

BIP Occitanie ancien BIP31.FR

Octobre 2018

BIP Occitanie. 2018;25(3): 46 - 63



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

⇒ 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

- **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

- **Evaluation 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 accueillons le responsable du service médical du Monde, le Dr Paul Benkimoun qui nous parlera de « médicaments : informer sans déformer ».



SOMMAIRE

• Editorial	47	• Pharmacologie Sociale	59
• La citation du mois	47	• Addictovigilance	60
• L'Ordonnance de BIP31.fr	48	• Sur d'autres bonnes tables	61
• Pharmacologie Clinique	49	• Brèves de l'ANSM	62
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	52	• ASMR des nouveaux médicaments	63
• Médicaments & Reproduction	58		

Editorial

PharmacoVigilance Publique et Clinique

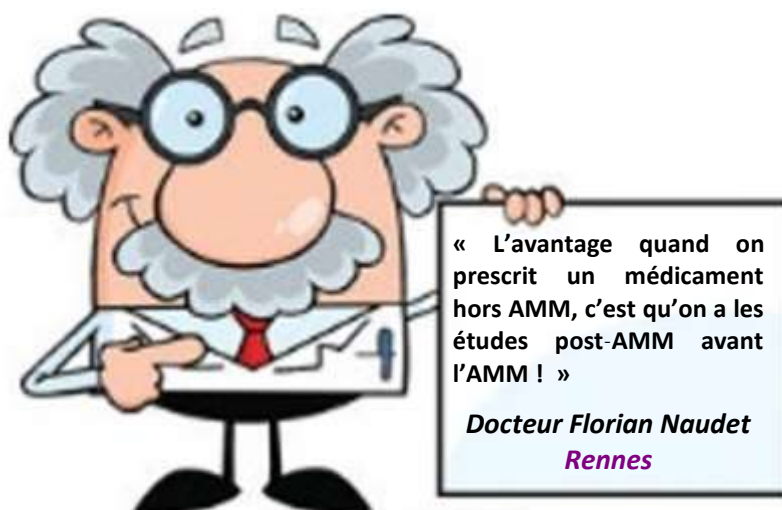
Professeur Pierre Biron, Professeur honoraire de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Montréal

Les programmes nationaux (publics) de pharmacovigilance ont pour mission de découvrir les effets indésirables médicamenteux graves et non libellés dans le RCP (donc associés aux produits récemment commercialisés), pas ceux que l'on connaît déjà. Et ces EIM qu'on nomme *inattendus* (unexpected) en jargon réglementaire peuvent survenir chez importe quelle personne exposée et ne seront reconnus que par des praticiens ouverts d'esprit et consciencieux. Les autorités et les universitaires doivent encourager la notification de ces EIM. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance ont pour objectif d'améliorer les connaissances sur le profil de ces EIM les médicaments après leur mise sur le marché.

Ce qu'on pourrait appeler la pharmacovigilance clinique, c'est l'obligation déontologique des soignants de déce-

ler les EIM *libellés et graves* de leurs patients et de réagir en conséquence en modifiant la posologie, en informant le patient de la conduite à tenir, voire en déprescrivant. Il faut noter dans le dossier patient les EIM ayant justifié une déprescription, afin éviter un dangereux rechallenge, par exemple par un autre prescripteur non informé. C'est cette tâche qui est déficiente, notamment dans les maisons de retraite médicalisées et les cliniques psychiatriques. On y surprescrit et pas pour les bonnes raisons. Les bonnes pratiques de prescription incombent aux soignants et à leurs formateurs et ont pour objectif – en aval - d'améliorer les connaissances dans le dossier médico-pharmaceutique des **patients** quant un EIM est survenu, sans oublier évidemment – en amont – de prescrire avec prudence.

La citation du mois



L'Ordonnance de BIP31.FR



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

Professeurs Jean-Louis Montastruc et Jean Michel Senard - Toulouse

1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie Professeur Jean-Louis Montastruc (Toulouse)

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.

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

La fluindione Previscan® est un anticoagulant oral AVK. Il convient de rappeler qu'il n'est pas l'AVK de référence pour 2 raisons essentielles :

- 1) les grandes études cliniques valident la warfarine, et non la fluindione ;
- 2) il détermine, à la différence de la warfarine, AVK de référence, des effets indésirables allergiques, parfois graves, dont BIP Occitanie a déjà largement parlé.

Sa demi-vie est de 31 heures et il est fortement fixé sur les protéines (91%), ce qui explique certaines interactions médicamenteuses (avec les AINS par exemple). La fluindione est métabolisée par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P 450.

Le miconazole gel buccal Daktarin® est un antifongique azolé indiqué dans les mycoses cutanées ou buccales. C'est un inhibiteur des isoenzymes CYP 3A4 et 2C9 du cytochrome P 450.

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 d'origine pharmacocinétique entre un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P 450 (miconazole comme tous les azolés) et son substrat, la fluindione, métabolisé par ce même isoenzyme. Il en serait de même avec la warfarine.

3-Réflexe de déclaration au CRPV : il s'agit d'une obligation légale. Il faut déclarer à son CRPV (et non pas évidem

ment 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
- ⇒ 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 BIP Occitanie Professeur Jean-Michel Senard (Toulouse)

Madame C. 44 ans, consulte pour une fatigue chronique l'obligeant à ne travailler qu'à mi-temps. Elle se plaint également de troubles cognitifs avec des difficultés de concentration. Elle vous montre son ordonnance qui comporte de la duloxétine (60 mg/j), de l'amitriptyline (XV gouttes/j), du zolpidem (5 mg le soir) et 18 mg de méthylphénidate LP.

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

Réponse dans le prochain Bip Occitanie



Pharmacologie Clinique

L'aspirine en prévention primaire augmenterait le risque de cancer

Professeur Jean-Michel Senard - Toulouse

Les preuves en faveur de l'efficacité de l'aspirine prescrite en prévention primaire manquent de consistance. McNeil et al ont tenté de répondre à cette question lors d'un essai randomisé aspirine (100 mg) versus placebo chez 19 114 sujets de plus de 70 ans en relative bonne santé (Aspirin in Reducing Events in the Elderly ; ASPREE) mené aux USA et en Australie publié récemment dans le *N Engl J Med* (DOI: 10.1056/NEJMoa1800722). Le critère principal de jugement était un critère composite associant mort, démence et/ou handicap physique durable.

Après un suivi médian de 4,7 ans et une durée d'étude de plus de 17 ans, l'analyse statistique indique l'absence de différence entre les deux groupes pour le critère principal de jugement. Elle met par contre en évidence un surcroît de mortalité toutes causes dans le groupe aspirine [1.14 (1.01–1.29)]. Dans cet article, ces mêmes auteurs ont analysé les causes rendant compte de l'excès de mortalité. Il ne provient pas d'accidents hémorragiques majeurs pourtant



plus fréquents, comme attendu, dans le bras aspirine [1.38 (1.18–1.62)]. L'explication tient à une incidence plus élevée de cancers chez les patients du groupe traité par aspirine avec 6,7 décès pour 1000 personnes-années dans le groupe aspirine et 5,1 décès pour 1000 personnes-années dans le groupe placebo [1.31 (1.10–1.56)]. L'analyse des types de cancers indique que seuls les cancers colorectaux sont significativement plus fréquents dans le groupe aspirine [1.77 (1.02–3.06)]. Ce résultat inattendu, car les autres études similaires ne retrouvent pas ce risque accru de cancers, doit être pris avec précaution de l'aveu même des auteurs !

Cependant, cet essai, le plus important réalisé à ce jour, ne montrant aucun bénéfice de l'aspirine dans la prévention de la survenue de maladies cardiovasculaires ou d'AVC, il conviendrait d'être prudent avec ce type de prescriptions insuffisamment appuyées par des données scientifiques.

Analogues du GLP1 et Diabète

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Les analogues du GLP1 (Glucagon-Like-Peptide) sont des médicaments hypoglycémisants agissant en stimulant le GLP1, une incrétiline, hormone intestinale, agissant à 3 niveaux :

1) au niveau du pancréas, en augmentant la sécrétion d'insuline et réduisant la sécrétion de glucagon (et donc en abaissant la glycémie)

2) au niveau du tube digestif, en ralentissant la vidange gastrique et

3) au niveau central, en réduisant la prise alimentaire et contribuant ainsi à une diminution du poids.

