

BIP Occitanie

Bulletin d'Informations de Pharmacologie de la région Occitanie

Mars 2019

BIP Occitanie 2019;26(1): 1 - 17



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

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

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
Fax : 05 61 25 51 16
E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne :

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

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

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

- Centre 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 d'Occitanie (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 Pharmacopidémie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

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

- Centre d'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



SOMMAIRE

• Editorial	2	• Addictovigilance	12
• La citation du mois	2	• Le saviez-vous?	13
• L'Ordonnance du BIP Occitanie	3	• Pharmacologie Sociale	14
• Pharmacologie Clinique	4	• Brèves des Agences du Médicament	15
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	6	• ASMR des Nouveaux Médicaments	17
• Médicaments & Reproduction	11		

Editorial

Classe pharmacologique, classe thérapeutique : ne pas confondre pour la pratique !

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

On parle souvent à propos de médicaments de classe pharmacologique ou encore de classe thérapeutique. Comme en pharmacologie (ou ailleurs d'ailleurs !), les mots ont un sens et répondent à des définitions standardisées au niveau international, BIP Occitanie souhaite rappeler quelques fondamentaux utiles pour la pratique.

Une classe pharmacologique se définit comme l'ensemble des médicaments possédant la même cible d'action et donc la même propriété pharmacodynamique principale: par exemple, on parlera d'anticalciques, de bêta-bloquants, d'antihistaminiques H1 ou H2, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou encore d'agonistes bêta 2 adrénergiques...

Une classe thérapeutique correspond à l'ensemble des médicaments utilisés dans une même pathologie : pour reprendre les exemples cités plus haut, on parlera donc d'antihypertenseurs, d'antiallergiques, d'antiulcéreux ou encore d'antiasthmatiques...

Quelle classification, quelle dénomination faut-il choisir en pratique pour optimiser la « juste prescription » ?

Les deux classifications sont utiles et s'avèrent complémentaires. Mais, le médicament doit d'abord se définir par son niveau le plus basique, la classe pharmacologique qui sera suivie de la classe thérapeutique. La seule utilisation de la classe thérapeutique ne permet pas de cerner tous les aspects de la balance bénéfices risques d'une prescription. Dire qu'un médicament est un antihypertenseur ou un antiulcéreux reflète uniquement son indication finale mais ne ren-

seigne pas sur le mécanisme d'action, les effets indésirables attendus, le risque d'interactions médicamenteuses et finalement les conditions d'utilisation pratique. En effet, il est prudent de considérer que la notion de classe pharmacologique permet de prévoir les principaux effets indésirables d'origine pharmacodynamique d'un médicament ou encore son risque d'interactions médicamenteuses par analogie avec le médicament de référence de la même classe pharmacologique. Les effets défavorables ou fâcheux d'une classe pharmacologique ou encore ses interactions d'origine pharmacodynamique sont *a priori* les mêmes quelque soit le médicament (surtout s'il est nouveau et donc mal connu !). Par contre, évidemment, la notion de classe pharmacologique ne permet pas de prévoir l'efficacité d'un médicament au sein d'une même classe : celle-ci doit être démontrée, validée, médicament par médicament.

En définitive, la présentation d'un médicament est simple : d'abord la classe pharmacologique puis la classe thérapeutique. Par exemple, ce nouveau médicament est un anticalcique dihydropyridine (avec son segment-clé « *dipine* ») prescrit comme antihypertenseur ; cet autre est un inhibiteur de la pompe à protons (avec son segment-clé « *prazole* ») indiqué comme antiulcéreux... Ces règles simples, trop souvent négligées, sont un des éléments importants pour le BUM Bon Usage du Médicament.

NB : Bien évidemment, le lecteur aura noté que nous ne parlons pas de « classe pharmaco-thérapeutique », terme impropre source de confusions et d'erreurs au dépens des patients.

La citation du mois

« La grandeur d'un métier est peut-être, avant tout, d'unir les hommes : il n'est qu'un luxe véritable et c'est celui des relations humaines ».

Antoine de Saint-Exupéry
Terre des Hommes



L'Ordonnance de BIP Occitanie



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

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

A. Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie

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.

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

- ⇒ L'hydrochlorothiazide Esidrex® est un inhibiteur du cotransporteur néphronique Na⁺ Cl⁻ qui agit comme natriurétique et diurétique hypokaliémiant ;
- ⇒ Le périmdopril Coversyl® est un inhibiteur de l'enzyme de conversion aux effets natriurétiques et vasodilatateurs (et hyperkaliémiants) ;
- ⇒ La venlafaxine Effexor® est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine qui inhibe également celle de la noradrénaline : elle est indiquée comme antidépresseur ;
- ⇒ La lévothyroxine Levothyrox® est l'hormone thyroïdienne T3 ;
- ⇒ L'atorvastatine Tahor® est une statine inhibitrice de HMG CoA réductase, mal évaluée en matière de mortalité totale ;
- ⇒ La zopiclone Imovane® est une « Z drug », c'est-à-dire un agoniste des récepteurs aux benzodiazépines utilisée comme hypnotique.

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 pharmacodynamique chez un patient hypertendu entre des médicaments hypotenseurs (hydrochlorothiazide, périmdopril) et 2 médicaments qui peuvent chez certains sujets élever la pression sanguine artérielle : la venlafaxine par son effet d'inhibition de la recapture de la noradrénaline et la lévothyroxine par

ses propriétés de « adrénaline à action lente ».

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. Pour la région de Toulouse, 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.

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Madame R., 82 ans, est admise aux urgences pour chutes à répétition en juillet 2017. Vous apprenez qu'elle vit seule à son domicile à un troisième étage, qu'elle bénéficie d'une aide-ménagère 3 fois par semaine et se déplace difficilement avec une canne. Les pompiers qui l'ont conduite aux urgences vous signalent que les voisins ont indiqué l'apparition d'un ralentissement psychomoteur avec épisodes de confusion depuis le début de la vague de chaleur. Il semble que dans ce contexte, elle ait présenté ces derniers jours plusieurs épisodes de vomissements. Les ordonnances de Madame R. comprennent clopidogrel, rosuvastatine, sotalol, levothyroxine, oxazéпам, atalopram.

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

Inhibiteurs de la Pompe à Protons : le saviez-vous ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Il est conseillé de prendre habituellement les IPP (« prazole ») avant le premier repas de la journée. Savez-vous pourquoi ? Tout simplement, parce que la quantité de la pompe à protons (plus exactement l'ATPase H⁺ K⁺) augmente lors de l'apport alimentaire. Élémentaire, mon cher Pharmacologue !

