

# BIP Occitanie ancien BIP31.FR

Décembre 2018

BIP Occitanie 2018;25(4): 68—81



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

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

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

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)  
Fax : 05 61 25 51 16  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)

- Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 04 67 33 67 57  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.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 d'Addictovigilance

Tel : 04 67 33 67 49  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacodependance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : [www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/](http://www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/)  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

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

- Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Tel : 04 67 33 62 61  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [toxico@chu-montpellier.fr](mailto:toxico@chu-montpellier.fr)

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

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

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

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

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



## SOMMAIRE

• Editorial	65	• ASMR des nouveaux médicaments	80
• La citation du mois	65	• A vos Agendas !	81
• L'Ordonnance de BIP31.fr	66		
• Pharmacologie Clinique	67		
• Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie	71		
• Médicaments & Reproduction	74		
• Addictovigilance	75		
• Dopage	78		
• Brèves de l'ANSM	79		



# Editorial

## Du rêve au cauchemar...

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Dans l'éditorial du numéro 2 de BIP Occitanie 2018, je me remémorais mon rêve pharmacologique de *juste* prescription par tous et pour tous nos malades (« *I have a dream* ») : *juste* prise en compte de la notion d'effectivité, *juste* appréciation de la balance bénéfices risques, développement d'une information indépendante et *juste, juste* soutien à tous les aspects de la recherche clinique (effets indésirables risques et pas seulement comme actuellement bénéfiques), *juste* déclaration des effets indésirables des médicaments aux CRPV, prise en compte *juste* de la pharmacoépidémiologie dans ses aspects de soins, d'enseignement et de recherche...

Hélas, mon réveil a été plus que douloureux : nuit difficile agitée, cauchemar... De quoi s'agit-il ? Une ordonnance suivante, proposée de plus à un de mes proches, patient très âgé, au décours d'un AVC ischémique sylvien gauche sur fibrillation auriculaire : Fraxiparine® + Eliquis® ! Les conséquences ont été immédiates avec une importante hémorragie digestive, mettant en jeu le pronostic vital de ce patient, nécessitant hospitalisation en urgence, souffrances, inquiétudes, détérioration d'un état déjà trop précaire... et déclaration de cet effet indésirable « grave » à la Pharmacovigilance (CRPV de Toulouse), comme il se doit.

Alors, oui, j'avais fait un vrai rêve, un rêve fou, un rêve de pharmacologue, un rêve d'universitaire, un rêve insensé de médecin qui a la naïveté de croire à la *juste* prescription ...

Que dire qui ne soit évident sur cette ordonnance de mal-

heur pour le patient et sa famille ? Que crier qui n'ait pas été mille fois écrit dans BIP ?

Qu'il faut prescrire en DCI dans l'intérêt des patients car les suffixes des DCI, maintes fois rappelés dans BIP, sont informatifs sur la classe pharmacologique des médicaments et donc sur leurs mécanismes d'action et leurs actions ? Qu'il faut abandonner les noms de spécialités, trop souvent grotesques et trompeurs pour le patient, son médecin et son pharmacien ! Qu'il faut plus que tout, porter une *attention extrême* à ses prescriptions en développant à tout prix, envers et contre toutes les influences polluant toujours plus notre monde médical, une *prescription sobre* pour appliquer à la pharmacologie médicale le mot bienvenu de « *médecine sobre* » du Doyen Bernard Guiraud-Chaumeil ! Peu de médicaments sur l'ordonnance, mais des médicaments à l'effectivité\* vraiment démontrée en tenant compte de leurs effets indésirables et des interactions potentielles !

NB \* : Comme déjà écrit dans BIP, nous entendons par « *effectivité* » l'action sur des critères cliniques pertinents pour les malades en éliminant sans aucun regret les produits pharmaceutiques n'ayant montré qu'une action sur les critères intermédiaires (cholestérol, glycémie et autres valeurs biologiques, taille de la tumeur et autres critères radiologiques...) qui ne sont pas les objectifs premiers d'une prescription médicale utile pour les patients.



# La citation du mois

« Refuser l'approche client dans les institutions de bien commun relève aujourd'hui de la résistance. Si les universitaires ou les pharmacologues faisaient valoir la notion de service public face aux puissances du marché qui tentent par tous les moyens de rendre strictement rentables leurs pratiques, nous avancerions »

Sabrina Debusquat, commentant *La Médiocratie* par Alain Denault  
<https://www.ca-se-saurait.fr/2017/01/04/mediocratie-alain-deneault/>

# L'Ordonnance de BIP OCCITANIE



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

Professeur Jean-Michel Senard - Toulouse

### 1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie

*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 (15 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.*

Etant donné la complexité de l'analyse, le plus simple est de raisonner en termes d'associations en procédant pour chacune à une analyse pharmacodynamique, à la recherche d'interactions pharmacocinétiques et à l'évaluation du risque iatrogène.

#### 1-Association amitriptyline et duloxétine:

L'association de ces deux médicaments antidépresseurs, l'amitriptyline, un imipraminique et la duloxétine, un inhibiteur de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline, est tout d'abord illogique. En effet, il n'y aucune preuve reposant sur des essais cliniques indiquant que l'association de deux antidépresseurs fasse mieux qu'un seul médicament pour le traitement de la dépression ! Cette association est par ailleurs potentiellement dangereuse car elle expose au risque de syndrome sérotoninergique associant des signes psychiatriques (anxiété, agitation, hypomanie...) neurologiques (tremblements, dystonies, encéphalopathie convulsivante...) et végétatifs (hyperthermie maligne, diaphorèse, diarrhée, instabilité tensionnelle...). Ce syndrome est imprévisible mais parfois responsable d'un tableau clinique grave. Enfin, sur le plan pharmacocinétique, la duloxétine est un inhibiteur du CYP2D6, l'isoforme du cytochrome P450 qui métabolise l'amitriptyline dont elle augmente les concentrations plasmatiques, et pourquoi pas les effets indésirables cognitifs dont se plaint la patiente.

#### 2- Association duloxétine et méthylphénidate:

L'association du méthylphénidate (un cousin des amphétamines) à la duloxétine est dangereuse sur le plan pharmacodynamique, principalement car elle augmente le risque d'HTA connu pour chacun des deux médicaments pris séparément. En effet, comme nous l'avons vu plus haut à propos de la duloxétine, le méthylphénidate, outre le fait qu'il facilite la libération des catécholamines comme toutes les amphétamines, se comporte également un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Ses propriétés pharmacodynamiques expliquent les recommandations de bon usage en termes de contre-indications en cas de cardiopathie ou la

surveillance obligatoire de la pression sanguine artérielle et de la fréquence cardiaque. Par ailleurs, on ne sait pas si chez cette patiente la prescription de méthylphénidate constitue la poursuite de la prise en charge d'un TDAH de l'adolescence ; si ce n'est pas le cas il s'agit d'une prescription inappropriée. Notons au passage qu'il ne s'agit pas d'un traitement de la fatigue chronique !

#### 3-Réflexe de déclaration au CRPV :

Il s'agit d'une obligation légale. Il faut déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie) les EIM (Effets Indésirables Médicamenteux) suspectés. En Midi-Pyrénées, j'utilise :

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

*Madame G., 64 ans, vient vous consulter. Vous ne l'avez pas vue depuis longtemps. Elle vous explique qu'elle avait choisi un autre médecin « plus près de chez elle » et que depuis que vous l'avez perdue de vue, elle a divorcé, changé de travail après une période de chômage de 6 mois et beaucoup pris de poids. Elle vient vous voir car son médecin « n'arrive pas à équilibrer sa pression artérielle ». Vous mesurez celle-ci, au repos, et vous trouvez une valeur de 170-95 mm Hg avec une fréquence cardiaque de 85. Elle vous indique qu'elle prend « pour la tension » hydrochlorothiazide et perindopril, pour la « dépression » venlafaxine, pour la thyroïde levothyroxine associé à de l'atorvastatine « pour le cholestérol » et zopiclone le soir au coucher « pour dormir ».*

*Vous vous souvenez de votre enseignement de Pharmacologie Médicale et du « réflexe iatrogène » (« Et si c'était le Médicament ? »). 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

## Aspirine en prévention cardiovasculaire: le point

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

L'acide acétyl salicylique est un grand médicament ! Telle-ment, qu'à l'instar des mots « poubelle », « pantalon » ou « frigidaire », son nom commercial, aspirine, est devenu commun. En inhibant la Cyclo Oxygénase (COX), et plus précisément la COX 1, l'aspirine exerce de vraies actions dose-dépendantes anti agrégantes, antalgiques et anti-inflammatoires. Son action de prévention du cancer colorectal est également reconnue même si, dans cette indication, la balance bénéfices risques est à discuter.