Les analogues du GLP1, dont l'exénatide Byetta® est le plus ancien médicament commercialisé, peuvent s'utiliser lorsque la metformine, le gold de standard du diabète de type 2 est insuffisamment active sur la valeur cible d'HbA1c. Si ce médicament abaisse la glycémie avec la même intensité qu'une insuline, son « efficacité » n'a pas été démontrée en termes cliniques sur les complications du diabète.

Un essai clinique avec tirage au sort et double insu vs placebo a évalué les effets de l'adjonction d'exénatide en injection

hebdomadaire aux autres médicaments hypoglycémisants. Près de 15 000 adultes diabétiques traités par hypoglycémisants oraux ou injection d'insuline seule (ou les deux) ont participé à l'essai. Le critère d'évaluation principal a été la survenue d'un événement cardio-vasculaire: mort cardio-vasculaire ou infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. Après un suivi de 3 ans, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour ce critère combiné comme pour la mortalité totale. Parmi les effets indésirables différents selon les 2 groupes, on peut noter les troubles digestifs plus fréquents avec le *verum* (6 %) qu'avec le placebo (4 %) et les cancers papillaires de la thyroïde plus fréquents sous exénatide que sous placebo (0.1% vs 0.05%) (*NEJM 2017, 377, 1128*).

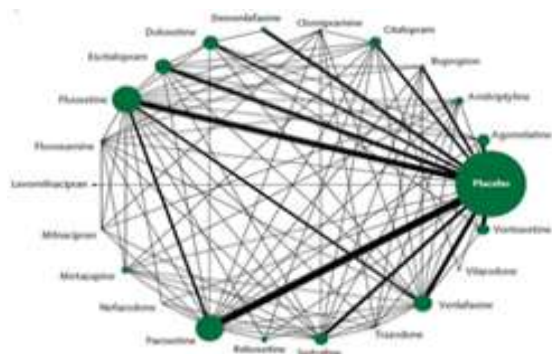


Ainsi, l'adjonction d'exénatide chez le diabétique ne réduit pas le risque cardiovasculaire et encore moins la mortalité totale... Finalement, de quel côté penche la balance bénéfices risques de ce médicament avec l'absence d'efficacité démontrée et des effets indésirables « graves » par rapport au placebo ?

Méta-analyse en réseau : comparaison de l'efficacité et de la tolérabilité de 21 antidépresseurs dans l'épisode dépressif majeur

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

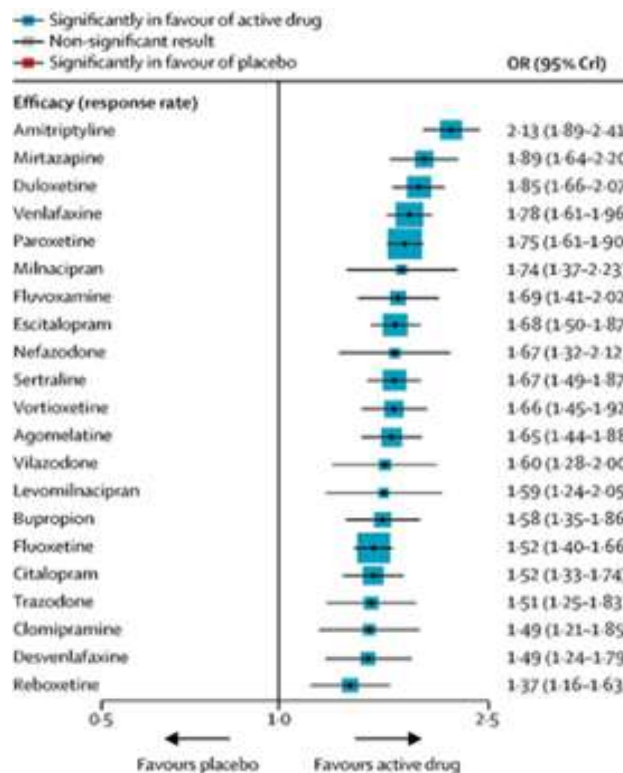
Une méta-analyse en réseau est une étude permettant de synthétiser l'information de plusieurs essais cliniques d'une manière indirecte : elle permet de comparer les effets de traitements qui n'ont pas été directement confrontés dans un essai mais qui ont tous été évalués face à un traitement comparateur de référence (par exemple, un placebo).



En avril 2018, le Lancet a présenté une grande revue systématique avec méta-analyse en réseau qui a inclus 522 essais contrôlés randomisés en double aveugle (publiés et non publiés) concernant le rapport bénéfice/risque de 21 antidépresseurs utilisés dans le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte (Lancet 2018;391:1357). Les résultats sont présentés sous la forme d'odds ratios (OR) traduisant l'efficacité par rapport au placebo (rémission par réduction de 50% du score de dépression à huit semaines) et le risque d'arrêt prématuré (tolérabilité).

Tous les antidépresseurs ont été plus efficaces que le placebo, le taux de rémission était augmenté de 37% à 113% (OR allant de 1,37 à 2,13). Une efficacité plus importante était globalement observée pour certains antidépresseurs comme l'amitriptyline (Laroxyl®), la mirtazapine (Norset®), la duloxétine (Cymbalta®), la venlafaxine (Effexor®) et la paroxétine (Deroxat®) (augmentation de plus de 75% du taux de rémission) alors qu'elle était la plus faible pour la clomipramine (Anafranil®) et d'autres antidépresseurs non commercialisés en France. En termes de tolérabilité,

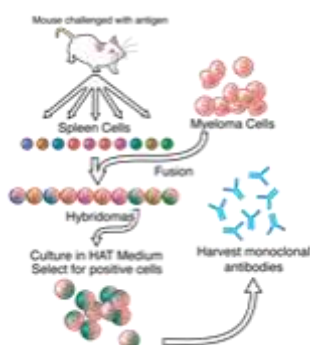
l'agomélatine (Valdoxan®) et la fluoxétine (Prozac®) ont été associées à moins d'abandons que le placebo. En revanche, la clomipramine (Anafranil®) était moins bien tolérée que le placebo (OR=1,30 ; IC95% : 1,01–1,68).



Malgré des limites importantes (recul de 8 semaines insuffisant, qualité des essais variables, non prise en compte de l'hétérogénéité des patients en termes d'âge et de sexe, des différents symptômes, de leur gravité, des effets indésirables spécifiques et des autres traitements médicamenteux ou psychothérapeutiques), cette étude constitue la base de données la plus complète actuellement disponible pour aider au choix initial en matière de traitement pharmacologique anti-dépresseur et souligne l'importance de toujours fonder ce choix sur les meilleures preuves disponibles.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs couplés aux protéines G: le début d'une révolution ?

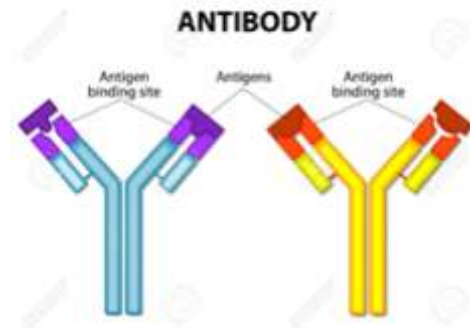
Professeur Jean-Michel Sénard - Toulouse



Les récepteurs membranaires couplés aux protéines G constituent une cible pharmacologique majeure avec, à l'heure actuelle, plus de 30% des médicaments commercialisés interagissant avec ce type de récepteurs. C'est un champ de recherche qui ne concernait jusqu'à présent que les

petites molécules chimiques mais est en train de connaître une véritable révolution dont la revue Nature Drug Discovery ([doi:10.1038/nrd.2018.103](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.103)) se fait l'écho à l'occasion de l'octroi par la FDA d'une AMM à l'érenumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du CGRP et indiqué dans la prophylaxie de la migraine. De nombreux autres anticorps monoclonaux dirigés contre les RCPG sont actuellement en développement (phases I à III) dans des indications aussi diverses que le diabète de type 2 (anti récepteurs GLP1 ou du glucagon), les cancers (anti récepteur CCR4, anti FDZ7,

FDZ10), les néphropathies chroniques (anti récepteur de la chemokine CX3-C) ... L'arrivée de médicaments biotechnologiques ciblant les RCPG constitue d'abord une révolution technologique rendue possible par les progrès de la biologie structurale avec la capacité de stabiliser certaines conformations du récepteur. Les avantages, au moins théoriques, des anticorps monoclonaux anti-RCPG dont on devine les nombreuses applications possibles en thérapeutique (il existe environ 1000 RCPG chez l'Homme) sont une plus grande spécificité et une administration plus espacée. Par contre, ces biomédicaments exposent à un risque d'immunisation et leur grande taille limite leur distribution tissulaire. D'ailleurs, il se pourrait bien que les anticorps monoclonaux classiques soient rapidement obsolètes et remplacés par ce qu'on appelle les « nanobodies » de plus petite taille et qui surtout sont capables de sélectionner une conformation spécifique d'un récepteur.