Quelle efficacité des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Voilà le sujet ancien largement débattu. Une revue systématique et une méta-analyse du JAMA (2018, 320, 2448) apportent des informations nouvelles. Une équipe internationale a sélectionné dans la littérature 96 essais cliniques incluant plus de 26 000 participants (61 % de femmes d'âge moyen 58 ans). Parmi les études, 25 ont concernés une douleur neuropathique, 32 une douleur nociceptive, 33 une douleur dite de « sensibilisation centrale » (présence de douleur en l'absence de lésion tissulaire) et 6 autres une douleur de type mixte.

Par rapport au placebo, l'utilisation des opioïdes s'accompagne d'une réduction de la douleur (critère principal) de 6,9 % sur une échelle visuelle analogique avec une amélioration fonctionnelle physique de 2% sur l'échelle SF 36 PCS. Par contre, l'utilisation de la morphine et de ses dérivés s'associe à une majoration de 3,6 % du risque de vomissements par rapport au placebo.

Des essais de moindre qualité méthodologique (« qualité faible à modérée ») suggèrent des associations similaires pour les morphiniques avec amélioration de la douleur de 6% par rapport aux AINS, de 1,3% par rapport aux antidépresseurs tricycliques (imipraminiques) et de 9% par rapport aux anticonvulsivants.



Les auteurs concluent que « dans cette méta-analyse des essais cliniques de patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses, les études de haute qualité méthodologique montrent que l'utilisation des opioïdes est associée à une amélioration faible mais statistiquement significative de la douleur et des capacités fonctionnelles avec un risque majoré de vomissements par rapport au placebo. La comparaison des opioïdes avec les autres alternatives non morphiniques suggère que le bénéfice pour la douleur et les aspects fonctionnels pourraient être similaires, bien que cette conclusion résulte d'études de qualité méthodologique faible ou modérées ».

Informations pertinentes, claires et pratiques permettant de réfléchir, devant chaque patient et en face de chaque cas particulier, à la balance bénéfices risques des morphiniques. Il reste cependant à

prendre en compte, ce qui n'a malheureusement pas été fait dans ce travail, le risque de dépendance aux morphiniques : BIP Occitanie a déjà largement évoqué cette « épidémie des opioïdes » qui sévit largement aux États-Unis et commence à envahir l'Europe.

Association illogique nalméfène + opioïdes : qu'en est-il en pratique ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

BIP Occitanie a déjà parlé de cette interaction illogique et dangereuse entre un antagoniste opiacé le nalméfène Selincro® et les médicaments opioïdes, notamment ceux utilisés comme médicaments de substitution (TSO). Le CRPV de Poitiers a voulu approcher la réalité de cette association à travers l'étude de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) analysée comme base de prescription.

Dans la BNPV, entre septembre 2014 et août 2017, 90 associations de ces médicaments ont été retrouvées dont la moitié concernaient la méthadone et ¼ environ la buprenorphine Subutex®. Au fil du temps après informations et modifications des RCP et notices, cette association a diminué en fréquence (Thérapies 2019, in press).

Une raison de plus de raisonner, présenter, définir, appeler les médicaments d'abord par leur classe pharmacologique avec ensuite leur classe thérapeutique (et non, comme trop souvent, l'inverse !) : dans le seul intérêt des patients... Comme le discute l'éditorial de ce numéro de BIP Occitanie.

Alors, commençons :

le nalméfène est :

- 1) un antagoniste opiacé (classe pharmacologique),
- 2) indiqué dans l'alcoolodépendance pour réduire la consommation d'alcool (classe thérapeutique).

Douleurs dorsales, de la hanche ou du genou : opioïdes or non opioïdes ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

En pleine période où la grande presse évoque l'épidémie des opioïdes qui touche l'Amérique du Nord, il n'est pas inutile de revenir sur la vraie efficacité des opioïdes en fonction des pathologies à traiter. Au-delà des opinions de chacun et sans tenir compte des effets indésirables et notamment du risque de dépendance, il peut être intéressant de décrire l'essai clinique avec tirage au sort dit SPACE comparant opioïdes et non opioïdes dans les douleurs rhumatologiques définies plus haut (JAMA, 2018, 319, 872). Il s'agit d'un essai pragmatique de durée 12 mois incluant des patients avec une douleur « modérée à sévère » malgré l'utilisation d'analgésiques : il porte sur 240 patients avec comme critère d'évaluation principal, un critère validé étudiant la douleur, le BPI.

Parmi les 240 patients, seuls 234 ont terminé l'étude avec une amélioration progressive au fil de l'essai mais sans différence entre les deux groupes à 3, 6, 9 et 12 mois. L'intensité de la douleur (critère secondaire) a été significativement moindre à 12 mois dans le groupe des non morphiniques et les événements indésirables (autre critère secondaire) plus fréquents sous opioïdes !

Les auteurs concluent : « le traitement avec les opioïdes n'a pas été supérieur au traitement par les non opioïdes pour l'amélioration des fonctions en rapport avec la douleur sur 12 mois. Ces résultats ne sont pas en faveur de l'initiation des opioïdes pour les douleurs modérées à sévères dorsales, de la hanche ou du genou ».

Intéressant, non ?

PAAPI alias Personne Agée & Amélioration des Prescriptions Inappropriées : Késaco?

Docteur Haleh Bagheri, Alice Zacarin - Toulouse

DONNEES PERSONNELLES

- Date de naissance : 23/12/2016
- Nationalité : "Toulousaine"
- Permis : B en Occitanie Ouest

CONTACT

- 37 allées-Jules Guesde, 31000 Toulouse
- 05 61 14 56 77
- zacarin.a@chu-toulouse.fr

ATOUS

- Mobile
- Personnalisé
- Facile à mettre en place
- Simple à appliquer

MISSION

- Promotion du Bon Usage des Médicaments & lutter contre la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée en Occitanie Ouest (financée par l'ARS Occitanie)

FONCTIONS

- Analyse & suivi des prescriptions médicamenteuses
- Aide à l'élaboration des livrets thérapeutiques au niveau des EHPADS
- Diffusion d'outils d'aide à la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse (Fiche de médicaments)
- Mise en place des études spécifiques à la demande

Quelques résultats:

- Plus de 10 000 lignes de prescription analysé sur une quarantaines d'EHPAD de l'Occitanie Ouest
- 2 fiches médicamenteuses diffusées

Les personnes âgées connaissent-elles leurs médicaments ?