Pour le risque cardiovasculaire, son effet en prévention *secondaire* est bien établi. La méta analyse parue dans le *Lancet* en 2009 (373, 1849) indique un NNT (Number Needed to Treat) de 50 pour prévenir un événement cardiaque (ce qui veut dire qu'il faut traiter 50 patients pour prévenir 1 événement cardiaque), de 333 pour 1 décès, de 77 pour 1 infarctus du myocarde non fatal ou de 200 pour 1 AVC non fatal. Le NNH (Number Needed to Harm), c'est-à-dire les effets indésirables, est de 400 pour les saignements hémorragiques majeurs. Donc, bien sur, la balance bénéfices risques de l'aspirine en prévention secondaire est favorable.



En prévention *primaire*, les données sont plus éparées. Deux grandes études viennent d'être publiées :

L'essai ARRIVE a inclus plus de 12 000 participants avec soit 100 mg/j d'aspirine soit du placebo : après un suivi de 5 ans, il n'y a eu aucune différence sur le critère composite\* de jugement principal. Par contre, les saignements digestifs étaient 2 fois plus fréquents avec l'aspirine (un peu moins de 1%) qu'avec le placebo (4.5%) (NEJM 2018).

L'essai ASPREE n'a pas, lui non plus, trouvé de différence entre 100 mg/j d'aspirine et le placebo pendant près de 5 ans chez les sujets de 70 ans ou plus sans maladie cardiovasculaire, démence ou incapacité physique sur un autre critère composite\*. Par contre, ici encore, plus de saignements majeurs (3.8% vs 2.8%, HR = 1.38). Pas de différence non plus sur les événements cardiovasculaires. Mais, plus de mortalité (14%) dans le groupe aspirine car plus de cancers ! (NEJM 2018, 379, 16).

C'est clair, non ?

\* : BIP a déjà exprimé ses réserves par rapport à l'évaluation médicale et clinique des médicaments à travers des critères composites.

## Et finalement, quels effets indésirables des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Beaucoup d'informations ont circulé ces derniers temps sur les effets indésirables des IPP. Les opinions varient entre l'absence de vrais effets indésirables graves et des informations sur des effets indésirables inquiétants. La revue *Prescrire* propose dans sa livraison d'octobre (*Rev Prescrire* 2018, 38, 750) un bilan de ces effets indésirables de cette classe de médicaments. Elle distingue 3 principaux types d'effets indésirables :

A court terme, des effets indésirables bénins et peu fréquents à type de céphalées, douleurs abdominales, constipations, diarrhées, flatulences, nausées, vomissements ne conduisant que rarement à l'arrêt du médicament.

Des symptômes liés au rebond d'acidité gastrique à l'arrêt, à type de régurgitations acides et brûlures digestives, véritable situation de sevrage. Cet effet indésirable est également rare.

Enfin, toute une série d'effets indésirables découverts relativement tardivement (ce qui rappelle l'intérêt de la pharmacovigilance même pour les vieux médicaments que l'on croit bien connaître), certains graves et invalidants. Ils sont certes peu fréquents mais vu l'importance de l'exposition à ces médicaments, ils doivent être connus de tous et recherchés :

• Infections bactériennes, notamment digestives, dont des infections à *Clostridium difficile*, sources de colites pseu-

do membraneuses. Ce risque infectieux s'explique par la diminution de l'acidité gastrique.

• *Fractures osseuses*, avec un risque augmenté de fracture de hanche, de vertèbres ou du poignet. Ici aussi, le mécanisme implique l'augmentation du pH gastrique, source de moindre absorption du calcium. Plus rarement, des douleurs musculaires à type de myalgies ou de polymyosites ou encore des arthralgies ont été signalées. Leur mécanisme semble d'origine auto immune.

• *Malabsorption de la vitamine B 12* avec la possibilité d'anémies secondaires.

• *Hyponatrémies et hypomagnésémies*, déjà évoquées par BIP, soit symptomatiques (convulsions, troubles du rythme cardiaque vomissements...), soit asymptomatiques. On peut retrouver des hypocalcémies et des hypokaliémies associées. Ces troubles ioniques semblent s'expliquer également par des modifications du pH gastrique.

• *Atteintes rénales*, à type de néphrites interstitielles et autres atteintes immunologiques. Le mécanisme semble immunoallergique et la néphropathie s'associe parfois à d'autres atteintes musculaires, hépatiques, hématologiques ou cutanées.

• Le classique risque de tumeurs gastro-intestinales, évoqué dès le développement préclinique de ces médica-

ments chez l'animal, n'a jamais été confirmé de façon définitive chez l'homme.

Il convient, en terminant, de rappeler que le principal effet indésirable des IPP reste, pour nous, leur *mésusage* et leur trop grande consommation. À titre d'exemple, la même Revue Prescrire indique qu'environ 78 millions (!) de boîtes de « *prazole* » ont été prescrits et remboursés en 2017. Parmi ces 78 000 000, seul 10 % ont été des boîtes de moins de 28 unités par prise, ce qui démontre, une fois encore, la (trop) longue durée des traitements aux IPP. D'autres données indiquent que dans les hôpitaux plus d'1 malade hospitalisé sur 2 reçoit un IPP !

Alors, oui, les IPP, ce n'est pas automatique !



## Collaboration between academics and industry in clinical trials: cross sectional study of publications and survey of lead academic authors

**Docteur Driss Berdaï (Pharmacologue) - Bordeaux**

La collaboration entre les industries des produits de santé et les professionnels de santé est habituelle et souvent fructueuse dans le domaine de la recherche clinique. Elle ne doit cependant pas occulter les liens d'intérêts et les objectifs de chacune des parties impliquées.

Une étude transversale récemment publiée dans le *BMJ* (*BMJ 2018; 363: k3654*) révèle, sur la base de l'évaluation de 200 publications dans des journaux médicaux à facteurs d'impact élevés, les rôles respectifs d'auteurs dits académiques (employés par des structures de soins, d'enseignement ou de recherche à but non lucratif), d'industriels du médicament et des prestataires de services spécialisés (CRO). Ce travail permet de préciser l'implication respective de chacun de ces acteurs dans la conception, la conduite et la communication des résultats de ces essais de phase III et IV financés par des industriels.

Sur l'ensemble des publications évaluées (83% portant sur des médicaments), il est intéressant de noter que dans 16% de ces études les auteurs académiques n'apparaissent pas avoir été impliqués dans la conception (*design*) des essais, contre 8% des industriels, alors que 98% des premiers auteurs sont académiques. La différence est plus importante concernant l'analyse des données : seuls 40% des auteurs académiques y ont participé contre 83% des industriels.

À l'opposé, les auteurs académiques ont participé à la communication des résultats dans 99% des cas (avec implication de prestataires de service dans 62% des cas et des industriels dans 87% des cas).

Suite à l'analyse des publications, les auteurs ont contacté l'ensemble des 200 premiers auteurs afin de récolter des in-

formations supplémentaires. 40% d'entre-eux ont répondu à cette enquête.

Ces réponses ont révélé que seul 1/3 des auteurs ont eu gain de cause dans la version finale du protocole de l'étude (*'final say on the design'*). 11% ont rapporté un désaccord avec le promoteur industriel, ces divergences de vue portant essentiellement sur des éléments de conception du protocole et le mode d'expression des résultats. Dans moins de 5% des cas, le critère d'évaluation principal a été choisi par les auteurs académiques indépendamment du promoteur industriel

et dans moins de 30% des cas ces mêmes auteurs ont orienté de manière indépendante le choix du comparateur.

Enfin, la moitié des auteurs interrogés ont rapporté l'aide d'un prestataire dans la rédaction de l'article et 65% des auteurs ont été seuls décisionnaires du contenu final des manuscrits soumis à publication.