En cas de grippe, vérifier l'INR de vos patients sous AVK !!!

Docteur Dominique Hillaire-Buys - Montpellier

La warfarine est un anticoagulant oral AVK, couramment utilisé et son interaction avec d'autres médicaments peut entraîner des événements thrombotiques ou hémorragiques graves. Actuellement, il n'y a pas de preuve définitive sur la possibilité d'une interaction entre la warfarine et l'oseltamivir Tamiflux®. Cependant, quand on lit le RCP du produit, il est impossible de ne pas s'interroger sur l'information que peuvent en tirer les cliniciens. On peut lire dans la rubrique interactions : « *Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'a été observée lorsque l'oseltamivir est administré avec de la warfarine chez les sujets stables sous warfarine et non grippés* ». Le RCP doit permettre au prescripteur de déterminer le « meilleur » bénéfice/risque pour son patient. Dans ce cas précis, il est difficile de conclure pour un patient grippé traité par AVK.

Dans une étude rétrospective, 15 patients avec INR stables ont été traités lors d'un diagnostic de grippe par oseltamivir pendant 10 jours : 7 sur 15 patients ont eu une augmentation de l'INR, dont 3 avec des effets graves (expectorations de sang et une ascite hémorragique) (*Clin Drug Investig 2012; 32: 131*). A l'inverse, un essai croisé chez des volontaires non grippés ne montrait pas d'effets de l'oseltamivir sur les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine (*Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 834*).

Alors, dans un principe de prévention du risque d'interactions avec les AVK, privilégions un suivi rapproché de l'INR en cas de grippe et *a fortiori* s'il y a prise d'oseltamivir, bien qu'il n'y ait pas de mise en garde, ni de précautions d'emploi dans le RCP.

La délicate métabolisation du 5-FU

Margaux Lafaurie (interne des Hôpitaux) et Docteur Fabien Despas - Toulouse

Les fluoropyrimidines (5-fluorouracile 5-FU et son promédicament capécitabine Xeloda®, administrable par voie orale) sont des médicaments cytotoxiques de la famille des antimétabolites (analogues de la pyrimidine uracile) ayant l'indication dans de nombreux cancers solides (sein, gastro-intestinal, gynécologique, ORL, ...). Ces médicaments sont présents sur le marché depuis de nombreuses années et font aujourd'hui partie des médicaments anticancéreux les plus prescrits en France. Le fluorouracile est métabolisé au niveau hépatique par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en composés peu actifs ou inactifs. Dans la population caucasienne, un déficit total en DPD est retrouvé chez 0,1 à 0,5% de la population et un déficit partiel dans une fréquence de 3 à 10%. En raison d'une diminution des capacités de métabolisation, les patients sont plus à risque de présenter des effets indésirables graves voire mortels notamment hématologiques et digestifs. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, du 1^{er} janvier 2018 au 26 juin 2018, 17 cas de mise en jeu du pronostic vital ou décès lors de la première ou deuxième cure de 5-FU avec un déficit avéré en DPD ont été

notifiés ainsi que deux cas de décès sous capécitabine depuis 2016. Il est possible d'estimer les capacités de métabolisation pour la DPD des patients, soit en réalisant une évaluation biochimique (mais celle-ci est délicate à mettre en œuvre avec des contraintes strictes en termes de conditions de transport et de délai d'analyse après prélèvement), soit en réalisant une évaluation pharmacogénétique (mais un polymorphisme très varié ne permet pas de lever totalement les incertitudes). L'ANSM a alerté plusieurs fois sur ce point, la HAS a missionné un groupe de travail. Dans ce contexte délicat, une recommandation même imparfaite sera bénéfique et permettra de préserver quelques patients d'effets indésirables graves.



PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

DCI et Effets Indésirables des Anticorps Monoclonaux : ce qu'il faut savoir pour la pratique.

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

La prolifération des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des anticorps monoclonaux inquiète le prescripteur comme le pharmacien. Médecins généralistes, médecins spécialistes ou pharmaciens sont désormais des partenaires de choix pour la surveillance des effets indésirables de ces médicaments, utilisés essentiellement en oncologie mais également en pneumologie, rhumatologie ou en neurologie... Et le champ d'application de ces médicaments n'a pas fini d'augmenter.

1-Leurs DCI (Dénominations Communes Internationales)

Rappelons tout d'abord que la DCI des anticorps monoclonaux se termine par -mab pour rendre compte de la dénomination anglaise « Monoclonal AntiBodies ». Pour rendre les DCI encore plus explicites, le groupe de travail de l'OMS à adopter une nomenclature distinguant les sous-groupes.

Des sous-segments-clés ont ainsi été créés, correspondant à l'origine de la substance (en d'autres termes aux cellules qui ont servi à sa production) : **u** pour l'Homme (origine humaine), **o** pour la souris (mouse), **a** le rat, **e** le hamster, **i** le primate, **xi** désignant les anticorps chimériques et **zu** les anticorps humanisés.

Une autre série de sous-segments-clés correspond à la classe dans laquelle l'anticorps se range : **-ba(c)**- pour antibactériens, **-ci (r)**- pour les médicaments système cardiovasculaire, **-le(s)**- pour les médicaments des "lésions infectieuses", **-li(m)**- pour les immunomodulateurs, **-vi(r)**- pour les antiviraux.

Le nombre d'anticorps monoclonaux orientés vers la cancérologie est si important que les sous-segments-clés sont au nombre de 7 dans ce seul domaine, désignant alors l'organe visé ou la tumeur : **-co(l)**- pour le côlon, **-go(t)**- le testicule, **-go(v)**- l'ovaire, **-ma(r)**- le sein, **-me(l)** - le mélanome, **-pr(o)**- la prostate et **-tu(m)**- les diverses autres tumeurs.

Ainsi, l'inflximab Remicade® est un anticorps monoclonal (**mab**) chimérique (**xi**) employé pour ses propriétés immunodépressives (**li**).

2-Les grands effets indésirables des « mab »

Pour comprendre les effets indésirables communs des anticorps monoclonaux, il faut se rappeler que ces médicaments ont la structure d'une immunoglobuline et qu'ils interfèrent donc avec le système immunitaire de façon variable selon notamment la taille et la structure de la chaîne polypeptidique. Il existe 3 grands types d'effets indésirables des AC monoclonaux :

2.1 : majoration des infections

2.2 : syndrome de libération des cytokines par les lymphocytes activés au cours de la perfusion : le tableau se caractérise par un syndrome inflammatoire avec hypotension artérielle, frissons, fièvre, éruption cutanée et parfois bronchospasme, œdème pulmonaire... Le syndrome est proche d'une réaction allergique mais le mécanisme diffère.

2.3 : réactions anaphylactiques graves

Quant aux effets auto immuns induits, ils sont beaucoup plus rares (D'après la Revue Prescrire, Supplément Interactions Médicamenteuses, 2018).

A connaître, à surveiller et à déclarer à son CRPV.



Effets indésirables immunologiques des inhibiteurs du checkpoint : le Yin et le Yang.

Félicien Le Louedec (Interne des Hôpitaux), Docteurs Pascale Olivier-Abbal et Fabien Despas - Toulouse

L'immunothérapie est présentée comme le « grand boom » de ces dernières années dans le domaine de la cancérologie. Plusieurs médicaments sont déjà présents sur le marché (inhibiteurs de CTLA-4 : ipilimumab Yervoy®, de PD-1 : nivolumab Opdivo®, pembrolizumab Keytruda® et de PD-L1 : atezolizumab Tecentriq®, avelumab Bavencio®) et une longue liste en cours d'évaluation clinique. En bloquant les signaux inhibiteurs sur la réaction immunitaire, ces médicaments stimulent les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses, mais ce mécanisme d'action fait craindre l'apparition d'effets indésirables (EI) d'ordre immunologique. Les plus fréquents sont du type cutané

(rash, prurit), gastro-intestinaux (diarrhées, colites auto-immunes), pulmonaires (pneumopathies interstitielles), arthralgiques, hépatiques et endocriniens (thyroïdites et hypophysites). Ils peuvent être d'intensité légère, mais peuvent aussi être « graves », mettant en jeu le pronostic vital ou conduisant au décès.