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

La polymédication du sujet âgé lié à la polypathologie chronique et divers facteurs socio-médicaux sont connus. Depuis quelques années, les programmes d'Education Thérapeutique ont pour but d'aider les patients atteints de pathologies chroniques en améliorant la connaissance de leurs pathologies et les prises médicamenteuses consécutives et en les sensibilisant aux objectifs ciblés par rapport aux médicaments. Quid de la connaissance des personnes âgées sur leurs médicaments ? Une étude suisse s'est intéressée à ce sujet.

Les auteurs ont interrogé 2690 sujets de plus de 68 ans prenant au moins un médicament de la liste des médicaments ciblés (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants....). La « bonne connaissance » a été estimée soit par la connaissance de « l'objectif de la prise du médicament », soit par la connaissance de « l'organe cible du médicament » (cœur,

foie,...). Environ 80,6% des sujets avaient une bonne connaissance de leurs médicaments avec une meilleure connaissance pour les AINS, les antidiabétiques, les analgésiques et les médicaments endocriniens. Le niveau de connaissance le plus bas concernait les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires et d'autres médicaments à intervalle thérapeutique étroit (digoxine,...). Environ 66% des sujets connaissaient la raison de la prise du médicament. L'analyse statistique a mis en évidence une association négative entre la « bonne connaissance » du médicament et la polypharmacie. Le rapport de cote (Odds Ratio) était de 0,45 [0,29-0,71] pour une médication avec 4-5 médicaments et de 0,20 [0,13-0,31] pour une médication au-delà de 6 médicaments. Les auteurs concluent aux lacunes de l'éducation médicamenteuse des patients âgés polymédiqués. Une optimisation de ces connaissances pourrait aider à limiter la iatrogénie (EJCP, 2019, 75,255-63).

Mise sur le marché des nouveaux médicaments anticancéreux : une utilisation trop fréquente des critères de substitution dans les essais cliniques

Docteurs Cécile Conte et Fabien Despas - Toulouse

La mise sur le marché d'un médicament repose sur les résultats d'essais cliniques considérés positifs lorsqu'ils montrent une différence statistiquement significative (p -value $< 0,05$) sur un critère de jugement principal d'efficacité. Le critère de jugement choisi peut être un critère clinique ou un critère de substitution. Un critère de substitution est une modification sur un examen biologique ou d'imagerie ou sur un signe clinique utilisé pour se substituer au critère clinique dit « dur » (morbi-mortalité)*. En cancérologie, le critère de jugement clinique fréquemment utilisé est la survie globale. Cependant, pour démontrer une différence significative sur ces critères cliniques, il faut inclure un grand nombre de patients et/ou réaliser un suivi prolongé. Dans un contexte de pression, pour un accès rapide à l'innovation, des critères de substitution sont très souvent utilisés comme par exemple la diminution de x% de la masse tumorale. Il est à noter que 2/3 des médicaments anticancéreux sont mis sur le marché sur la base de critères de substitution. Or, ces critères ne permettent pas de mettre en évidence la balance bénéfices/risques associée aux médicaments. En effet, un médicament peut être plus efficace sur la progression tumorale mais peut en parallèle provoquer des effets indésirables plus graves ou plus nombreux aboutissant à un surcroît de mortalité par rapport à un médicament de référence.

Une revue systématique de méta-analyses évaluant la corrélation entre les critères cliniques et les critères de substitution utilisés dans les essais cliniques en oncologie a récemment été publiée (*Eur J Cancer* 2019 106,196). Les résultats de cette étude montrent que seulement 12% des études présentent une forte corrélation entre critère de substitution et critère cliniques et 38% ont une corrélation médiocre. Ces résultats soulignent l'intérêt du suivi post-commercialisation que ce soit en termes d'effectivité que de sécurité. De plus, les critères cliniques devraient être favorisés lors de la réalisation des essais cliniques aboutissant à l'AMM alors qu'ils ne représentent que 11% des études inclus dans ce travail.

NB : En fait, comme déjà discuté dans BIP Occitanie, les véritables critères de « substitution » n'existent pas, car aucun de ces pseudo-critères n'est corrélé aux critères cliniques dit « durs » (morbi-mortalité). Il s'agit en fait de « critères intermédiaires »



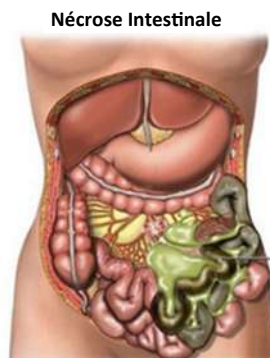
PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Résines cationiques et sorbitol, à propos d'une demande de renseignement

Astrid Prioul, Docteurs Virginie Brès et Dominique Hillaire-Buys - Montpellier

Le CRPV de Montpellier a été contacté au sujet de l'association déconseillée entre le Kayexalate® (polystyrène sulfonate de sodium, PSS) et le paracétamol. L'analyse précisait qu'il existe une interaction entre le PSS et le sorbitol contenu dans le paracétamol, augmentant le risque de nécrose intestinale. Plus de 500 médicaments contenant du sorbitol comme excipient à effet notoire, il nous a semblé utile de présenter un rapide point sur cet effet et cette interaction.

Le PSS est indiqué dans le traitement de l'hyperkaliémie. Les nécroses intestinales et les perforations sont des effets rares mais connus avec ce produit. Cette résine est ainsi contre-indiquée en cas de pathologie intestinale obstructive. Ces nécroses, dont l'incidence serait de 1,8 %, sont associées à une mortalité importante (environ 33%) (*J Korean Med Sci* 2009, 24, 1207 ; *Am J Med* 2013, 126, 264). Elles concernent surtout le gros intestin mais peuvent aussi être observées dans l'intestin grêle ou au niveau rectal. Dans 90% des cas, il est observé au niveau histologique des cristaux angulés de polystyrène sulfonate avec un motif caractéristique de mosaïque cristalline.



La majorité des cas graves de nécrose survient lorsque le PSS est associé au sorbitol utilisé à visée laxative pour prévenir la constipation potentiellement induite par la résine. Quelques études rapportent toutefois des cas n'impliquant que le PSS (*Rev Esp Enferm Dig* 2013, 105, 232).

