP 2007;14(2):9 et le BIP31.fr 2013;20(2):22*).

Une récente étude française (*Drug Alcohol Depend 2018;187:88*) a analysé les données de remboursement d'analgésiques opioïdes de 11.7 millions d'habitants (PACA et Rhone-Alpes), en comparaison aux benzodiazépines et apparentés. Les analgésiques opioïdes dits « forts » (morphine, buprénorphine antalgique, hydromorphone, fentanyl, oxycodone) présentent un IDS supérieur



(2.79%) à celui des benzodiazépines hypnotiques (2.06%) et anxiolytiques (1.81%). Une analyse plus fine, par dosage et forme galénique, montre les valeurs les plus élevées pour les formes à plus fort dosage de morphine (IDS= 8.4% pour 200 mg) et d'oxycodone (IDS=2.8% pour 80 mg). Concernant le fentanyl, les formes nasales et transmuqueuses présentent des IDS supérieurs (4.1% et 3.3% respectivement). Pour la morphine, c'est la forme à libération prolongée qui présente l'IDS le plus élevé (4.1%). Cette étude constitue, avec l'ensemble des travaux d'addictovigilance sur les analgésiques opioïdes, un argument supplémentaire en faveur d'un signal d'abus des analgésiques opioïdes en France. Bien que sans commune mesure avec la situation américaine (où « la crise des opioïdes » a déjà fait reculer l'espérance de vie pour la 2^{ème} année consécutive en 2017), la vigilance est de mise sur notre territoire.

Tramadol: la « Crise des opioïdes » de l'Afrique

Gaëlle ElChaer (Etudiante Master 2) et Docteur Maryse Lapeyre - Mestre (CEIP-A) - Toulouse

Du tramadol, 3 gélules par jour chaque matin, ... pour être plus fort, travailler dur, et garder son boulot. Voilà la situation banale observée à Lomé, selon un récent article publié dans la revue Lancet (*Lancet 2018;391:1982*), un exemple parmi d'autres de ce qui se passe dans les pays africains emportés, tout comme le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et de l'Ouest, par la crise des opioïdes. Aux USA, on parle de fentanyl ou d'oxycodone, en Afrique c'est le tramadol !

La vigilance concernant le potentiel d'abus, de mésusage et de dépendance du tramadol a maintes fois été rappelé ici (*BIP31.fr 2011;18(1):10 ; BIP31.fr 2012;19(1):5 ; BIP.fr 2015;22 (4):52*).

En Afrique, l'usage problématique du tramadol a pris une ampleur sans précédent. Il est consommé à forte doses (plus de 2 grammes par jour) pour ses effets exaltants et stimulants, dans les écoles, les campagnes, les villes, malgré les conséquences sociales et sanitaires (mortalité routière, se-

vrages à répétition, overdoses...). Son prix très bas (50-100 francs CFA), son obtention facile sans prescription en pharmacie, mais aussi dans la rue (avec le problème des contrefaçons), expliquent ce succès.

Considéré à l'origine comme ayant un faible potentiel d'abus, le tramadol n'est pas inscrit par l'Office International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), alors que la codéine l'est. Certains pays commencent à imposer des restrictions d'accès, ce qui va compliquer la prise en charge de la douleur pour les populations les plus pauvres, mais il y a urgence. Fin 2017, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime organisé (UNODC) a tiré la sonnette d'alarme sur l'augmentation de la consommation et du trafic du tramadol, qui jouent un rôle direct dans la déstabilisation de cette région du monde. Le médicament est vraiment un objet sociétal.