Néanmoins, des données récentes ont montré que *la survenue de certains EI pouvait être assimilée à un marqueur d'efficacité*.

L'apparition d'un vitiligo chez les patients traités par immunothérapie pour un mélanome métastatique est associée

à une mortalité 4 fois plus faible que chez les patients sans vitiligo (HR 0.25, IC95% 0.10-0.61, *JCO* 2015, 33, 773). De même, les dysfonctions thyroïdiennes apparues sous pembrolizumab pourraient être un marqueur d'efficacité du médicament (HR 0.29, IC 95% 0.09-0.94, *Ann Oncol* 2017, 28, 583). Réciproquement, les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes immunosuppresseurs pour traiter une colite induite par ipilimumab ont survécu moins longtemps que les patients avec une faible dose (HR 0.24, IC 95% 0.07-0.61) (*Cancer*

2018, doi:10.1002/cncr.31629). Pour l'heure on ne dispose pas de facteur prédictif de la survenue de ces EI.

Afin que l'augmentation de la durée de survie des patients s'accompagne aussi d'une qualité de vie acceptable, la priorité dans les années futures sera de mieux comprendre ces EI immunologiques : leur déclaration systématique aux CRPV permettra d'y contribuer.

Hoquet : et si c'était médicamenteux ?

Docteur Christelle Philibert et Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Le hoquet résulte d'un arc réflexe nerveux complexe mal connu : des voies afférentes incluant les nerfs vague et phrénique, un centre du hoquet et des fibres efférentes comme le nerf phrénique et les nerfs accessoires connectés à la glotte et aux muscles inspiratoires intercostaux. Les causes de hoquet chronique sont nombreuses: distension gastrique, consommation alcoolique, pathologies œsophagiennes, troubles neurologiques, inflammatoires, compressives, infectieuses, métaboliques ou psychogènes. Néanmoins, le hoquet peut également être d'origine médicamenteuse. Il survient alors après quelques prises et se répète à chaque administration dans un délai allant de quelques minutes à quelques heures pour une administration par voie parentérale mais pouvant aller jusqu'à quelques jours pour une prise orale. La réintroduction fortuite (ou volontaire) du médicament suspecté fait alors réapparaître le symptôme.

Un bilan de la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis 1985 rapporte 304 cas de hoquets médicamenteux. La prédominance masculine de cet effet indésirable est marquante (84%), la tranche d'âge où cet effet est le plus fréquent est celle des 45-64 ans. Les classes médicamenteuses les plus souvent mises en cause concordent avec celles retrouvées dans la littérature : glucocorticoïdes, benzodiazé-



pinés mais aussi chimiothérapie (cisplatine, irinotecan, cyclophosphamide), agonistes dopaminergiques et opiacés.

Les mécanismes d'action précis restent encore mal élucidés. Lors de la survenue d'un hoquet, le médicament peut jouer un rôle indirect par irritation (distension gastrique, reflux gastro-œsophagien, ulcération gastrique) ou direct par stimulation de l'arc réflexe. Une grande variété de stimuli semble capable d'agir sur l'arc réflexe du hoquet. Les glucocorticoïdes semblent provoquer cet effet indésirable par diminution du seuil de transmission synaptique et fixation aux récepteurs aux stéroïdes du tronc cérébral. L'efficacité des agents anti-dopaminergiques pour traiter le hoquet montre l'importance du rôle de la dopamine dans la stimulation de l'arc réflexe. Enfin, la sérotonine est un neuromédiateur important dans la survenue du hoquet par une action directe (stimulation des afférences vagues) ou indirecte (hyponatrémie, irritation gastrique, vomissement).

Face à un hoquet persistant, il est important de penser au médicament. En effet, même si le hoquet est un effet non grave, il peut réellement nuire à la qualité de vie du patient et retentir sur son état général.

Diabète de type 2 et deuxième ligne médicamenteuse : poursuivre la metformine ou changer pour un sulfamide hypoglycémiant ?

Docteur François Montastruc -Toulouse, Docteur Laurent Azoulay (Université Mc Gill, Canada) - Montréal

Les sulfamides hypoglycémiantes sont largement prescrits en deuxième ligne médicamenteuse dans la prise en charge du patient diabétique de type 2, mais le risque associé à leur utilisation dans cette indication (2^{ème} ligne) est relativement mal connu.

Une étude de cohorte de patients diabétiques de type 2 initiant la metformine entre 1998 et 2013 a comparé les patients changeant pour (ou ajoutant) un sulfamide hypoglycémiant aux patients poursuivant la metformine (*BMJ*, 2018 ;362:k2693). Cette étude a été menée dans la très regardée base anglaise de données de soins primaires du CPRD (Clinical Practice Research Datalink). Les événements d'intérêt étaient la mortalité toute cause, les infarctus du myocarde, les AVC ischémiques, la mortalité d'origine cardiovasculaire

et les épisodes d'hypoglycémies sévères. Parmi les 77 138 patients initiant la metformine, le changement pour (ou l'ajout) un sulfamide hypoglycémiant (2^{ème} ligne) était associé significativement à une augmentation de la mortalité toute cause, du risque d'infarctus du myocarde et des épisodes d'hypoglycémies sévères. Dans une deuxième analyse, les auteurs montrent que le fait de poursuivre la metformine lors de l'introduction du sulfamide hypoglycémiant apparaît moins à risque que de changer la metformine par un sulfamide hypoglycémiant. Enfin, l'étude suggère que poursuivre la monothérapie par metformine en acceptant un objectif d'HbA1c supérieur est préférable que de changer pour un sulfamide quand on considère à la fois les événements macrovasculaires et les hypoglycémies sévères.

Médicaments et Méningite Aseptique

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Les méningites aseptiques associent un tableau clinique typique de méningite avec l'absence de matériel bactérien ou fongique dans le liquide céphalo-rachidien. Des médicaments peuvent être à l'origine de méningite aseptique. Deux mécanismes sont retenus : tout d'abord, une irritation méningée directe déterminée par l'administration intrathécale des médicaments et, ensuite, une hypersensibilité immunoallergique secondaire à l'administration systémique. Si l'irritation méningée directe est relativement facile à reconnaître, les réactions d'hypersensibilité sont une source d'erreurs de diagnostic. Les méningites aseptiques d'origine médicamenteuse liées à un médicament systémique surviennent généralement rapidement, habituellement dans la semaine suivant la première administration. Cette période peut être raccourcie à quelques heures en cas de ré administration du médicament. Généralement, le tableau disparaît rapidement et totalement après l'arrêt du médicament suspect. On retrouve un certain nombre d'éléments pathogno-

miques en dehors de ces éléments chronologiques : l'analyse du liquide céphalo-rachidien montre généralement une pléiocytose; la protéinorachie est augmentée alors que la glycorachie reste normale. Finalement, le diagnostic de méningite aseptique d'origine médicamenteuse reste un diagnostic d'élimination.

Parmi les médicaments les plus fréquemment imputés, on retrouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les immunoglobulines intraveineuses, certains médicaments antimicrobiens (dont le plus souvent le cotrimoxazole Bactrim®), certains anticorps monoclonaux, presque tous les antiépileptiques, les vaccins... (Fundam Clin Pharmacol 2018, 32, 252).

A déclarer à votre CRPV.



Utilisation des comprimés effervescents chez le patient hypertendu : une pratique sous haute pression !

Germain Perrin, Pharmacien assistant spécialiste - Paris

L'excès de consommation en sel est un facteur de risque d'hypertension artérielle (HTA), notamment chez les sujets âgés, et ceux ayant une HTA préexistante. Ainsi, chez l'hypertendu, il est recommandé de limiter la consommation en sel. Par ailleurs, certains médicaments sont particulièrement riches en sel, comme les comprimés effervescents (CE). L'exposition prolongée aux CE présente un risque de développer ou déséquilibrer une HTA. Un essai randomisé en cross over (J Hypertens 2018, 1656-1662) a montré que l'utilisation de CE de paracétamol chez des sujets hypertendus (3g par jour pen-



dant 3 semaines) était associée à une augmentation significative des chiffres tensionnels (mesure ambulatoire de 24 h). Dans une étude française (BMJ Open, 2018 e022368), 26,9% des sujets suivis dans un centre d'examen de santé ont déclaré avoir pris au moins un CE au cours des 30 derniers jours. Un diagnostic d'HTA n'était pas associé à une plus faible exposition aux CE, suggérant un manque de prise en compte de ce risque iatrogène par les patients et les professionnels de santé...