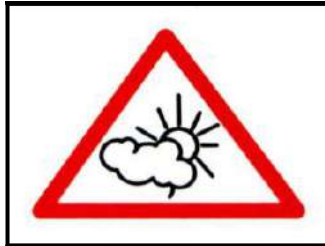
Le mécanisme de survenue des nécroses n'est pas clairement élucidé. Le PSS exercerait une toxicité en induisant une réaction inflammatoire sur la muqueuse intestinale. Le sorbitol aurait aussi, selon les doses, une toxicité directe sur la muqueuse intestinale entraînant un vasospasme, une augmentation de l'inflammation par élévation du taux de prostaglandines et des lésions vasculaires. Les résines sont souvent utilisées chez des patients insuffisants rénaux. Cependant les troubles rénaux sévères sont un facteur de risque de survenue d'une nécrose gastro-intestinale du fait du taux plus élevé de rénine prédisposant à des ischémies mésentériques liées à la vasoconstriction médiée par l'angiotensine 2.

Médicaments phototoxiques : une revue systématique

Professeur Jean-Louis Montastruc -Toulouse

Tel est le titre d'un travail collaboratif canado-américain publié dans *Am Acad Dermatol* 2018 (doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.061). Les auteurs ont voulu étudier la qualité des preuves à propos des médicaments administrés par voie orale responsables de phototoxicité. Leur travail a porté sur les bases de données Medline et Embase entre mai 1959 et décembre 2016. Son originalité tient à l'utilisation d'un modèle de gradation validé.

Cette revue systématique a inclus plus de 140 études, soit un total de 2 466 sujets. Les auteurs ont trouvé 1 134 cas de phototoxicité suspectés avec 129 médicaments. Ils signalent cependant que la majorité des associations (89 % des études) sont définies d'après leur système de gradation comme d'évidence de très faible à faible qualité. Les médicaments pour lesquels il existe une évidence la plus forte sont le vemurafenib, les AINS et les antibiotiques (notamment les fluoroquinolones et les tétracy-



clines). Les médicaments les plus fréquemment rapportés sont le vemurafenib (un inhibiteur de l'enzyme produite par le gène BRAF et indiqué dans les mélanomes avancés, Zelboraf®), l'antifongique triazolé voriconazole Vfend®, la doxycycline Vibramycine®, l'hydrochlorothiazide Esidrex®, l'amiodarone Cordarone® et la chlorpromazine Largactil®.

Les auteurs concluent que la plupart des associations entre médicaments oraux et phototoxicité ne sont pas établies par un niveau de preuves de haute qualité. Ils indiquent cependant la nécessité d'être vigilants à propos des médicaments cités dans cet article.

À connaître et à déclarer, évidemment, à son CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance (même si l'effet indésirable vous paraît connu ou archiconnu

Hydrochlorothiazide et cancers cutanés : évaluation de la balance bénéfiques/risques

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique utilisé depuis plusieurs décennies dans le traitement de l'HTA, seul (Esidrex®) ou en association à d'autres antihypertenseurs. Efficaces et avec peu d'effets indésirables, les thiazidiques sont les diurétiques de choix dans l'HTA. Ils permettent de réduire la pression artérielle et le risque cardiovasculaire et sont utilisés de manière chronique et quotidienne par des millions de patients.

En 2017, deux études cas-témoins utilisant des bases de données danoises montraient que l'utilisation cumulée élevée d'hydrochlorothiazide ($\geq 50\,000$ mg, soit 12,5 mg/j pendant environ 10 ans ou 25 mg/j pendant environ 5 ans) était associée à une augmentation relative du risque de 30% pour les cancers cutanés de type basocellulaire et de 300% pour les cancers épidermoïdes (OR 1,29 [IC95% 1,23-1,35] et 3,98 [IC95% : 3,68-4,31], respectivement) (*J Intern Med* 2017, 282, 322 ; *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 673). Bien que reposant sur des données observationnelles, le lien de causalité est appuyé d'une part par un effet-dose significatif, c'est-à-dire un sur-risque augmentant avec les doses cumulées les plus élevées et d'autre part par un mécanisme plausible impliquant les effets de photosensibilisation connus avec les sulfamides, tels que l'hydrochlorothiazide. A l'issue de son évaluation, l'EMA recommande d'informer les patients en conseillant de limiter les expositions solaires et d'utiliser des protections efficaces, de surveiller attentivement et régulièrement leur état cutané afin de détecter toute lésion suspecte (faisant appel à un diagnostic histologique si nécessaire) et de réévaluer la nécessité du médicament chez les patients présentant un antécédent de cancer cutané.

Ces mesures de réduction du risque ont été préférées à un retrait de l'AMM, ce qui aurait pu être envisagé pour un risque carcinogène dans d'autres circonstances et avec

d'autres médicaments. Cette décision délicate relève d'une analyse raisonnée de la balance bénéfiques/risques. En effet, le pronostic de ces cancers cutanés n'a rien à voir avec celui du mélanome, ils sont peu dangereux, d'évolution lente et une exérèse chirurgicale sous anesthésie locale permet une guérison quasi-systématique s'ils sont repérés précocement (leur topographie préférentielle sur les zones exposées au soleil en facilite le dépistage). Sauf cas exceptionnels, le risque réel paraît donc minime et se traduit généralement par une simple cicatrice. En revanche, l'arrêt intempestif d'un traitement antidiurétique antihypertenseur efficace risque d'engager le pronostic vital par complications cardiovasculaires, telles que les AVC.

L'évaluation de la balance bénéfiques/risques reste donc positive dans le cas général, les bénéfices (protection cardiovasculaire) restant supérieur aux risques (cancer de très bon pronostic) mais il faut toujours individualiser cette évaluation en fonction de l'efficacité du médicament, de la possibilité d'alternatives, des autres facteurs de risques et des conséquences potentielles d'un tel risque chez chaque patient.



Carcinomes épidermoïdes
(source : www.skincancer.org)

Agranulocytoses tardives sous Rituximab : bien plus tardives que mentionnées !

Florine Chollet, Pascale Palassin - Montpellier

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 indiqué dans différentes pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome non Hodgkinien. Sa demi-vie est longue et variable selon les individus et les pathologies. Selon le RCP, la demi-vie terminale moyenne, selon les indications, varie entre 20 et 22 jours.

Parmi les effets indésirables hématologiques décrits dans le RCP du médicament, il est mentionné : « *des cas de neutropénies tardives survenues plus de quatre semaines après la dernière perfusion de rituximab* ». Dans la littérature, le délai d'apparition de cet effet indésirable peut varier de 56 à 175 jours (*Expert Rev Hematol 2011, 4, 619*). Une analyse des cas déclarés aux CRPV et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance recense 96 cas d'agranulocytoses tardives sous rituximab entre janvier 2007 et octobre 2018 avec un délai de survenue moyen de 14 semaines. Il n'est pas observé de corrélation entre le délai d'apparition et l'âge, la durée de traitement ou utilisation dans l'AMM ou hors AMM.