Ces résultats soulignent les compromis nécessaires dans de telles collaborations, entre des industriels proposant des moyens afin de réaliser des études (et devant assurer ultimement un intérêt commercial) et des investigateurs permettant l'accès à des structures de soins et des patients (et intéressés à la conduite d'essais cliniques). Ces constatations renforcent le besoin d'un équilibre adéquat entre sources de financement et confirment l'intérêt d'un accès aux données brutes à fin d'évaluation indépendante. Enfin, il est crucial que les auteurs académiques se réattribuent les choix essentiels de méthodologie des protocoles, ne se limitant pas à une prestation, bien qu'importante, de clinicien investigateur, au risque de se voir déposséder de l'essence même du travail et de la qualification de chercheur.



## D'où proviennent les troubles intestinaux liés au stress ?

**Docteur Christine Damase-Michel, Professeur Jean-Michel Senard - Toulouse**

Le stress induit des troubles intestinaux (ballonnements, douleurs abdominales, diarrhée). Les symptômes du stress résultent pour l'essentiel d'une activation sympathique. Donc, les troubles intestinaux du stress sont dus à l'activation du système nerveux sympathique...

C'est ce qu'on peut appeler un raisonnement inductif, un sophisme, largement invalidé par les données expérimentales. En effet, non seulement l'activation du système sympathique n'a pas d'effet stimulant sur la motricité et les sécrétions intestinales mais au contraire elle les diminue! Cet effet s'avère essentiellement lié à l'activation de récepteurs alpha2-adrénergiques présynaptiques qui inhibent la sécrétion d'acétylcholine par les neurones cholinergiques du système nerveux entérique et de récepteurs post-synaptiques diminuant l'activité sécrétoire des entérocytes (Wood JD, *Chinese J Physiol* 1999). Sur le plan pharmacologique, nombre de données indiquent l'efficacité de la clonidine, un agoniste alpha2-adrénergique dans le traitement de la diarrhée (voir méta-analyse *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:282). Pour être complet, on

peut rajouter que la stimulation des récepteurs bêta3-adrénergiques lors du stress induit une relaxation des muscles lisses du système digestif.

D'où proviennent alors les troubles intestinaux associés au stress ? Et bien les données physiologiques et pharmacologiques bien que parfois anciennes, ont montré l'existence d'un axe cerveau-mastocytes entériques utilisant la substance P ou le CGRP comme neurotransmetteurs. La stimulation électrique ou pharmacologique de ces fibres afférentes provoque la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamine et de protéases. Les effets stimulants de l'histamine sur la motricité et les sécrétions intestinales sont quant à eux bien connus et dépendent essentiellement de récepteurs de type H4 (Coruzzi, *Front Biosci* 2012). Au-delà des troubles intestinaux, un mécanisme similaire rend compte de l'hyper-sécrétion acide et des troubles gastriques associés au stress.

## Vaccins : le vrai du faux

**Professeur Agnès Sommet - Toulouse**

La méfiance des Français envers les vaccins est réactivée depuis l'obligation vaccinale concernant désormais 11 vaccins pour les enfants. Essayons d'analyser certains arguments anti vaccination pour mieux y répondre, en rappelant que les vaccins sont des médicaments à part entière. Une de leur particularité repose sur le fait que leurs bénéfices sont collectifs (alors qu'ils sont individuels pour la majorité des autres médicaments), alors que leurs effets indésirables sont individuels. La balance bénéfices-risques en est d'autant plus difficile à appréhender, rendant chaque individu plus facilement méfiant.

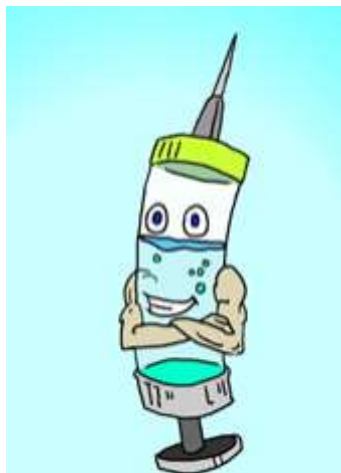
Certains pensent que les vaccins sont inutiles, l'amélioration de l'hygiène et de l'assainissement étant suffisante pour faire disparaître les maladies infectieuses. OUI, l'amélioration de l'hygiène protège de certaines maladies infectieuses. MAIS quel que soit le degré de propreté des populations, certaines maladies infectieuses se propagent encore de nos jours. C'est l'exemple de la rougeole qui a touché plus de 1000 personnes en France l'année dernière et entraîné 3 décès chez des personnes incomplètement vaccinées.

Certains pensent que les vaccins entraînent d'importants effets indésirables. OUI il existe des effets indésirables avec les vaccins, comme avec tous les médicaments. MAIS les effets indésirables graves représentent moins de 1 cas pour 100 000 patients vaccinés, ce qui est une fréquence inférieure à celle des effets graves de la plupart des médicaments. Les effets les plus fréquents des vaccins sont la douleur au point d'injection et la fièvre.

Certains pensent que le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche est responsable du syndrome de mort subite inexplicable du nourrisson (MSIN). OUI, il y a eu une augmentation des MSIN en France suite à l'introduction de la vaccination par Tetracoq®, et 5 cas de décès attribués en 1986. MAIS association temporelle ne signifie pas relation causale : l'augmentation des MSIN a été observée suite aussi aux recommandations de couchage en decubitus ventral des bébés. Ce taux est surtout redevenu similaire au taux avant introduction du Tetracoq® lorsque le decubitus ventral a été abandonné, et tandis que les nourrissons ont continué à être vaccinés contre la coqueluche.

Certains pensent qu'administrer à un enfant plus d'un vaccin à la fois augmente les effets indésirables et « surcharge » son système immunitaire. OUI, il y a peu de données scientifiques concernant un risque éventuel de plusieurs vaccinations à la fois sur le système immunitaire. MAIS la petite enfance est une période pendant laquelle il existe chaque jour une exposition à plusieurs centaines de substances exogènes, permettant justement le développement de l'immunité. L'avantage de ces vaccins combinés est de diminuer le nombre d'injections à réaliser.

En conclusion, OUI, bien sûr, les effets indésirables des vaccins existent. MAIS les événements indésirables au cours des maladies infectieuses contre lesquelles ils protègent sont 1000 à 10 000 fois plus fréquents. Pensez aux autres mais aussi à vous, vaccinez-vous !



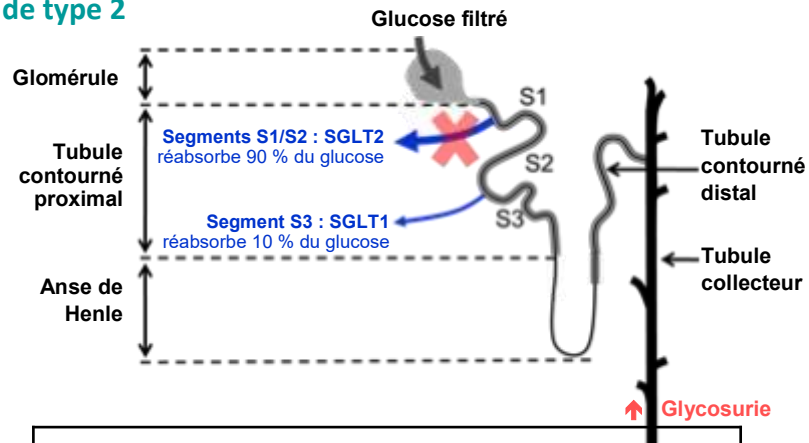
## Les gliflozines, nouveaux médicaments du diabète de type 2

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Les gliflozines sont des inhibiteurs du transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), un transporteur rénal responsable de la réabsorption tubulaire du glucose. Ces médicaments sont donc responsables d'une glycosurie importante (70 à 100 g/j) ce qui a pour conséquences une baisse (modeste) des niveaux glycémiques, mais également une perte de poids (2 à 5 kg) et un effet diurétique entraînant une baisse de la pression artérielle (-5 mmHg) (*Pharmacol Res* 2017;118:71-81). Ce sont ainsi des médicaments prometteurs pour le traitement des patients diabétiques de type 2 d'autant que la dernière gliflozine, l'empagliflozine, a été associée à une réduction du risque cardiovasculaire dans l'essai clinique EMPAREG-OUTCOME (*N Engl J Med* 2015;373:2117).