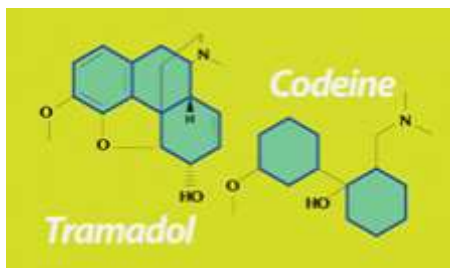


« Je préfère le tramadol à la codéine car il détermine moins de constipation et de vomissements » !

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

C'est cette constatation fréquemment entendue qui nous a conduit à comparer dans la base mondiale de pharmacovigilance les notifications de vomissements et de constipations avec ces 2 médicaments opiacés utilisés comme antalgiques.

Nous avons sélectionné près de 225 000 notifications d'effets indésirables enregistrés avec ces 2 médicaments : les ¾ concernent le tramadol. L'âge moyen des sujets et de 56 ans et il s'agit dans 65 % de femmes. L'analyse montre que les vomissements et la constipation sont plus fréquemment rapportés avec le tramadol qu'avec la codéine avec, respectivement, un ROR de 5.2 et un autre de 1.6. Les résultats sont identiques dans les analyses de sensibilité que l'on inclut ou non le paracétamol, très souvent associé avec ces 2 antalgiques « faibles » (Eur J Clin Pharmacol 2018).



est pharmacodynamique car, le tramadol, en plus d'être un agoniste opiacé mu, est aussi un inhibiteur de la recapture de la sérotonine alors que la codéine est seulement un opiacé. L'excès de vomissements peut alors s'expliquer par l'effet sérotoninergique du tramadol. La seconde explication, sûrement importante, concerne ce qui est appelé en pharmacovigilance le biais de notoriété : la codéine a été commercialisée bien avant le tramadol et, ainsi, ces 2 effets indésirables sont bien connus pour la codéine et donc moins déclarés par rapport au tramadol.

Ainsi, on peut conclure qu'il n'y a pas de supériorité d'acceptabilité (« tolérabilité ») du tramadol par rapport à la codéine en termes de vomissements ou de constipation. Et ceci est bien normal quand on réfléchit au mécanisme d'action de ces 2 médicaments !

Il existe deux explications pour ces résultats. La première

Une étude sur la prise de poids sous antidépresseurs.

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse



La prise de poids est un effet indésirable « attendu » mais redouté sous antidépresseurs. Il est d'autant plus craint qu'il survient dans le contexte général de surpoids

des populations. Cependant, aucune donnée à long terme n'existe et les données individuelles pour les différents médicaments font défaut.

Une équipe anglaise a inclus plus de 17 000 femmes et 35 000 hommes sous antidépresseurs dans un suivi à long terme (10 ans). L'exposition aux antidépresseurs est associée à une

augmentation de 21% du risque d'une prise de poids de 5%. Le risque est présent durant au moins 6 ans et maximum les deux premières années.

Au sein des diverses classes d'antidépresseurs, les auteurs ont retrouvé en premier les « non imipraminiques, non IMAO, non IRS » (mirtazapine Norset® qui est l'antidépresseur le plus pourvoyeur de prise de poids) puis les IRS (escitalopram Seroplex®, citalopram Seropram® ...), les imipraminiques (tricycliques, amitriptyline Laroxyl®...) et IRSNA (duloxétine Cymbalta®, venlafaxine Effexor®) (BMJ 2018 ;361 :k1951).

En pratique, il convient de prendre en compte ce risque de prise de poids avant la prescription de tout antidépresseur.

Inhibiteurs de DPP4 et Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin

Félicien Le Louedec (Interne des Hôpitaux), Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

Selon une étude de cohorte récente issue de la base de données britannique du CPRD (base de données de prescription de médecins généralistes couplée au PMSI britannique), l'utilisation des inhibiteurs de DiPeptidyl Peptidase-4 ou gliptines serait associée à l'apparition de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) (BMJ. 2018 Mar 21;360:k872. doi: 10.1136/bmj.k8721). Sur une population de 141 170 patients anglais diabétiques de type 2 suivis entre 2007 et 2017, l'incidence d'une MICI après au moins 6 mois d'exposition à une gliptine (saxagliptine, sitagliptine ou autres), concernait 53,4 sujets pour 100000 personnes-années contre 34,5/100000 avec un autre médicament du diabète, soit un risque relatif de 1.75 (avec un intervalle de confiance à 95% de 1.22 – 2.49). Ce risque variait en fonction du temps, avec un risque maximal après 3 à 4 ans d'utilisation (RR 2.9, 1.31 – 6.41) et l'absence d'association après quatre ans (RR 1.45, 0.44 – 4.76). Cette association troublante a été retrouvée dans toutes les analyses de sensibilité réalisées



par les auteurs.

Le rationnel physiopathologique de cette association reste méconnu. L'administration de gliptine dans des modèles murins de MICI diminuerait l'activité de la maladie. Des études cliniques ont retrouvé des concentrations sériques en enzyme DPP4 plus faibles chez les patients atteints de MICI par rapport à des sujets sains, avec un effet concentration-dépendant, les taux les plus faibles de DPP4 étant retrouvés pour les MICI les plus graves.

Cette première étude de grande ampleur sur le sujet suggère un risque absolu faible, mais l'augmentation relative de 75% du risque permet d'alerter les cliniciens de l'existence de cette association. De plus, le délai d'apparition de 3 à 4 ans réaffirme l'intérêt des études pharmacoépidémiologiques, mieux à même de déceler l'apparition de ces effets indésirables tardifs que les essais cliniques.

Ticagrélor et crise de goutte : un effet indésirable méconnu ?

Docteur Claire de Cancaude - Toulouse

Un cas de crise goutte sous ticagrélor Brilique® vient d'être déclaré dernièrement au CRPV de Toulouse.

Le ticagrélor est un inhibiteur réversible des récepteurs plaquettaires P2Y12 de l'adénosine diphosphate, responsable de son activité antiplaquettaire. En effet, ce récepteur, lorsqu'il est activé par la liaison de l'ADP, entraîne une activation de la réponse plaquettaire (Bull. Acad. Natle Mé., 2013, 197, 361). Le ticagrélor aurait également un effet inhibiteur du transporteur ENT-1 (Erythrocyte equilibrative Nucleoside Transporter). Cette action empêcherait l'incorporation rapide et active de l'adénosine dans l'érythrocyte et couplée à l'inhibition du récepteur P2Y12, induirait donc une accumulation de l'adénosine dans le milieu extra-cellulaire, où elle est catabolisée en acide urique. L'adénosine n'est alors pas utilisée à l'intérieur de la cellule et donc transformée en hypoxanthine

(précurseur de l'acide urique) ou en ATP.

De plus, le ticagrélor et son métabolite principal seraient inhibiteurs du transporteur de réabsorption de l'urate au niveau de la membrane apicale du tubule proximal, ainsi que du transporteur de recapture au niveau de la membrane basale. Ce qui induirait une diminution de la clairance de l'acide urique (Int J Cardiol, 2015, 192, 11).

Les crises de goutte sont donc un effet indésirable pharmacologiquement attendu et non négligeable de ce médicament, en plus des dyspnées fréquemment retrouvées sous ticagrélor !

CRISE DE GOUTTE : CLINIQUE



Quel risque infectieux avec les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Les IPP sont des médicaments dont on a coutume de dire que leur principal effet indésirable correspond à leur mésusage et à leur sur-utilisation. Par exemple, certaines études ont pu montrer que 1 patient sur 2 hospitalisés dans un hôpital général recevait un IPP !