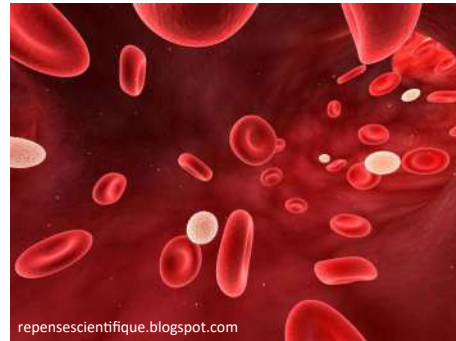
Les effets indésirables hématologiques immunologiques des inhibiteurs de checkpoint immunologiques : rares mais "grave"

Docteur Pascale Olivier - Toulouse

Depuis quelques années, les inhibiteurs de checkpoint immunologiques (ICI) tels que les anti-PD1 ou anti-PD-L1 (surtout nivolumab et pembrolizumab) sont devenus des médicaments incontournables dans la prise en charge de certains cancers (mélanome métastatique, cancer du poumon,...). Cet engouement est contrebalancé par la survenue d'effets indésirables immunologiques (ImEI) de tout grade chez 71% des patients traités et de grade 3-4 chez 10% d'entre eux. Ces ImEI impliquent surtout la peau, le système digestif, la thyroïde, le foie et les articulations (*BIP Occitanie 2018,25, 52*).

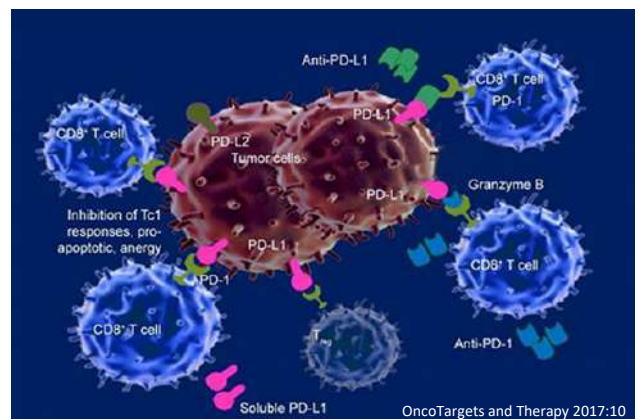
Un article récent (*Lancet Haematol 2019,6,e48-e57*) montre que les ImEI hématologiques sont également possibles avec les ICI, même si leur fréquence est très inférieure à celle des cytotoxiques « classiques ». Cette étude observationnelle a analysé tous les ImEI hématologiques de grade > 2 survenant chez des patients traités par un anti-PD1/PD-L1. Ces données étaient extraites de 3 registres de pharmacovigilance français. Entre 2014 et 2018, sur les 948 patients inclus dans ces 3 registres, 35 ont présenté un ImEI hématologique de grade > 2 considérés comme reliés au nivolumab (20), au pembrolizumab (14) ou à l'atezolizumab (1) en monothérapie principalement (94%). Parmi ces 35 cas, neutropénie, anémie hémolytique auto-immune et thrombocytopenie immunitaire étaient les ImEI les plus fréquents (chacun survenant chez 9 patients; 26%), suivis de cas de pancytopenie ou anémie aplasique (5 patients; 14%), bicytopenie (2 patients; 6%) et une aplasie érythrocytaire pure (1 patient; 3%). La médiane de survenue était de 10,1 semaines. Ces ImEI hématologiques étaient sévères avec un grade 4 chez 25 patients (71%) et un grade 5 (décès liés à une neutropénie fébrile)

Une agranulocytose survenant dans l'année suivant un traitement par rituximab doit amener à considérer ce médicament comme potentiellement suspect dans un temps largement supérieur aux mentions du RCP. Une surveillance dans le temps, à distance, doit être de mise.



chez 2 patients (6%). Pour traiter ces ImEI hématologiques "graves", 22 (63%) des 35 patients ont reçu des corticostéroïdes par voie orale, 5 (14%) par voie intraveineuse et orale, 11 (31%) une injection intraveineuse d'immunoglobulines et 7 (20%) du rituximab. Le médicament a été arrêté définitivement chez 80% des patients et les ImEI ont été résolus chez 60% des patients.

Cette étude observationnelle sensibilise les professionnels de santé à ces ImEI hématologiques, potentiellement graves, et incite aussi à rechercher des marqueurs utiles pour une détection et une prise en charge plus précoces. Enfin, rappelons l'importance de les déclarer à son Centre de Pharmacovigilance.



Hospitalisations dues à un effet indésirable d'antibiotiques chez l'enfant

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Les antibiotiques sont fréquemment prescrits chez les enfants. La prescription n'est pas toujours justifiée. Des mesures sont prises pour améliorer leur usage et lutter contre la résistance bactérienne. Parmi les risques associés à ces prescriptions, les effets indésirables des antibiotiques ne doivent pas être négligés.

Une étude américaine, récemment publiée (*J Pediatric Infect Dis Soc* 2018, doi: 10.1093/jpids/piy066), a analysé les hospitalisations aux Urgences dues à un effet indésirable d'antibiotiques chez les enfants (< 18 ans). A partir d'un échantillon de 6 542 patients, cette étude a estimé, pour les Etats Unis, un nombre annuel de 69 464 hospitalisations aux Urgences en lien avec un effet indésirable d'antibiotiques, soit 46,2% de l'ensemble des hospitalisations pour effet indésirable chez l'enfant. Les antibiotiques les plus souvent imputés étaient l'amoxicilline

pour les enfants de moins de 9 ans, et pour les enfants plus âgés (10-18 ans), le sulfaméthoxazole-triméthoprim. Les enfants principalement concernés étaient âgés de moins de 2 ans (40,7%). D'après les résultats de cette étude, environ 1 enfant sur 400 de moins de 2 ans traité par un antibiotique risque d'être hospitalisé pour un effet indésirable. Par ailleurs, dans cette population, l'effet indésirable le plus fréquent était une réaction allergique (86,1%). Dans une enquête réalisée auprès de parents (*Ann Farm Med* 2017, 15,149), il est rapporté que 78% d'entre eux ne se souvenaient pas avoir discuté avec leur médecin des effets indésirables de l'antibiotique prescrit pour leur enfant.