De leur mécanisme d'action, résultent également des effets indésirables fréquents comme des infections génito-urinaires, des hypoglycémies ou un risque de déshydratation, d'hypotension orthostatique et de chute. Aussi, comme tous les nouveaux médicaments, les risques à plus long terme sont mal connus. Les études de pharmacovigilance ont soulevé des inquiétudes quant au risque d'acidocétoses euglycémiques, de fractures osseuses, d'amputation de membre, d'insuffisance rénale, de pancréatite ou de cancer de la vessie.

Les gliflozines sont commercialisées dans de nombreux pays en Europe et dans le monde, leur commercialisation en France dépend de l'évaluation par la HAS actuellement en cours.



### Histoire des inhibiteurs des SGLT

- 1835 : découverte de la phloridzine, extraite de l'écorce du pommier et utilisée comme antipyrétique
- 1886: von Mering découvre la glycosurie induite par la phloridzine
- 1980's : découverte de l'effet inhibiteur de la phloridzine sur SGLT1 et SGLT2 et de son effet antidiabétique chez le rat. Mais échec des essais chez l'homme : malabsorption du glucose (SGLT1) et mauvaise biodisponibilité (dégradation par les glycosidases intestinales)
- 2000's : développement des gliflozines, résistant aux glycosidases et avec une meilleure sélectivité sur SGLT2
- 2012 : AMM de la dapagliflozine, suivie la canagliflozine en 2013 et de l'empagliflozine en 2014

## Essais cliniques randomisés en cancérologie pour obtenir l'AMM: potentielle surestimation des effets des médicaments

Docteurs Marie-Christelle Pajiep, Cécile Conte et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

La mise sur le marché de nouveaux médicaments est basée sur les résultats d'essais cliniques considérés positifs lorsqu'ils montrent une différence statistiquement significative ( $p$ -value < 0,05) en terme d'efficacité entre les différents groupes de traitement. Cependant, la mise en évidence d'une différence significative n'est pas forcément le synonyme d'une différence pertinente cliniquement pour le patient. Pour cette raison, le résultat de la  $p$ -value est complété par une estimation de l'effet qui permet de quantifier l'apport du médicament testé par rapport au médicament de référence. Les médicaments anticancéreux sont développés de plus en plus rapidement avec des essais cliniques menés sur un nombre restreint de patients. Dans ce contexte, se soulèvent des questions sur la reproductibilité des résultats des essais et sur la précision de l'effet qui est estimé. Ainsi, Lord et al. ont évalué l'utilité de nouveaux indicateurs permettant d'estimer les erreurs sur le sens et l'amplitude des estimations des effets des médicaments. Pour ce faire, ils ont effectué une revue systématique des essais cliniques randomisés (ECR) pilotes soutenant l'autorisation de mise sur le marché de médicaments anticancéreux par la FDA (Food and Drug Administration) entre 2007 et 2016. Les données relatives à la survie globale (SG), à la survie sans progression (SSP) et à des critères de réponse aux traitements ont été extraites des revues de la FDA. En tout 42 ECR ont été analysés pour 39 médicaments approuvés. Les résultats sur les 38 ECR évaluant la SG montrent que les estimations obtenues sont faibles pour le sens des effets estimés dans la majorité des essais. En re-

vanche, les taux d'exagération étaient de 1,09 (1,01-1,11) et 1,30 (1,13-1,42), indiquant des surestimations médianes des effets allant de 9% à 30%. Ainsi, certains essais étaient susceptibles de surestimer l'ampleur réelle de l'effet du médicament testé. Des résultats similaires étaient obtenus pour la SSP et les autres critères de réponse, pour lesquels, la taille de l'essai était significativement associée aux estimations de l'effet. En particulier, des essais plus petits ont montré des effets plus importants. La survie sans progression était un critère de jugement principal dans 68% des ECR sélectionnés, ce qui reflète l'utilisation courante des critères de substitution dans les essais sur les médicaments en cancérologie. Étant donné que la majorité des essais pilotes ont une durée de suivi de six mois ou moins, cela augmente encore le risque de tirer des conclusions erronées et/ou exagérées qui conditionnent pourtant la mise sur le marché des nouveaux médicaments contre le cancer. Ces résultats offrent une quantification de la « course au vainqueur » des ECR contre le seuil de signification statistique qui donne des résultats souvent trop optimistes. Or, des résultats exagérés peuvent avoir des conséquences négatives directes en raison de l'adoption induite d'un médicament en pratique clinique. En outre, cela peut impacter des ECR ultérieurs évaluant le même médicament, dans lesquels les calculs de puissance peuvent être basés sur une estimation élevée de l'effet de traitement réel. Ainsi, les ECR ultérieurs seront de faible puissance pour détecter le véritable effet de traitement, aboutissant à une faible reproductibilité (*J Clin Epidemiol*, 2018,103:1-9).

# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Les Antidépresseurs peuvent-ils déterminer une hyponatrémie ?

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

La réponse est évidemment positive mais le travail conjoint des départements de médecine générale et de pharmacologie médicale de Lille sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) permet d'apporter un certain nombre de précisions, car cet effet indésirable n'est pas toujours signalé dans les monographies (RCP).

L'étude est une étude rétrospective de type cas non-cas à partir des observations enregistrées dans la BNPV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2013. Elle a porté sur tous les antidépresseurs commercialisés en 2014 en France. Près de 3500 cas d'hyponatrémie ont été enregistrés dans la BNPV durant ces 10 ans. Tous les antidépresseurs étaient associés à une hyponatrémie à l'exception d'un certain nombre (milnacipran Ixel®, amoxapine Defanyl®, dosulépine Prothiadem®, trimipramine Surmontil® et l'IMAO iproniazide Marsilid®) pour lesquels le nombre total de cas d'effet indésirables enregistrés étant très faible, il s'avère impossible de conclure.

Parmi les classes d'antidépresseurs, l'effet le plus marqué concernait les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine puis les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et enfin les autres antidépresseurs non IRS non IMAO, l'association la plus faible étant retrouvée avec les imipraminiques.

Ainsi, l'exposition à tous les antidépresseurs s'associe à un risque validé d'hyponatrémie. Les mécanismes de cet effet indésirable seraient multiples : augmentation de la sécrétion centrale de vasopressine, augmentation de l'effet de la vasopressine au niveau de la médullaire rénale, diminution du seuil de sécrétion de la vasopressine ou encore interaction avec d'autres médicaments par inhibition du CYP2D6 (*Thérapie* 2018, 73, 389).

À déclarer au CRPV !

## Hallucinations sous agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson

**Docteur Véronique Pinzani, Elodie Bergdoll - Montpellier**

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques. La prévalence des hallucinations chez les patients parkinsoniens est d'environ 30%, généralement à un stade avancé de la maladie. Elles sont définies comme des expériences proches de la perception réelle qui se produisent en l'absence de stimulus externe, et ne sont pas sous contrôle volontaire.

Parmi les facteurs de risque de survenue d'hallucinations, on retrouve l'utilisation d'agonistes dopaminergiques : les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine) et ceux qui n'en dérivent pas (agonistes dopaminergiques non ergotés : piribedil, rotigotine, ropinirole, pramipexole, apomorphine). Il s'agit d'un effet de classe mais la fréquence varie selon les médicaments.

### Répartition des agonistes dopaminergiques par fréquence de survenue d'hallucinations

Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)
Apomorphine	Piribedil, pramipexole, ropinirole, rotigotine	Bromocriptine

Dans une étude portant sur 371 patients parkinsoniens, l'utilisation d'agonistes dopaminergiques concernait 69,4% des patients présentant des hallucinations et 46,2% des patients sans hallucination ( $p < 0,001$ ) (*J Neurol Sci* 2017;372:471). Une revue des essais cliniques randomisés a montré que le risque relatif combiné pour pramipexole et ropinirole était de 1,92 (IC95% 1,08 - 3,43) par rapport à la lévodopa (*Drug Saf* 2003;26:439).

La prise en charge médicamenteuse des hallucinations repose sur des mesures simples en premier lieu (techniques visuelles en reportant son regard sur autre chose, techniques

cognitives en se convainquant mentalement de la non-réalité du phénomène). Si ces mesures sont insuffisantes il est souvent préconisé la prescription d'antipsychotiques (*Drugs Aging* 2008;25:665). Cette prescription est complexe car elle peut aggraver les troubles extra-pyramidaux de la maladie de Parkinson et est illogique sur le plan pharmacologique (association d'un antidopaminergique avec un dopaminergique). Seule la clozapine ayant une faible action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2, serait actuellement préconisée pour diminuer ces hallucinations.