Depuis quelques années, on insiste sur le risque infectieux intestinal de cette classe pharmacologique. Cependant, le type d'agents infectieux imputés reste discuté dans des méta-analyses caractérisées par leur considérable hétérogénéité. Un groupe d'auteurs australiens a récemment publié une revue systématique et une méta-analyse sur les infections intestinales sous IPP. Neuf études observationnelles ont été retenues et ont montré un risque de développer ce type d'infections chez les utilisateurs d'IPP avec un OR = 4.28



(IC95% 3.01-6.08) par rapport aux non utilisateurs. La force de l'association est similaire pour les salmonelles (OR = 4.84) ou le campylobacter (OR = 5.09) (*Ann Pharmacother* 2018, 52, 613).

Ainsi, l'exposition (trop souvent chronique) aux IPP multiplie par 4 au moins le risque d'infection communautaire intestinale. Une raison de plus pour discuter chaque prescription de « *prazole* ». Évitions la « prescription spinale » des IPP qui, comme le dit notre collègue le professeur Laporte de Barcelone, ne sont pas des « protecteurs » mais avant tout des médicaments, c'est-à-dire des produits de santé avec leurs bénéfices (au pluriel) mais aussi leurs risques (au pluriel) !

Précisions sur le risque hémorragique et cardiovasculaire de l'interaction AINS et anticoagulants oraux

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Les risques d'hémorragies et de thromboses sont les risques majeurs associés à l'utilisation des anticoagulants oraux anciens (AVK) et nouveaux (dabigatran Pradaxa®, rivaroxaban Xarelto®, apixaban Eliquis®). Les AINS, en inhibant les prostaglandines protectrices de la muqueuse intestinale et les prostaglandines plaquettaires, sont connus pour être associés à un risque accru de saignement, notamment gastro-intestinal. Ainsi, l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants oraux fait donc l'objet de précautions d'emploi au sujet du risque hémorragique, une surveillance clinique étroite, voire biologique (AVK) est conseillée. Le RCP du dabigatran indique que le risque hémorragique est augmenté d'environ 50% en cas d'association avec des AINS.

Le risque de thrombose est également un effet connu des AINS, "sélectifs" ou non (*Lancet* 2013;382:769).

Une étude récente précise le risque hémorragique et thrombotique de l'association AINS-anticoagulant. Après

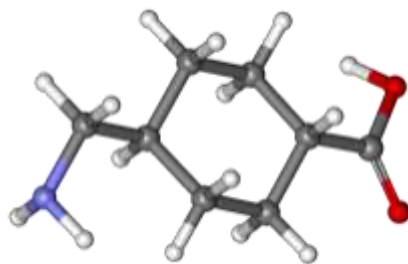
analyse des événements hémorragiques de l'essai RE-LY comparant différentes doses de dabigatran à la warfarine chez des patients présentant une FA non valvulaire, il est montré que l'utilisation d'AINS était associée à une augmentation significative des saignements majeurs de 68% [IC95% : 40%-102%] et des saignements gastro-intestinaux majeurs de 81% [35%-143%] qu'il y ait prise ou non d'inhibiteurs de la pompe à protons et quel que soit l'anticoagulant (dabigatran ou warfarine) (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:255). Il est montré par ailleurs que les AINS augmentent le risque d'AVC ischémique de 55% [11%-116%].

En augmentant le risque de saignement ainsi que de thrombose, la prudence est donc de mise lors de l'administration d'AINS chez des patients sous anticoagulant, situations pouvant se présenter fréquemment notamment chez les personnes âgées.

Acide tranexamique et crises convulsives

Claire Bourrel (Interne des Hôpitaux) et Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

L'acide tranexamique Exacyl®, antifibrinolytique de synthèse analogue de la lysine, retarde la fibrinolyse via le blocage des récepteurs à la lysine du plasminogène et de la plasmine. Ce médicament, utilisé depuis plusieurs décennies, est souvent considéré comme sans danger majeur. Cependant, des effets indésirables "graves" comme des crises convulsives généralisées ont été décrites avec l'acide tranexamique. Elles ont été initialement observées chez des patients lors de chirurgie cardiaque mais cet effet indésirable a depuis été rapporté dans d'autres situations cliniques (*Ann Neurol* 2016; 79:18). Récemment, un cas de crises tonico-cloniques généralisées sous acide tranexamique a été déclaré au Centre de Pharmacovigilance de Toulouse. Il s'agissait d'un patient en



post intervention chirurgicale prostatique. Cet effet indésirable neurologique peut s'expliquer par les propriétés pharmacodynamiques de l'acide tranexamique. En effet, ce médicament exerce un effet antagoniste sur les récepteurs GABA de type A. Il en résulte une hyperexcitabilité neuronale par réduction de l'effet inhibiteur de ce neurotransmetteur, d'où le risque de survenue de crises convulsives. Par ailleurs, ce risque sera majoré lors de fortes posologies, d'insuffisance rénale et d'antécédents de convulsions. Enfin, la question peut aussi se poser lors de l'association de l'acide tranexamique avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène comme, par exemple, certains antibiotiques, pénicillines, céphalosporines ou fluoroquinolones.

Atteintes des cordes vocales et médicaments

Claire Bourrel (Interne des Hôpitaux) et Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

Si l'altération des cordes vocales est fréquemment due à un "surmenage" vocal, certains médicaments peuvent également causer ces atteintes, via divers mécanismes : Quels sont-ils ?

Parmi les plus connus, les corticoïdes inhalés, en se *déposant* au niveau de la muqueuse de l'oropharynx induiraient une myopathie des adducteurs des cordes vocales et prédisposeraient au développement d'un infiltrat inflammatoire (*Mayo Clin Proc*, 2012, 87, 901).

Certains médicaments entraînent une *sécheresse* de la muqueuse laryngée et diminuent la lubrification des cordes vocales : médicaments atropiniques (diminuant la sécrétion de la salive), diurétiques ou méthyldopa (augmentant la viscosité de la salive). Les sympathomimétiques, comme le méthylphénidate ou la pseudoéphédrine peuvent aussi modifier la voix en *favorisant la production d'une salive peu abondante et visqueuse* (*La revue Prescrire* 2017, 407, 670).

D'autres mécanismes, inflammatoires, hémorragiques ou nécrosants entrent également en jeu; les anti-VEGF provoquent une raréfaction des vaisseaux conduisant à une ischémie et une nécrose de la muqueuse, diminuant son hydratation, et entraînant une *rigidification* des cordes vocales (*Invest New Drugs*, 2014, 32, 774).

Vitamine B6 et neuropathie : une vieille histoire ?

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

La relation entre l'exposition à la vitamine B6 à forte dose (>50 mg/j) ou de manière prolongée (plusieurs mois ou années) et la survenue de neuropathie est évoquée depuis longtemps. Récemment, le Centre de Pharmacovigilance Hollandais (LAREB) s'est intéressé aux cas de notifications spontanées de neuropathie imputables à la prise de vitamine B6. Les auteurs ont identifié 90 cas : la quantité de la vitamine B6 variait de 1,4 à 100 mg/ comprimé et la concentration plasmatique de la vitamine B6 moyenne était de 907 nmol/l (88-4338 nmol/l). Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la concentration plasmatique de la vitamine B6 et la quantité de prise journalière. Enfin, bien que la majorité des cas soit survenue à forte dose, les auteurs soulignent la possibilité de survenue de neuropathie avec la Vitamine B6 même à faible dose (<50 mg/j) (*Drug Saf* 2018, 41:859).

Diphosphonates et AINS exercent des effets *ulcérogènes* exposant les cordes vocales à un risque hémorragique et inflammatoire (*La revue Prescrire* 2017, 407, 670).

Par ailleurs, des dysphonies *paralytiques* sont retrouvées lors d'injection de toxine botulique même à distance des cordes vocales, tout comme des dysphonies d'origine neurotoxique sont rapportées avec la vincristine par atteinte des nerfs crâniens (*American Journal of Therapeutics*, 2016, 23, 621). Des dysphonies *spasmodiques* peuvent survenir avec les neuroleptiques par effets extrapyramidaux.

Enfin, des cas de dysphonie sous isotrétinoïne ont été rapportés : des *nodules* granulomateux ont été mis en évidence sur les cordes vocales des patients (*British Journal of Dermatology*, 2000, 142, 1258, *J Am Acad Dermatol*, 2005, 168).

Le délai d'apparition de ces atteintes varie de quelques heures à quelques mois après la prise du médicament. Elles sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du médicament. Devant un patient présentant des modifications de la voix, n'oublions pas de rechercher aussi une éventuelle cause médicamenteuse!



Médicaments & Reproduction



Des risques cardiaques sous pilules de 4^{ème} génération ?