En conclusion, lors de la prescription d'un antibiotique, il est important de prendre en compte les effets indésirables potentiels et d'en informer les parents.

Patients sous biothérapies et vaccins vivants

Pascale Palassin - Montpellier

Il est important de s'assurer avant l'instauration d'une biothérapie (anti-TNF, anti-IL6, anti-IL1 ou rituximab), comme avant celle d'un immunosuppresseur, ou encore d'une corticothérapie à doses immunosuppressives, et lorsqu'il n'y a pas d'urgence à traiter, que les vaccins vivants nécessaires ont été administrés ou de prendre le temps de le faire. Rappelons que les vaccins vivants concernent le vaccin ROR (rubéole, oreillons, rougeole), celui de la varicelle, du BCG et de la fièvre jaune. Le Haut Conseil de la Santé Publique, dans la 2^{ème} édition de son rapport sur la vaccination des personnes immunodéprimées



ou aspléniques, rappelle que les vaccins vivants sont contre-indiqués sous biothérapie ou immunosuppresseur. Or, il s'avère que les RCP des vaccins vivants (M-M-RVaxpro®, Priorix®, Varlrix®, Varivax®, Zostavax®, Stamaril®) hormis celui du vaccin BCG AJVaccines®, ne mentionnent pas dans leurs contre-indications les biothérapies, mais seulement les immunosuppresseurs ou l'immunodépression, ce qui peut être une source d'erreur éventuelle. A ce jour, la Base Nationale

de Pharmacovigilance recense un seul cas d'erreur de vaccination en rapport avec l'absence de précision par la patiente de la prise d'un immunosuppresseur dans le cadre d'une greffe hépatique pour une vaccination contre la fièvre jaune.

Concernant ce vaccin spécifiquement, lorsque le patient n'est pas protégé, notamment en cas de voyage en zone d'endémie de la fièvre jaune, deux situations peuvent être envisagées: soit la remise d'un certificat de contre-indication (après information du patient des risques liés au voyage), soit la proposition de la suspension de l'immunosuppresseur pendant au moins trois mois (six mois pour le rituximab), lorsque cela est possible, pour permettre la vaccination. Ce manque de précision au sein des RCP des vaccins vivants invite à d'autant plus de prudence lors de la vaccination des patients traités par biothérapies.

Psoriasis sous Rituximab

Docteurs Margaux Lafaurie et Claire de Cancaude - Toulouse

Un cas de psoriasis sous Rituximab a été déclaré dernièrement au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse.

Il s'agit d'une femme de 74 ans traitée pour une sclérose en plaque par rituximab. Deux injections de 1000 mg ont eu lieu en février à 15 jours d'intervalle (induction). En mars, apparition de lésions psoriasiformes à la main gauche puis en mai au pied droit. Fin mai, il est réalisé une biopsie cutanée qui conclue à une atteinte psoriasiforme (parakératose avec micro-abcès, hyperplasie épidermique) compatible avec une prise médicamenteuse. Un traitement local par hydrocortisone en crème est alors mis en place jusqu'en septembre, où il est constaté une augmentation du volume de la lésion cutanée. Une nouvelle cure de rituximab est administrée. La prochaine cure de rituximab est prévue en février/mars 2019, et

sera à réévaluer selon la progression de la lésion.

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B et B matures, avec donc des propriétés immunosuppressives. La survenue de ce psoriasis est une réaction "inattendue" avec un médicament immunosuppresseur.

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par un trouble de l'homéostasie épidermique ainsi que par des phénomènes inflammatoires dermo-épidermiques complexes. La sécrétion de facteurs extrakératocytaires stimulant le turn-over des kératinocytes est en partie liée à une activation des lymphocytes T CD4, qui, après activation par des antigènes ou des superantigènes, produiraient diverses cytokines inflammatoires. L'hypothèse d'une

activation des LT ferait rapprocher le psoriasis des maladies auto-immunes. Le rituximab entraîne une dysrégulation de l'équilibre LT/LB. En effet, la déplétion en LB provoquée entraînerait une levée de la régulation des LT, avec prolifération

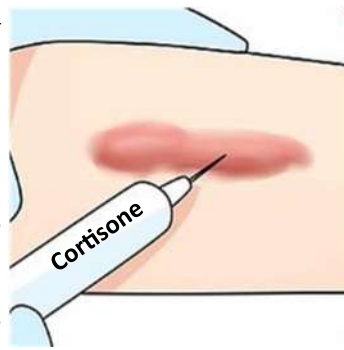
des LT autoréactifs et une possible induction d'une maladie médiée par les LT comme le psoriasis (*Rheumatol Int* 2013,33,2927; *Clinical and Experimental Rheumatology, case report, 2009,27,996*).

Corticoïdes en intralésionnel, attention aux atrophies cutanées !

Pascale Palassin - Montpellier

Les cicatrices chéloïdes et hypertrophiques se caractérisent par une fibrose dermique excessive et une cicatrisation aberrante des plaies. Des thérapies peu invasives (silicone, pression), bien que rapidement mises en œuvre, peuvent s'avérer insuffisantes (*J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014, 67, 1017). La triamcinolone (TAC), un corticoïde injecté en intralésionnel présente un taux de réponse de 50% à 100%, avec un taux de récurrence de 9% à 50% mais son utilisation systématique est controversée en raison du risque d'effets indésirables fréquents, de type atrophie cutanée et télangiectasies (*World J Plast Surg*, 2018, 7, 212; *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019, 72, 4). Les corticostéroïdes inhibent la cicatrisation, notamment pathologique, selon trois mécanismes potentiels :

- 1) effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur,
- 2) vasoconstriction
- 3) inhibition de la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes, en raison d'un effet antimitotique. Ces actions



peuvent également expliquer également la survenue d'une atrophie cutanée.

Un essai randomisé en double aveugle a récemment comparé les injections intralésionnelles de TAC (3 injections à environ 4 semaines d'intervalle, dosage moyen 8,4 mg, 20 mg/mL) et de 5-fluorouracile (5-FU) (dosage moyen 25 mg, 50 mg/mL), dans le traitement des cicatrices chéloïdes (*J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019, 72, 4). Cet essai a montré une efficacité comparable avec un risque réduit d'atrophies cutanées lors de l'utilisation du 5-FU (8% versus 44% avec TAC, $p < 0,05$). Le 5-FU agirait par blocage sélectif de la synthèse de collagène par les fibroblastes chéloïdes, son emploi dans le traitement des cicatrices chéloïdes demeure cependant expérimental.