## Huiles essentielles et risque épileptogène

**Désirée Bandama, Docteur Christelle Philibert - Montpellier**

Les dérivés terpéniques font partie de la composition de certaines huiles essentielles. Ils peuvent donc être présents dans de nombreux produits du quotidien tels que des produits cosmétiques, des produits alimentaires et des médicaments en tant que principes actifs et/ou excipients. Leur rôle épileptogène est très bien documenté chez l'enfant et chez l'adulte chez lesquels il est quelquefois sous-estimé.

Il a été rapporté au Centre régional de Pharmacovigilance de Montpellier le cas d'un adolescent de 15 ans épileptique depuis décembre 2017, traité par acide valproïque (DEPAKINE®) sans récurrence depuis mai 2018. Début octobre 2018, il a été pris en charge aux urgences pour une crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée. Après interrogatoire du patient, on retrouve la consommation d'une dizaine de bonbons « *La Vosgienne* » à la sève de pin et la réalisation d'un bain de bouche avec du PAROEX® (digluconate de chlorhexidine) pour un problème dentaire.

Pour rappel, les confiseries consommées sont à base de miel, de *menthol*, d'*huiles essentielles d'eucalyptus et de pin* riches en dérivés terpéniques. La présence d'huiles essentielles riches en terpènes (*menthe, eucalyptus*) entrent également dans la composition de l'arôme « *Optamint* » du bain de bouche.

Les dérivés terpéniques ont donc été retenus comme facteurs déclenchant de la crise.

Dans la littérature, on retrouve deux cas de crise convulsive rapportés en France avec des dérivés terpéniques (*Rev Med Interne 2007;28:118*). Un cas concerne un homme de 68 ans

sans antécédent ayant présenté une première crise convulsive après traitement par un spray nasal à base d'antiseptique et d'eucalyptol. L'autre cas concerne une femme de 53 ans, épileptique depuis l'enfance, traitée par phénobarbital sans récurrence depuis de nombreuses années. Elle présente suite à l'utilisation d'un dentifrice présentant de fortes concentrations en enoloxone, lévomenthol et menthe poivrée une crise généralisée tonico-clonique sans autre facteur déclenchant mis en évidence.

Parmi les terpènes les plus connus citons le camphre, le menthol, le lévomenthol, l'eucalyptol, le thymol, l'eugénol, la pinène, et la terpine. Dans la littérature, 11 plantes se distinguent par les propriétés épileptogènes de leurs huiles essentielles : eucalyptus, fenouil, hysope, menthe poivrot, romarin, sauge, genévrier, thuya, tanaïse, térébenthine et absinthe.

L'utilisation de produits contenant des dérivés terpéniques n'est donc pas anodine quel que soit le mode d'administration (ingestion, inhalation, voie percutanée ou rectale). Ce risque est très méconnu de la population et ce malgré une utilisation de plus en plus large de ces produits à l'image naturelle et traditionnelle.



## Arthralgies et Anti Vitamine K (AVK) : un effet indésirable sous-estimé ?

**Docteur Haleh Bagheri - Toulouse**

Les effets indésirables (EI) articulaires (non hémorragique) sont décrits comme très rares avec les AVK et peu de données existent dans la littérature. Des auteurs ont analysé les notifications des EI articulaires isolés induites par les AVK dans la base française de pharmacovigilance (FCP, 2018,6:663). Au total, 61 cas ont été enregistrés avec respectivement 42, 12 et 7 cas pour fluindione, warfarine et acénocoumarol. Le sex ratio était de 1,18 et l'âge médian de 60 ans (49-72). On retrouve le terme arthralgie dans 47 cas (77%), arthrite dans 9 cas (15%), capsulite dans 3 cas (5%) et bursite dans 2 cas (3%). L'arthralgie était associée à une myalgie dans 14 cas et une tendinite dans 3 cas. Le délai médian de survenue de cet EI est de 26 jours (10-98 jours).



L'arrêt de l'AVK a entraîné la régression de l'EI dans 44 cas ou une diminution de l'intensité de la douleur dans 30 cas. Enfin, la réintroduction était positive dans 3 cas, ce qui est en faveur du rôle du médicament. Les données de la littérature suggèrent la survenue des EI arthralgiques dans un contexte de syndrome d'hypersensibilité avec les AVK. Cependant dans cette étude, les arthralgies restent isolées sans aucun autre signe d'immuno-allergie. La régression de l'EI dans la majorité des cas s'avère aussi en faveur du rôle du médicament. De rares cas d'EI articulaires ont aussi été enregistrés avec les héparines et les anticoagulants oraux directs (AOD), suggérant donc l'implication de l'inhibition des facteurs de coagulation dans la genèse de cet EI. Cependant le mécanisme d'action reste à ce jour non précis.

## A côté des gastro-entérites, pensez aux colites médicamenteuses !

Docteur Dominique Hillaire-Buys - Montpellier

Les colites collagènes appartiennent à la famille des colites microscopiques. Ces colites microscopiques (CM) sont des causes relativement communes de diarrhées aqueuses qui touchent préférentiellement les femmes à partir d'un certain âge. Elles regroupent les colites collagènes (CC) et les colites lymphocytaires (CL), cliniquement et épidémiologiquement identiques, la distinction est essentiellement histologique, l'aspect endoscopique de la muqueuse apparaissant quant à lui normal. En effet, la colite lymphocytaire se caractérise par la présence intraépithéliale d'un nombre de lymphocytes supérieur à 20 pour 100 cellules épithéliales, alors que la colite collagène se caractérise, quant à elle, par une augmentation de l'épaisseur de la bande de collagène entre 10 et 20  $\mu\text{m}$ , quand elle devrait être normalement inférieure à 3  $\mu\text{m}$  (*Histopathology* 2015;66:613). Les symptômes de ces pathologies étant peu spécifiques, une biopsie colique est nécessaire pour permettre le diagnostic différentiel entre une colite microscopique et des syndromes inflammatoires de l'intestin. Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore clairement élucidé, néanmoins de nombreuses hypothèses existent, allant de manifestations auto-immunitaires ou dy-

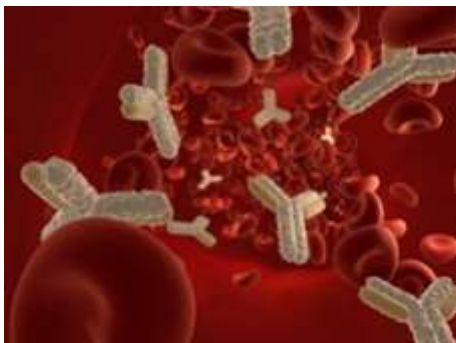


simunitaires, à des réactions à des antigènes présents au niveau de la lumière colique, tels que des médicaments ou des agents infectieux. Bien qu'une association entre la survenue de colites microscopiques et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ait été rapportée dans plusieurs études, de nombreuses autres classes médicamenteuses ont été impliquées comme causes potentielles de colites microscopiques, telles que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les statines et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), notamment (*Am J Gastroenterol* 2007;102:324). L'utilisation concomitante d'AINS et d'IPP, pour le moins logique, augmente cependant le risque de survenue de ce type de pathologie (*Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1004).

Les médicaments qui altèrent le tube digestif inférieur sont très importants à détecter et doivent être arrêtés rapidement car ils peuvent entraîner des déficits nutritionnels et induire ainsi d'autres pathologies.

## Effets indésirables des anticorps monoclonaux : ce qu'il faut savoir (suite)

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse



Dans le précédent numéro de Bip Occitanie (*BIP* 2018, 3), nous avons expliqué les clés permettant de comprendre la construction des DCI des anticorps monoclonaux « mab ». Nous avons aussi indiqué leurs 3 principaux effets indésirables : infectieux, libération de cytokines et réactions anaphylactiques. Nous souhaitons, dans ce numéro, expliquer les effets indésirables communs de deux grandes classes d'anticorps monoclonaux très utilisés: les anti-VEGF et les anti-EGFR.