Docteur Justine Benevent et Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse



Les effets arythmogènes des pilules ont fait l'objet d'une étude récemment publiée dans le JAMA Cardiology (*JAMA Cardiol* 2018 ; 2251). Cette étude a été conduite sur près de 500 femmes en âge de procréer, qui étaient soit sans contraception orale, soit sous contraception œstro-progestative (COC) comprenant du lévonorgestrel (progestatif de 2^{ème} génération), du désogestrel ou du gestodène (progestatifs de 3^{ème} génération) ou de la drospirenone (progestatif de 4^{ème} génération). Dans le cadre de l'étude, ces femmes ont reçu per os

80mg de sotalol, un bêta-bloquant ayant la propriété de bloquer également les canaux IKr, et donc susceptible de provoquer des torsades de pointe.

Les auteurs ont mis en évidence que les COC ayant le plus de risque d'allongement de l'intervalle QT et de perturbation de l'électrocardiogramme étaient ceux contenant de la drospirenone, par rapport au lévonorgestrel ou à l'absence de COC orale.

Ces résultats sont appuyés par l'étude de disproportionnalité conduite par les auteurs ont conduit dans la base européenne de Pharmacovigilance, qui retrouve une augmentation statistiquement significative du nombre de notification d'arythmies ventriculaires, de morts subites ou d'allongements de l'intervalle QT sous COC contenant de la drospirenone par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel.

La drospirenone, à potentiel arythmogène, présente aussi un risque thrombogène et d'hyperkaliémie plus élevé (*BIP31.fr* 2011, 18, p23, p48). On ne peut que continuer de recommander en première intention un contraceptif de 2^{nde} génération !

Contraception d'urgence en France : un état des lieux à l'occasion de la journée mondiale de la contraception

Docteurs Louise Segonds-Guillon et Emilie Jouanjus - Toulouse

Les femmes en âge de procréer ont la possibilité de recourir à la contraception d'urgence (CU) pour éviter une grossesse non désirée à la suite d'un rapport sexuel à risque, c'est-à-dire en cas d'absence ou de défaillance d'une méthode contraceptive. La CU hormonale (ou « pilule du lendemain ») comprend le lévonorgestrel, accessible en pharmacie sans ordonnance depuis 1999, et l'ulipristal Ellaone®, disponible depuis 2009 et accessible sans ordonnance depuis 2015. Les données épidémiologiques disponibles montrent que cet accès facilité et la diffusion de l'information sur les différentes méthodes contraceptives n'ont pas fait progresser le recours à la CU en France, où le taux de grossesses non désirées reste par ailleurs élevé. Ainsi, d'après les données du Baromètre Santé, seules 6,2% des femmes âgées de 15 à 49 ans exposées à un risque de grossesse non désirée ont utilisé la CU en 2016 (*Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2018 ;29:590-4).

Le pharmacien d'officine, souvent le premier professionnel de santé en contact avec les patientes qui recourent à la CU, joue un rôle crucial dans l'efficacité de leur prise en

charge, la prévention des situations à risque et la promotion de la santé des femmes. La délivrance de la CU est l'occasion d'aborder différents éléments, notamment l'importance du suivi gynécologique et d'une contraception adaptée, ainsi que le risque d'infections sexuellement transmissibles.



Pharmacologie Sociale

Médicaments appropriés chez le sujet âgé en fin de vie

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

Depuis quelques années, plusieurs travaux ont abouti à l'élaboration des listes de Médicaments Appropriés ou Inappropriés chez le sujet âgé, mises à jour régulièrement.

Néanmoins, la question se pose par rapport aux médicaments pouvant être recommandés chez le *sujet âgé en fin de vie (les 3 derniers mois de vie)*. Cette question légitime se superpose au débat sociétal actuel sur la fin de vie. Un travail récent a essayé d'établir une liste de médicaments chez cette population, classés comme « souvent appropriés », « posant question » ou « souvent inappropriés » (*Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74:1333*). On retrouve 10 classes médicamenteuses (des médicaments initiés auparavant et au long cours) parmi la catégorie « souvent inapproprié » pour lesquels un arrêt est préconisé : les Vitamines D et A, les tonicardiaques autres que les digitaliques, les antihypertenseurs (à l'excepti-



tion des bêta-bloquants), les vasodilatateurs périphériques, les hypolipémiants, les immunostimulants, les biphosphonates et autres médicaments indiqués dans l'ostéoporose et les médicaments anti-Alzheimer. Il existe aussi une liste de médicaments dont l'initiation n'est pas recommandée en fin de vie comme les anticoagulants oraux...La catégorie « posant question » pour lesquels un consensus n'a pas été retrouvé inclut nombreux médicaments, tels que les inhibiteurs de pompe à protons (IPP), le furosémide, les neuroleptiques comme olanzapine et halopéridol, le zopiclone et les antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine...Cette liste non exhaustive peut aider au choix des médicaments chez le sujet âgé en fin de vie, dans un contexte médical et psychologique difficile pour le praticien, le patient et son entourage.

Le numérique en Santé : applications et Smartphones de plus en plus intégrés dans nos soins : VigiBip® et les autres

Docteurs Cécile Conte et Fabien Despas -Toulouse

Parmi les récentes annonces des réformes programmées pour notre système de Santé figure celle de : « mettre le patient au centre et garantir à tous les Français une meilleure prévention et un accès aux soins de qualité. ». Pour cela, une idée directrice est de développer l'évaluation de l'état de santé et/ou de la qualité de la prise en charge par les patients notamment via l'utilisation de nouveaux outils numériques.

La médecine vit avec son temps et des outils déjà utilisés par les patients existent. On peut citer : la plateforme en ligne Hospitalidée® dont l'objectif est de diffuser les avis des patients sur l'offre de soins disponible et de réaliser des enquêtes sur le vécu des patients et des aidants au cours de leur parcours de soins. En oncologie, l'évaluation par le patient (Patient-Reported Outcome : PROs) est de plus en plus utilisée que ce soit en pratique clinique, à des fins de recherche ou pour l'évaluation de la qualité du système de soins. Certaines études ont montré que l'intégration des PROs dans les soins de routine contre le cancer a amélioré la communication entre patients et cliniciens, la satisfaction des patients ainsi que la prise en charge des effets indésirables et la qualité de vie (*J Clin Oncol. 2014;32:1480*). Une équipe du Mans a notamment développé et évalué l'application Moovecare® dans le cadre

d'un essai clinique incluant des patients atteints de cancer bronchique (*Am J Clin Oncol. 2017;40:464*). En complétant chaque semaine un court questionnaire de Santé avec 12 symptômes simples à décrire, l'algorithme de traitement utilisé permet de dépister précocement les patients à risque de rechute. Au bout de 18 mois, il a été observé une réduction de la proportion de décès chez les utilisateurs de l'application.



L'application VigiBip® du CRPV de Toulouse promeut également cette démarche avec la possibilité pour les professionnels de Santé mais également les patients d'effectuer les notifications à partir de leur téléphone (*Drug Saf. 2018;4:511*).

Ces données encourageantes font la promotion d'un meilleur accès à l'information et à l'optimisation des moyens de communication entre patients et professionnels de Santé. En terme de médicament, nous devons faire avec ces outils, aussi bien dans les stades d'évaluation clinique que dans la pratique courante. Cependant ces outils modernes ne doivent que faciliter les relations humaines et non pas les remplacer.

Addictovigilance

Soumissions chimiques en Occitanie Ouest en 2017 : intérêts de déclarer les cas aux Centres d'Addictovigilance (CEIP-A).

Docteur Camille Ponté, Professeur Anne Roussin, Docteur Michel Lavit (Pharmacocinétique et Toxicologie) et Docteur Marion Vergnault (Médecine légale) - Toulouse



La soumission chimique est l'administration de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace, à des fins délictuelles ou criminelles. L'enquête nationale de soumission chimique, coordonnée par le CEIP-A de Paris, mise en place par

l'ANSM, est conduite chaque année. En 2017, 37 cas de soumission chimique avérée ou probable ont été rapportés au CEIP-A de Toulouse. Les victimes, des femmes à 87%, ont essentiellement subi des violences sexuelles et avaient en moyenne 24 ans. Des cas marquants, illustrant les différentes stratégies de soumission chimique ont été observés : i) l'administration d'une benzodiazépine, seule, à l'insu d'une victime, ii) l'administration d'une benzodiazépine à l'insu d'une victime ayant consommé de l'alcool et iii) l'administration sous la menace de cannabis et d'alcool. L'enquête inclut aussi les cas de vulnérabilité chimique, définie par une agression subie sous l'influence de substances psychoactives consommées volontairement par la victime. Dans l'enquête locale 2017, 25 sujets sont concernés dont 80% de femmes, d'âge moyen 22 ans. L'alcool est la première substance impliquée

et seule en cause dans 56% de ces cas. On note un cas de vulnérabilité chimique avec de fortes doses de GHB (gammahydroxybutyrate, voir BIP Occitanie 2018;25:39) ayant entraîné un coma toxique et suspicion de violence sexuelle aggravée.