Les médecins doivent être informés, de même que les patients des risques d'effets indésirables lors du choix du traitement et mettre en place toutes les mesures permettant d'éviter leur survenue.

Ne pas oublier les effets indésirables centraux des céphalosporines : une étude française de PharmacoVigilance

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

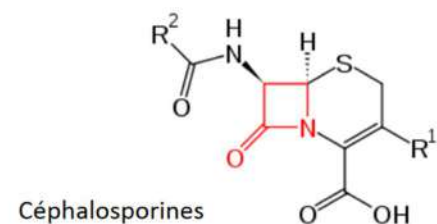
Dans la classe des antibiotiques (classe thérapeutique, voir éditorial) on connaît effets indésirables (EI) neuropsychiatriques pour les céphalosporines (classe pharmacologique). Les publications disponibles sont surtout des « case reports » isolés ce qui conduit à une sous-estimation et une relative méconnaissance de ces EI. Le CRPV de Marseille, avec ceux de Toulouse, Amiens et Lyon, a recensé les EI enregistrés dans la Base Nationale de PharmacoVigilance entre 1987 et 2017 (*J Neurol Sci* 2018 doi.org/10.1016).

Durant ces 30 années, 511 EI « graves » (EIG) ont été analysés. Les médicaments les plus fréquemment imputés ont été le cefepime Axepim® (33%) puis la ceftriaxone Rocephin® et autres (30%), la ceftazidime Fortum® et autres (20%), la céfotaxime Cefoxidine® Texodil® (9%) et la cefazoline Cefazoline®. Ces EIG sont survenus près de 9 fois sur 10 après administration IV. On trouve des antécédents de pathologie neuropsychiatrique chez ¼ des patients. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été des encéphalopathies (30%) puis des états confusionnels (19%), des convulsions (15%), des myoclonies (9%), des états de mal épileptiques (9%), des comas (6%) et des hallucinations (4%). Le délai moyen de survenue de ces EIG a été de 8 jours et leur durée moyenne 6 jours. Quand elles ont été mesurées, les concentrations plasmatiques ont supérieures à la normale dans 2/3

des cas. Les EEG montraient des anomalies chez 8 patients sur 10.

Le mécanisme de ces EIG met en jeu une action sur la neurotransmission centrale avec activation du glutamate (acide aminé neurotransmetteur aux fonctions excitatrices) et une inhibition du GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur supra spinal).

Un bel exemple d'un des leitmotivs de BIP Occitanie: devant toute pathologie, développez le « réflexe iatrogène » : « Et si c'était le médicament ? ». Ainsi, devant tout symptôme neurologique ou psychiatrique chez un patient traité par céphalosporine, posons-nous en premier la question : et si c'était la céphalosporine ? Voilà une attitude raisonnable dans le cadre de la « médecine sobre » qui évitera bien des examens complémentaires inutiles, coûteux et parfois même dangereux...



Médicaments & Reproduction



Rétinoïdes: contre-indiqués aussi par voie cutanée pendant la grossesse (suite)

Docteur Justine Bénévent - Toulouse



Dans le précédent numéro de BIP Occitanie (BIP Occitanie 2018, 4), nous vous avons informé de la récente contre-indication des rétinoïdes par voie cutanée pendant la grossesse. S'agit-il d'une décision prise par simple mesure de précaution ou existe-t-il des preuves de l'effet tératogène de ces médicaments utilisés par voie locale ?

études incluant plus de 600 cas d'exposition in-utero aux rétinoïdes topiques au premier trimestre et plus de 1 300 témoins. Ces études ne montrent pas d'augmentation des malformations majeures ou mineures spécifiques aux rétinoïdes chez les enfants de mères traitées par rétinoïdes topiques. Cependant, la puissance statistique de ces études était faible et ces données permettent surtout de ne pas inquiéter dans les cas d'exposition par inadvertance en cours de grossesse.

Finalement, la suspicion d'un effet tératogène des rétinoïdes par voie cutanée est justifiée par plusieurs cas publiés de malformations, typiques des rétinoïdes, après application topique au cours de la grossesse.

Ainsi, il n'est pas possible d'écartier tout risque malformatif après administration des rétinoïdes par voie cutanée, même si ce risque est probablement faible. De plus, le traitement de l'acné n'étant pas indispensable pendant la grossesse, il est inutile d'exposer les patientes à un risque malformatif, même faible, pour leur enfant.

Les rétinoïdes administrés par voie cutanée ont fait l'objet de quelques études pharmacocinétiques montrant que leur passage systémique, même s'il semble faible, n'est pas nul. De plus, au vu du caractère inflammatoire de la pathologie et de la grande hétérogénéité des surfaces corporelles pouvant être traitées, le passage systémique après application cutanée semble difficilement évaluable. Par ailleurs, la dose seuil de rétinoïdes en-deçà de laquelle il n'existerait pas de risque tératogène n'est pas connue.

Les données cliniques disponibles sont issues de plusieurs

Reflux gastro-œsophagien (RGO) chez la femme enceinte : Quelle prise en charge ?

Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse

Pourquoi le RGO concerne-t-il presque la moitié des femmes enceintes ? Cela s'explique en grande partie par l'effet relaxant sur le sphincter inférieur de l'œsophage de la progestérone et des œstrogènes. Par ailleurs, le volume utérin comprime l'estomac et favorise également le passage du liquide gastrique vers l'œsophage.

Dans un premier temps, de petits moyens tels que des conseils hygiéno-diététiques (éviter les épices, les mets gras, le café ; éviter la position horizontale après les repas et surélever la tête du lit) peuvent être recommandés.

Et si les petits moyens ne suffisent pas, on peut alors avoir recours aux médicaments. Il existe trois types de médicaments du RGO : les **antiacides**, pansements gastriques qui tapissent la muqueuse digestive et neutralisent l'excès d'acidité, les **antihistaminiques H2** qui en antagonisant les récepteurs histaminiques H2 diminuent le passage de protons dans la lumière gastrique et donc l'acidité et les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** qui agissent directement sur les pompes permettant le passage des protons dans la lumière gastrique.