### 1-Effets indésirables communs des anti-VEGF

Ces médicaments agissent en s'opposant à l'action du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor). Ainsi, en inhibant l'angiogenèse, ils peuvent être responsables de (liste non exhaustive):

- *thromboses vasculaires*, veineuses ou artérielles avec par exemple des infarctus du myocarde, des accidents vascu-

lares cérébraux, des colites ischémiques ou des embolies pulmonaires ;

- *hypertension artérielle*, dans le cadre en particulier des leucoencéphalopathies postérieures réversibles (encore appelées encéphalopathies hypertensives);
- *Erythrodyesthésies palmo-plantaires*, alias syndrome main-pied;
- *Mais aussi*, accidents hémorragiques, altération de la fonction ventriculaire gauche, perforations ou fistules digestives, retards de cicatrisation, ostéonécroses de la mâchoire, protéinuries...

Parmi les anti-VEGF, on peut citer, comme exemple, le bévécizumab Avastin®, AC monoclonal (« mab »), humanisé (« zu ») indiqué, souvent en association, dans de nombreux cancers : cancer colo-rectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancers bronchiques non à petites cellules, cancer du rein, cancers épithéliale de l'ovaire ou péritonéal, cancer du col de l'utérus. Il est aussi parfois utilisé hors AMM dans la dégénérescence maculaire (DMLA).

### 2-Effets indésirables des anti-EGFR

Ces médicaments, en antagonisant le récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (Epithelium Growth Factor Receptor), freine la croissance des cellules cancéreuses et l'angiogenèse. Leurs principaux effets indésirables communs seront donc (liste non exhaustive) :

*principalement des effets cutanés* à type de sécheresse de

la peau, fissures cutanées, prurit, éruptions acnéiformes se compliquant parfois d'infections cutanées à type d'abcès ou de sepsis, graves, mettant en jeu le pronostic vital. Dans ses effets cutanés on peut rajouter les hyperpigmentations, des manifestations de photosensibilisation ou de radio sensibilisation et des atteintes unguéales à type de dystrophie ;

- des effets indésirables oculaires et cornéens ;
- des mucites ;

## Hyponatrémies médicamenteuses

**Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier**

L'hyponatrémie (natrémie inférieure à 135 mmol/L) est l'anomalie hydro-électrolytique la plus fréquente. Elle se manifeste généralement par des nausées/vomissements et des troubles de la conscience et, lorsqu'elle est sévère (< 125 mmol/L) est associée à un risque vital d'œdème cérébral. Deux grands mécanismes peuvent expliquer les hyponatrémies médicamenteuses : certains médicaments affectent l'homéostasie de la balance eau/sodium alors que d'autres ne touchent que l'homéostasie de l'eau par le biais de l'ADH (hormone antidiurétique).

Les diurétiques, en premier lieu les thiazidiques ou thiazidiques-like (indapamide), sont la cause la plus fréquente d'hyponatrémie par perte sodique rénale. D'autres médicaments comme le cotrimoxazole, la théophylline sont à l'origine d'hyponatrémies par effet diurétique.

L'apparition d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SiADH) est observée généralement avec les psychotropes (phénothiazines, dropéridol, halopéridol), les antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs sélec-



- mais aussi des perforations digestives, des pneumopathies interstitielles, des hépatites...

Parmi les anti-EGFR, on peut citer le géfitinib Iressa®, l'erlotinib Tarceva®, l'afatinib Giotrif® ou l'osimertinib Tagrisso®, qui sont tous des inhibiteurs de protéines kinases reconnaissables par leur suffixe *-nib*, utilisés notamment dans les cancers bronchiques non à petites cellules (D'après la Revue Prescrire, Supplément Interactions Médicamenteuses, 2018).

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

tifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la monoamine oxydase), les antiépileptiques (acide valproïque), les anticancéreux (vinblastine, vincristine, cisplatine et methotrexate), les interférons, les interleukines 2, les anticorps monoclonaux, les analgésiques opioïdes (morphine), l'amiodarone et les amphétamines.

Une potentialisation de l'effet endogène de l'ADH s'observe avec certains antiépileptiques (lamotrigine), la desmopressine, le paracétamol et les AINS.

D'autres médicaments combinent ces deux derniers mécanismes impliquant l'ADH : certains antiépileptiques (carbamazépine et oxcarbazépine principalement), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de la pompe à protons, le cyclophosphamide et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

L'hyponatrémie est un effet iatrogène médicamenteux facilement traitable en général mais qui peut être grave et qu'il faut toujours garder à l'esprit notamment chez les personnes âgées.

# Médicaments & Reproduction



## Pendant la grossesse, pas d'anticoagulant par voie orale !

**Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse**

Dans son communiqué du 30 Novembre dernier, l'ANSM a contre-indiqué la prescription des AVK (AntiVitamine K : fluindione Previscan®, warfarine Coumadine® et acénocoumarol Sintrom®) pendant la grossesse, excepté pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Cette contre-indication s'explique par les risques élevés encourus par l'enfant à naître exposé aux AVK pendant la vie intra-utérine : avortement spontané, mort in utero, malformations notamment de la face, du squelette et du cerveau, hémorragies...

Si les effets tératogènes et foetotoxiques des AVK sont

connus depuis longtemps, on ne dispose à ce jour pour les autres anticoagulants oraux plus récents, dits AOD (Anticoagulants Oraux Directs), que de très peu de données d'évaluation chez la femme enceinte. Selon le résumé des caractéristiques de ces produits, ils sont « contre-indiqué » (rivaroxaban Xarelto®) ou « non recommandé » (apixaban Eliquis®) ou « non utilisable sauf nécessité absolue ! » (dabigatran Pradaxa®).

L'anticoagulant de première intention chez la femme enceinte n'est donc malheureusement pas administrable per os ; il faut avoir recours en cas de nécessité à l'héparine non fractionnée voire aux héparines de bas poids moléculaire.

## Rétinoïdes: contre-indiqués aussi par voie cutanée pendant la grossesse

**Docteur Justine Bénévent - Toulouse**

L'effet tératogène des rétinoïdes oraux est bien connu. L'exposition à ces médicaments au cours du premier trimestre de la grossesse peut entraîner un syndrome malformatif associant des anomalies cardiaques, du système nerveux central, de l'oreille et du thymus. Les rétinoïdes sont largement utilisés dans le traitement de pathologies cutanées dont l'acné, et l'eczéma. Ils sont, le plus souvent, administrés par voie cutanée, mais l'administration par voie orale peut être employée dans le cas de pathologies sévères. Depuis de nombreuses années, les rétinoïdes par voie orale font l'objet d'une contre-indication absolue pendant la grossesse.

Depuis peu (*Point d'information – ANSM – octobre 2018*), les rétinoïdes par voie cutanée (exemple : tretinoïne Effe-derm®, isotretinoïne Roaccutane®, adapalène Differine® et tazarotène Zorac®) sont également contre-indiqués chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse. En effet, le passage systémique des médicaments appliqués par voie locale n'étant pas négligeable, le risque malformatif ne peut être exclu. Ces médicaments n'étant pas indispensables pendant la grossesse, leur balance bénéfique/risque n'est pas en faveur d'une utilisation chez la femme enceinte !



## Addictovigilance

### Consommation d'analgésiques chez les sujets présentant un trouble d'usage de substances

**Camille Ponté, Sibylle de Germy, Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse et Professeur Joëlle Micallef - Marseille**

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illégitimes ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) sont des dispositifs de pharmacosurveillance sur les substances psychoactives, menés par le Réseau Français d'Addictovigilance. Ils reposent sur des enquêtes transversales auprès de sujets présentant un trouble d'usage de substances ou sous médicament de substitution de la dépendance aux opioïdes (MSO). Nous avons voulu décrire la consommation d'analgésiques dans cette population. Les résultats de cette étude ont été présentés lors des 10èmes Ateliers de pharmacodépendance et d'addictovigilance en Octobre 2018 (*Thérapie 2018, 73, 570*). Parmi les sujets inclus dans les deux enquêtes entre 2006 et 2016, 2681 ont consommé au moins un antalgique ; ils représentaient 3% des sujets en 2006 et 6% en 2016. Parmi les sujets sous MSO, 20% avaient recours à un analgésique opioïde hors indication. Un profil de mésusage (vis-à-vis des analgésiques ou des MSO) a été identifié chez plus de 60% des sujets. Les profils de mésusage étaient largement exposés à la morphine, en comparaison aux profils d'usage simple. On retrouvait une prédominance masculine chez les mésuseurs de morphine, tramadol et oxycodone, et féminine chez les mésuseurs de codéine. Les analgésiques mésusés étaient majoritairement obtenus par prescription, et vente libre pour la codéine, sauf pour la morphine majoritairement

obtenue illégalement. Concernant le premier produit ayant entraîné une dépendance, on observait une évolution des tendances avec une diminution du nombre de sujets devenus dépendant aux opiacés illicites et une augmentation progressive du nombre de sujets devenus dépendants aux médicaments opioïdes. La réglementation des médicaments à base de codéine en vigueur depuis 2017 devrait modifier les tendances de consommation dans cette population. La surveillance des analgésiques, en particulier des opioïdes, doit être maintenue afin d'adapter les mesures de prévention et de réduction des risques liés au mésusage.