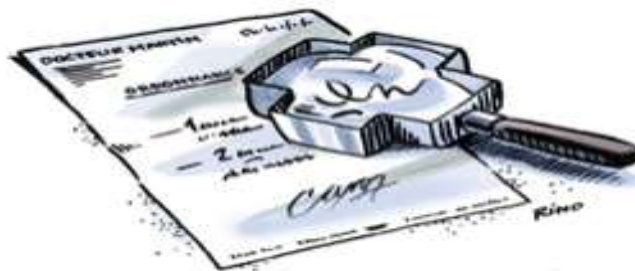
Les résultats actualisés de l'enquête sur la soumission et la vulnérabilité chimiques permettent de rappeler cette problématique sociétale et d'adapter les messages de prévention. Ces données sont obtenues grâce aux notifications auprès des centres d'Addictovigilance. Il est important que les professionnels de santé prennent en charge les victimes sur le plan clinique et les incitent à porter plainte. Les prélèvements biologiques sanguins et urinaires doivent être effectués le plus rapidement possible en vue de l'analyse toxicologique.



Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible (OSIAP) : Analyse des données enregistrées en 2017.

Docteurs Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse et le Réseau Français d'Addictovigilance

L'analyse des ordonnances suspectes de falsification présentées en pharmacies d'officine dans le cadre de l'enquête OSIAP (Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible) permet de mettre en évidence l'évolution du profil de « détournement » de certains médicaments au cours du temps (*Fund Clin Pharmacol* 2018;32:306-22). Les 1295 OSIAP enregistrées en France en 2017 comportaient 2190 citations médicamenteuses. En dépit des modifications des conditions de prescription et de délivrance du zolpidem survenues en début d'année, ce médicament restait en tête des citations (n=311). Cependant, son taux de citation (nombre de citations rapporté au nombre total d'OSIAP) a régressé, passant de 37% en 2016 à 24% en 2017. La différence entre les citations de zolpidem et celles des autres médicaments était ainsi beaucoup moins marquée que les années précédentes. Les spécialités conte-



nant du tramadol seul ou en association au paracétamol ont quant à elles nettement progressé (n=159, 12%). Avec 113 citations, la zopiclone est passée entre 2016 et 2017 du 8^{ème} au 4^{ème} médicament le plus cité. Par ailleurs, l'émergence des spécialités renfermant de la codéine utilisée comme antitussif, qui ne sont désormais accessibles que sur prescription médicale, apparaît comme l'un des éléments marquants observés en 2017. Enfin, les citations de tropicamide (Mydriaticum®), dont le détournement d'usage a précédemment été rapporté le BIP (*BIP31.fr* 2015, 22, 1-15), ont encore augmenté cette année (90 citations, 7% en 2017).

Nous remercions chaleureusement les pharmaciens d'officine pour leur confiance renouvelée et leur participation active à l'enquête OSIAP !

Sur d'autres bonnes tables



En cas de cystite : surtout pas d'AINS !

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV - Tours

Afin de soulager rapidement les symptômes de la cystite et de diminuer la prescription systématique d'antibiotiques, certains proposent de prescrire un AINS (type ibuprofène) en première intention dans la cystite non compliquée, arguant du fait qu'une proportion non négligeable guérissent spontanément, sans antibiothérapie. Une première étude avait déjà montré l'absence d'intérêt et les risques liés à ce type de prise en charge.

Cette nouvelle étude a comparé le pivmécillinam Selexid® 600 mg/j) (n= 181) à la prescription d'ibuprofène pendant 3 jours (n= 179) en cas de cystite non compliquée. Elle conclut que le traitement par ibuprofène est associé à un allongement de la durée des symptômes et à des effets indésirables plus graves. A J4, 38 % des patientes traitées par ibuprofène s'estimaient guéries (vs 74 % avec le pivmécillinam), mais à 2 semaines, 41 % des patientes du groupe ibuprofène ont dû reconsulter en raison de symptômes persistants, plus graves ou nouveaux (vs 10 avec le pivmécillinam). A 4 semaines, 53 % des patientes du groupe ibuprofène étaient guéries sans avoir recours à un traitement antibiotique, mais 6,6 %

(12/179) avaient développé une infection urinaire fébrile dont 4 % (7/179) une pyélonéphrite (dont 5 hospitalisées), alors qu'aucune patiente traitée par l'antibiotique n'avait fait d'infection.

Cette étude démontre une nouvelle fois que la prescription d'un AINS dans la cystite non compliquée augmente le risque d'infection urinaire grave, en particulier de pyélonéphrite. (*PLOS Medicine* 2018, may 15 et *Actual Pharmacol Clin* 2018, 111, 2).



Hémorragie digestive, antidépresseurs IRS et fonction rénale.

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera, CRPV - Tours

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) modifient l'agrégation plaquettaire et majorent le risque d'hémorragie digestive. Les auteurs de cette étude ont cherché à évaluer si, chez les patients traités par IRS, le risque de saignement digestif différait en fonction de l'existence ou non d'une altération de la fonction rénale et de son intensité. Ils ont analysé, dans une base de remboursement, les données de 242 349 patients ayant une altération de la fonction rénale (IR). Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction de leur clairance estimée par la formule CKD-EPI : stade IIIa (45 à 59 ml/min/1,73 m²) ; stade IIIb (30 à 44 ml/min/1,73 m²) ; stade IV ou V (<30 ml/min/1,73 m²). Les patients ayant un antécédent d'hémorragie digestive ont été exclus, ainsi que ceux déjà traités par IRS. Les 242 349 patients porteurs d'une altération de la fonction rénale avaient un âge médian de 76 ans et 39,3 % étaient des hommes. Ils ont été appariés à des patients de même âge, de même sexe, suivis la même période et ayant une fonction rénale normale.

Pendant l'étude, 4,1 % des patients à fonction rénale normale ont débuté un traitement par IRS, versus 12,1% des patients avec une IR stade IIIa, 12,5 % stade IIIb et 9,5 % stade IV ou V. Parmi les patients traités par IRS, 7 249 ont été hospitalisés pour une première hémorragie digestive après

un suivi médian de 4 ans. Après ajustement, le risque de première hémorragie digestive était majoré de 66 % chez les patients traités par IRS à fonction rénale normale, de 86 % chez ceux ayant une IR stade IV ou V. Le risque relatif d'hémorragie digestive était donc augmenté en cas de traitement par IRS, mais assez similaire quel que soit le stade de l'atteinte rénale. En revanche, l'excès de risque était corrélé à la gravité de l'atteinte rénale : 2/1000 personnes année (PA) chez les patients à fonction rénale normale, 4,2/1000 PA en cas d'atteinte stade IIIa, 4,8/1000 PA en cas d'atteinte stade IIIb et 7,9/1000 PA en cas d'atteinte stade IV ou V. L'explication ne vient probablement pas d'une surexposition, l'altération de la fonction rénale impactant peu l'élimination des IRS. En revanche, une altération de la fonction rénale modifie également d'autres variables pharmacocinétiques comme le métabolisme hépatique et la fonction protéique.

Cette étude est intéressante car elle suggère que le risque plus élevé d'hémorragie digestive en cas d'IR sévère n'est pas dû au médicament. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, le risque d'hémorragie digestive est majoré et la prescription d'un IRS doit être d'autant plus prudente. (*Br J Clin Pharmacol* 2018 ; DOI:10.1111/bcp.13660 et *Actual Pharmacol Clin* 2018, 111,2).



Brèves des Agences du Médicament

A retrouver sur 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)**.

⇒ **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 »).

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-Guesdes, 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 patients souffrant d'Effets Indésirables Médicamenteux,
- Informations indépendantes sur le Médicament,
- 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

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/ lédipasvir 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