Brèves des Agences du Médicament

A retrouver sur www.bip31.fr

⇒ **Azithromycine Zithromax® et génériques : augmentation du taux de rechutes d'hémopathies malignes et de la mortalité après greffe** de cellules souches hématopoïétiques chez les patients traités par azithromycine. Un essai clinique intitulé ALLOZITHRO ayant évalué l'efficacité de l'azithromycine administrée au long cours dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) au décours d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'hémopathie maligne a été interrompu prématurément en raison d'un taux accru de rechutes d'hémopathies malignes dans le groupe de patients recevant l'azithromycine comparativement au groupe de patients sous placebo. Bien que le rôle exact de l'azithromycine dans l'augmentation du taux de rechutes observée ne soit pas élucidé à ce jour, il faut en conclure que les risques de l'administration d'azithromycine au long cours chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont supérieurs aux bénéfices escomptés. L'azithromycine n'est pas indiquée en traitement à visée prophylactique du syndrome de bronchiolite oblitérante après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

⇒ **Denosumab Xgeva® : risque de second cancer primitif.** Dans des études cliniques, des cas de second cancer primitif ont été rapportés plus fréquemment chez des patients présentant un cancer avancé traités par denosumab que chez ceux traités par acide zolédronique. L'inci-

dence cumulée des cas de second cancer primitif à un an était de 1,1 % chez les patients traités par denosumab contre 0,6 % chez ceux traités par acide zolédronique. Aucun profil particulier de type de cancer ou de groupe de cancer relié au traitement n'a été mis en évidence

⇒ **Céfépime Axepim® et génériques : effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées,** notamment en cas d'insuffisance rénale. Des posologies non adaptées de céfépime peuvent conduire à la survenue de manifestations neurologiques graves chez le sujet insuffisant rénal. La plupart des cas sont apparus chez des patients insuffisants rénaux recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé. Bien que les symptômes neurologiques régressent généralement à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse, des cas d'évolution fatale ont été rapportés.

⇒ **Dichlorure de radium 223 Xofigo® : contre-indiqué avec l'acétate d'abiratérone et la prednisolone/prednisone.**

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 »).

CONFLITS D'INTERETS

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

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

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

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) :

- **Sofosbuvir Sovaldi**® 400 mg, comprimés pelliculés, dans l'extension d'indication :
« Traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2848084/fr/sovaldi?xtmc=&xtcr=1
- **Sofosbuvir/ lédirasvir association fixe ; Harvoni**® 90 mg/400 mg, comprimés pelliculés, dans l'extension d'indication :
« Traitement de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2848077/fr/harvoni?xtmc=&xtcr=1

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

- **Maraviroc Celsentri**® 150 mg et 300 mg, comprimés pelliculés, dans l'extension d'indication :
« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection

par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), prétraités par des antirétroviraux »

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2561558/fr/celsentri?xtmc=&xtcr=1

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

- **Ixekizumab Taltz**® 80 mg, solution injectable en stylo prérempli et seringue préremplie, indiqué dans :
« Seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs1)»
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2847914/fr/taltz?xtmc=&xtcr=1
- **Ténofovir alafénamide Vemlidy**® mg comprimés pelliculés, indiqué dans :
« Traitement de l'hépatite B chronique chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2847939/fr/vemlidy?xtmc=&xtcr=1



A vos Agendas



Renseignements, programme et inscription sur :

www.congres-sfpt.fr

A poster for the XXème Rencontres de Pharmacologie Sociale. At the top, logos for Université Paul Sabatier, Hôpitaux de Toulouse, and CESAID are displayed. The main title is 'XXème RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE' in white text on a dark purple background. Below this, it says 'ORGANISEES PAR : -Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMIP) -Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse -Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, la Revue Prescrire, du Pôle Santé Publique et Médecine Sociale du CHU et de l'UMR INSERM 1027'. The featured speaker is 'Autour du Docteur Paul Benkimoun, Journaliste Médical au journal "Le Monde"'. A photo of a building is shown next to the address: 'Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse'. The date and time are 'MERCREDI 7 NOVEMBRE 2018 à 19 heures'. The program includes: '19h00 - Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC', '19h15 - Conférence du Dr Paul Benkimoun « Médicaments : informer sans déformer? »', and '21h00 - Conclusion : Pr Didier CARRIE (Doyen de la Faculté de Médecine) Et rencontre avec le conférencier'. A note at the bottom says 'Parking assuré à l'entrée de la Faculté'.