## Le cannabis thérapeutique sera peut-être bientôt disponible en France : vigilance à l'égard des risques associés

Docteur Emilie Jouanjus - Toulouse

Le statut réglementaire du cannabis a considérablement évolué à l'échelle internationale depuis 2013 et son utilisation à des fins thérapeutiques, voire récréatives, est désormais possible dans plusieurs pays ([https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/01/06/legalise-depenalise-prescrit-le-cannabis-dans-le-monde-en-neuf-graphiques\\_5238203\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/01/06/legalise-depenalise-prescrit-le-cannabis-dans-le-monde-en-neuf-graphiques_5238203_4355770.html)). Après l'Italie ou le Royaume-Uni, la France considère la possibilité d'autoriser le cannabis thérapeutique. Le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) pour l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France s'est réuni deux fois depuis l'annonce de sa création par l'ANSM, et une troisième réunion est prévue en décembre (L'intégralité des séances est librement accessible sur internet : <https://www.youtube.com/watch?v=NIvwlcWY3eE>, <https://www.youtube.com/watch?v=inneanNp3xE>). Dans sa séance du 12 novembre 2018 consacrée à l'audition publique de représentants de professionnels de santé (médecins, pharmaciens) et de représentants d'associations de patients,



la place du cannabis dans l'arsenal thérapeutique a été discutée. En particulier, les représentants des réseaux d'Addictovigilance et de Toxicovigilance se sont prononcés sur les risques associés, évoquant notamment le risque d'intoxication accidentelle chez les enfants et celui de pathologies cardiovasculaires graves décrites chez de jeunes patients qui ne présentent pas forcément de facteurs de risque cardiovasculaire ni d'antécédent personnel ou familial. Il semble primordial de mettre en œuvre tous les moyens permettant de maintenir la vigilance des professionnels de santé à l'égard des potentiels effets indésirables associés à l'administration de cannabis thérapeutique ou de spécialités pharmaceutiques à base de dérivés cannabinoïdes. De plus, alors que les niveaux d'usage récréatif sont à la hausse en France (*OFDT Tendances n°128. 2018 : 6p.*), il est nécessaire de les encourager à envisager la possibilité de tels effets en recherchant systématiquement une exposition au cannabis récréatif chez leurs patients. Quelle que soit la décision du CCST, la déclaration des cas correspondants au Réseau Français d'Addictovigilance est essentielle !

## Usage et mésusage des gabapentinoïdes en France et en Europe

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

Les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), dérivés structuraux du GABA sans agir sur son récepteur, modifient l'activité des canaux calciques voltage-dépendant du système nerveux central. Ils ont été initialement présentés comme sans risque d'abus, mais le succès commercial de la prégabaline en Europe dès son AMM en 2004, et particulièrement en France, a favorisé l'élargissement de son utilisation dans des indications non validées (douleurs ou sevrage aux benzodiazépines et à l'alcool). Les premiers signaux d'addictovigilance sont apparus en 2010, à partir de données de pharmacovigilance et de toxicologie dans les pays scandinaves et en Allemagne, montrant une augmentation de l'implication de ces deux médicaments dans les décès liés à l'abus de substances (*Thérapie, 2015, 70, 147*). Les données observées en Europe montrent que la prégabaline paraît plus à risque que la gabapentine. En Grande-Bretagne, la prévalence d'abus de gabapentinoïdes serait de 1,6%, tandis qu'elle varie de 3% à 68% chez les consommateurs d'opioïdes dans différentes études européennes (*Drugs. 2017, 77, 403*). Des études de cohorte en population générale suggèrent que le mésusage de prégabaline (utilisation de doses supérieures à 600 mg) concernerait 10% des utilisateurs, soit plus que la gabapentine (12,8% versus 6,6% dans une étude française (*Clinical Therapeutics 2017, 39, e52*), et que la proportion de sujets développant ensuite une addiction serait de l'ordre de 10%. Les patients présentant un



trouble addictif ou des comorbidités psychiatriques sont plus à risque, mais ceci ne peut être exclu pour des patients sans antécédent, en raison des effets psychoactifs euphorisants (*Drug Alcohol Depend. 2017;174, 58; CNS Drugs. 2017, 31, 891; Thérapie. 2016, 71, 575*). Selon certains auteurs, le potentiel addictif des gabapentinoïdes serait faible dans l'absolu (*Eur Neuropsychopharmacol. 2017, 27, 1185*), mais de nombreuses données (expérimentales chez l'animal ou cliniques) suggèrent un profil comparable à celui des benzodiazépines, dont le potentiel addictif réel a mis des années pour être reconnu comme tel.

Au demeurant, de récentes publications nord-américaines montrent que, dans le contexte de la crise actuelle des Opioïdes, le mésusage de gabapentinoïdes en association avec des analgésiques opioïdes (en particulier l'oxycodone), augmente le risque de décès par dépression respiratoire, même pour des doses non toxiques d'opioïde (*PLoS Med. 2017, 14, e1002396*).

De nombreuses preuves sont désormais disponibles suggérant que les gabapentinoïdes ont un potentiel d'abus, en particulier dans certaines populations à risque. Compte tenu de la banalisation de ces médicaments, et de leur association fréquente avec des opioïdes forts, les prescripteurs doivent être sensibilisés à cette problématique et surveiller les signes d'abus (*BIP Occitanie 2018, 25, 38*).

## Modification des conditions d'accès aux spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine ou noscapine : ordonnances suspectes avant/après le 12 juillet 2017

Docteurs *Emilie Jouanjus* et *Maryse Lapeyre-Mestre* - *Toulouse*

Les spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine ou noscapine ont été inscrites sur la liste des substances vénéneuses le 12 juillet 2017 en raison de l'identification de cas graves d'abus et de mésusage à visée récréative chez des adolescents et jeunes adultes. L'accès à ces médicaments étant désormais limité, le recours à d'autres moyens d'obtention est à craindre, dont la falsification d'ordonnances. Cette dernière est surveillée dans le cadre de l'enquête OSIAP (Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible) (*BIP Occitanie 2018;25:60*). L'analyse des OSIAP enregistrées entre 2013 et 2017 retrouve 95 citations de spécialités renfermant de la codéine (n=82), du dextrométhorphan (n=6), de la pholcodine (n=5), ou de la codéine/éthylmorphine en association (n=2) et aucune citation de noscapine (*Thérapie 2018;73:573*). À l'exception de la codéine, les



taux annuels de citations sur l'ensemble de la période étaient compris entre 0 et 0,3%, sans variation significative d'une année sur l'autre. Pour la codéine, on observait déjà une augmentation en 2016 à 0,7% (n=9 citations) progressant à 10,3% après le 12 juillet 2017 (n=62 citations). Depuis la modification des conditions de prescription et de délivrance, le recours à la falsification d'ordonnances a fortement augmenté pour obtenir des spécialités à base de codéine. Même si les autres spécialités ne sont pour le moment pas impactées, la vigilance doit être maintenue lors de la délivrance.

## Algie vasculaire de la face chez des usagers de drogues

Docteurs *Camille Ponté* et *Maryse Lapeyre-Mestre* (*Pharmacologie*), Docteur *Nelly Fabre* (*Neurologie*), *Aurélien Giron*, *Marie Crequy* et *Juliette Salles* (*Psychiatrie*) - *Toulouse*

En 2016, un cluster de trois cas d'Algie Vasculaire de la Face (AVF) chez des patients suivis dans le Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) du CHU de Toulouse ont été notifiés au Centre d'Addictovigilance. L'AVF atteint 1 individu sur 1000 en population générale. L'expérience douloureuse associée est considérée comme l'une des plus intolérables. Les patients atteints d'AVF présentent une plus grande prévalence de comorbidités, parmi lesquelles l'usage de substances psychoactives a été (peu) étudié. En collaboration avec les services de neurologie et de psychiatrie, de nouveaux cas ont, depuis, été déclarés. Cette série de cas a été présentée lors des 10èmes Ateliers de pharmacodépendance et d'addictovigilance en Octobre 2018 (*Thérapie 2018, 73, 582*). Entre 2016 et 2018, six hommes et une femme âgés entre 26 et 54 ans, présentant les critères d'une AVF et un trouble d'usage de substances, ont été inclus dans la série de cas. Parmi les substances consommées, on retrouve : 1/ le tabac et l'alcool en usage quotidien chez 5/7 sujets, 2/ la cocaïne en usage quotidien ou quasi-quotidien chez 5/7 sujets (dont un l'utilise pour stopper les crises algiques, et un l'associe à un facteur



Algie vasculaire de la face

déclencheur), 3/ l'usage régulier de cannabis antérieur à la survenue des crises algiques chez 4/7 sujets, 4/ des opioïdes en usage abusif ou dans le cadre de substitution de la dépendance chez 5/7 sujets. L'usage par voie intranasale est rapporté par l'ensemble des sujets de la série et précède la survenue de crises algiques pour 5/7 sujets. D'après les études publiées, l'usage de psychoactifs apparaît plus fréquent chez les sujets atteints d'AVF, par rapport à la population générale. Plusieurs hypothèses, non exclusives les unes des autres peuvent être avancées. L'usage de substances psychoactives peut résulter de la douleur intolérable liée à l'AVF. L'administration répétée de substances par voie intranasale entraîne des lésions périphériques orofaciales et des branches sensibles du nerf trijumeau générant la douleur. L'administration répétée de substances entraîne des dysfonctions de l'hypothalamus, structure du système nerveux central considérée comme le « générateur » de l'AVF, qui pourrait représenter une cible thérapeutique potentielle pour traiter les sujets atteints d'AVF et de trouble d'usage des substances.

## Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : pourquoi il faut rester vigilant

Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

Au mois d'octobre, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool, en complément d'un suivi psychosocial et après échec des autres traitements. A l'origine de la dose maximale autorisée (80 mg/jour), une étude croisant les données des bases de remboursement de l'Assurance Maladie, d'hospitalisations, et des causes médicales de décès, portant sur plus de 165 000 patients (30% sous baclofène et 70% sous acamprosate, nalméfène ou naltrexone) (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018, 27, 1239). Cette étude, qui visait à évaluer la sécurité d'emploi du baclofène dans l'alcoolodépendance en conditions de vie réelle et en comparaison aux autres médicaments, a retrouvé une association entre l'exposition au baclofène et le risque d'hospitalisation et de décès toutes causes confondues (respectivement +13% et +31% par rapport aux autres médicaments). Cette association était d'autant plus marquée pour des doses  $\geq 180$  mg/j (+46% pour les hospitalisations et +117% pour les décès). Autre fait notable, à l'issue de la période de suivi d'un an environ (et sans sujet perdu de vue,

contrairement aux autres études disponibles à ce jour, voir *BIP31.fr* 2016, 23, 35 et *BIP31.fr* 2017, 24, 28), 80% des patients sous baclofène étaient en fait traités par des doses inférieures à 75 mg/jour.



Comme indiqué par le triangle noir renversé qui sera apposé sur la notice du médicament, le Baclocur® fait l'objet d'une surveillance renforcée et les professionnels doivent rester vigilants face aux effets indésirables et aux cas d'abus liés à l'exposition au baclofène.

Rappelons que le baclofène, comme les autres médicaments utilisés dans le traitement de la dépendance à l'alcool (acamprosate, nalméfène, naltrexone et topiramate) n'a apporté, à ce jour, de niveau de preuve fort pour contrôler la consommation d'alcool chez des patients dépendants. De même, il n'y a, à l'heure actuelle, aucune preuve d'un bénéfice favorable sur la santé lié à l'utilisation de ces médicaments (*Addiction* 2017, 113, 220).

## Dopage

### Paroles d'enfants... et de Président

Professeur Jean-Louis Montastruc (Directeur de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage d'Occitanie) - Toulouse

Dois-je l'avouer ? J'ai plaisir à regarder l'été, à la télévision, les étapes du tour de France cycliste. Mon plaisir est, depuis quelques années, décuplé lorsque je le regarde avec mes petits-enfants. Cet été 2018, lors d'une étape, les commentateurs évoquaient, à demi-mot bien sûr, le problème du dopage chez les cyclistes en particulier et dans le sport en général. L'un de mes petits-enfants m'a alors demandé en quoi consistait le dopage. Je lui ai répondu de façon simple qu'il s'agissait d'utiliser des médicaments pour optimiser ses performances sportives. Sa réponse a été immédiate : « Je ne comprends pas pourquoi les coureurs utilisent des médicaments car tu nous as appris qu'on ne prenait des médicaments que lorsqu'on était malade (il connaît mon métier de médecin pharmacologue !). Or, si les coureurs sont malades, pourquoi courent-ils le tour de France qui est très dur ? ».



Je gardais pour moi ces réflexions, politiquement incorrectes, en les mettant sur le compte de la jeunesse, lorsque quelques jours plus tard, j'ai découvert une interview de David Lappartient, le président français de l'Union Cycliste Internationale, dans le journal Sud-Ouest en date du mardi 31 juillet 2018. Écoutons le président : « Nous voulons bannir l'usage des corticoïdes et du tramadol, même si l'AMA (Agence Mondiale Antidopage) refuse toujours de le faire. On va se positionner sur le terrain de la santé. Les corticoïdes servent à se soigner. Si l'on se soigne, c'est qu'on est malade. Si l'on est malade, on se repose. C'est simple ».

Il faut écouter les enfants et les présidents...

# Brèves des Agences du Médicament

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

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

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

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

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

## ⇒ **Amoxicilline injectable** et risque de cristalluries.

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

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

### CONFLITS D'INTERETS

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

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

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 10.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules Guesdes, 31000 Toulouse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le Centre de Pharmacovigilance est une unité clinique de :

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

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



# ASMR des Nouveaux Médicaments

## Docteur Fabien Despas - Toulouse

*Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.*

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

- **Avelumab Bavencio®**, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion :

« en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2872662/fr/bavencio](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2872662/fr/bavencio)

- **Letermovir Prevymis®** 240 mg et 480 mg, comprimés pelliculés, 240 mg et 480 mg solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :

« Prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2869231/fr/prevymis](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2869231/fr/prevymis)

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

- **bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide Biktarvy®**, 50mg/200mg/25 mg, comprimés pelliculés, indiqué dans :

« traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou passée de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir ». »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2873692/fr/biktarvy](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktarvy)

- **Bromure de glycopyrronium (Sialanar®)** 320 mcg/ml, solution buvable, indiqué dans :

« Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_39085/fr/recherche?portlet=c\\_39085&text=Sialanar&opSearch=&lang=fr](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=Sialanar&opSearch=&lang=fr)

- **Conestat alpha (Ruconest®)** 2 100 U, poudre pour solution injectable, dans l'extension d'indication :

« Traitement des crises aiguës d'angioedème **chez les adolescents** présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2873713/fr/ruconest](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873713/fr/ruconest)

- **Evolocumab (Repatha®)** 140 mg, solution injectable en stylo pré-remplie, indiqué dans :

« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2879791/fr/repatha](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2879791/fr/repatha)

- **Nanocolloïdes d'albumine humaine (Nanocoll®)**, 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique, dans :

« Détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve). »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2025598/fr/rotop-nanohsa-nanocolloides-d-albumine-humaine-marquee-au-99mtc-produit-radiopharmaceutique](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2025598/fr/rotop-nanohsa-nanocolloides-d-albumine-humaine-marquee-au-99mtc-produit-radiopharmaceutique)

- **Tocilizumab (Roactemra®)**, 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (SC), dans l'extension d'indication :

« Traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG). »

[https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2872820/fr/roactemra](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2872820/fr/roactemra)





*Joyeuses Fêtes de fin d'Année  
à toutes et à tous !*