Les **antiacides** sont des sels d'aluminium, de magnésium, de calcium et de sodium associés ou non à diméticone et siméticone. Les données dans la littérature sur l'exposition pendant la grossesse sont peu nombreuses mais on dispose d'un recul important. Par ailleurs, ces médicaments ne sont pas ou peu absorbés au niveau digestif. Ils peuvent donc être utilisés chez la femme enceinte, si besoin. Quelques éléments peuvent orienter le choix de ces médicaments: éviter les sels de sodium en cas d'hypertension artérielle, choisir le magnésium en cas de constipation. On évitera l'aluminium qui est

neurotoxique à fortes doses lors d'exposition chronique car l'embryon est un organisme fragile. Il faut préférer les conditionnements « unidoses » aux flacons que les patients ont tendance à consommer en quantités plus importantes.

Les **IPP** peuvent être administrés pendant la grossesse si besoin. En effet, on dispose de données relativement nombreuses et rassurantes notamment avec l'**oméprazole**. Il faut éviter le **rabéprazole** encore peu évalué pendant la grossesse.

Parmi les **antihistaminiques H2**, **ranitidine** et **famotidine** sont les mieux évaluées chez la femme enceinte et les données sont rassurantes. Peu d'expositions ont été rapportées avec la **nizatidine** plus récemment mise sur le marché, et elle ne doit donc pas être prescrite à la femme enceinte. La **cimétidine** a des effets antiandrogènes et conduit à des malformations de type féminisation de fœtus masculins chez l'animal. Ce médicament a, par ailleurs, de nombreuses interactions avec les autres médicaments. Compte tenu de ces données, la **cimétidine** est donc déconseillée pendant la grossesse.

La **dompéridone** est parfois utilisée hors AMM dans le reflux. Ce médicament est tératogène chez l'animal et peu de données humaines ont été publiées. Il ne doit donc pas être utilisé chez la femme enceinte dans cette indication.

1^{ère} intention Règles hygiéno-diététiques	<ul style="list-style-type: none">• Surélever tête de lit• Eviter position horizontale après le repas...
2^{ème} intention Antiacides	<ul style="list-style-type: none">• Magnésium si constipation• Aluminium si diarrhées• Pas de sodium si hypertension
3^{ème} intention IPP ou Anti H2	<ul style="list-style-type: none">• Oméprazole• Ranitidine, famotidine

Addictovigilance

Evolution des pratiques d'usage des opioïdes forts dans la prise en charge de la douleur cancéreuse en fin de vie

Manuela Rueter, Docteur Maryse Lapeyre-MESTRE -Toulouse

En France, les données récentes concernant les analgésiques opioïdes forts prescrits chez les patients cancéreux ont mis en évidence un usage parfois inapproprié de ces médicaments. On peut ainsi retenir le fentanyl transmuqueux, indiqué uniquement dans les accès douloureux paroxystiques chez des patients cancéreux. Des études ont montré que plus de la moitié des patients avaient une utilisation en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), soit par l'absence d'un traitement de fond opioïde suffisant (45%), soit pour une dose excessive (22%) (*Thérapie 2017, 72, 145*). En outre, l'Instanyl®, spray nasal de fentanyl, présentait le plus fort taux de mésusage (94%) en 2011 et 2012 (*Value Health 2014, A649*). Même si le soulagement de la douleur doit rester la priorité, les effets indésirables liés à ce mésusage peuvent entraîner des répercussions négatives, avec des hospitalisations évitables, et une altération du confort des patients. Une étude à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires a mesuré l'évolution de ce mésusage, en se focalisant sur les patients atteints de cancer, décédés entre 2011 et 2014 (*Fundam Clin*



Pharmacol 2018, 32, S39). Un tiers des 2236 patients analysés présentait au moins un critère de mésusage, majoritairement absence de laxatifs, puis insuffisance de traitement de fond pour le fentanyl transmuqueux, suivis par le chevauchement de prescription par des prescripteurs différents. Cependant, ce taux de mésusage a diminué de 34% en 2011 à 28% en 2014, principalement par l'amélioration de la prévention de la constipation par la prescription plus systématique de laxatifs.

Ces résultats ont permis d'identifier une amélioration de la prise en charge de la douleur cancéreuse en fin de vie, avec une adhésion aux recommandations dans la pratique quotidienne (85% des prescripteurs sont des médecins généralistes). Pour le fentanyl transmuqueux, dont l'utilisation progresse en France, il reste encore trop souvent mal utilisé, et expose les patients à un risque de complications évitables.

La naloxone : un médicament d'urgence du surdosage d'opioïde mais pas que...

Docteur Camille Ponté et Professeur Anne Roussin - Toulouse

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa. Administrée conjointement à des opioïdes, elle inhibe leurs effets pharmacologiques. Les indications de la naloxone ou d'autres antagonistes opioïdes se sont récemment diversifiées.

L'indication de la naloxone la plus connue est le traitement d'urgence de la dépression respiratoire liée au surdosage d'opioïde. Une forme injectable (Narcan®) est utilisée par les services d'urgence et un spray nasal (Nalscue®) est dispensé en centre de soins en addictologie, à l'attention des usagers de substances psychoactives et de leur entourage. La plupart des opioïdes ayant une durée d'action plus longue que la naloxone, son effet peut disparaître avant que l'opioïde n'ait été éliminé de l'organisme, et des doses supplémentaires peuvent être nécessaires. Ainsi, l'administration de naloxone intranasale ne dispense pas de contacter les services d'urgence (15) pour qu'elle soit poursuivie par des soins médicaux (*Thérapie 2018,73, 511*). L'association de la naloxone à la buprénorphine (Suboxone®, comprimé sublingual) est indiquée dans la substitution opioïde et vise à limiter le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse. La naloxone

n'est que très peu absorbée par voie sublinguale, mais en cas d'administration intraveineuse, elle entrera en compétition avec la buprénorphine avec l'apparition de symptômes de sevrage opioïde. Enfin, la naloxone est indiquée dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes en entrant

en compétition avec les agonistes opioïdes sur les récepteurs opioïdes du tube digestif (sous forme pégylée, Moventig®) ou en association avec l'oxycodone (Oxsynia®), pour une administration orale. Prise par voie orale ou sous forme pégylée, la naloxone n'atteint pas le système nerveux central, ses effets sont uniquement périphériques. Comme la naloxone, la naltrexone (Revia®) et le nalméfène (Selincro®) sont des antagonistes des récepteurs opioïdes indiqués, quant à eux, dans le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation chez les sujets dépendants à l'alcool. Ils visent à moduler le système opioïde endogène, au niveau central, impliqué dans les processus de dépendance aux substances psychoactives (*BIP31.fr 2015,22,7*).



firststephealthsolutions.com

La prudence des prescripteurs et pharmaciens est de mise pour éviter les interactions entre agonistes et antagonistes opioïdes, dispensés dans de multiples indications.

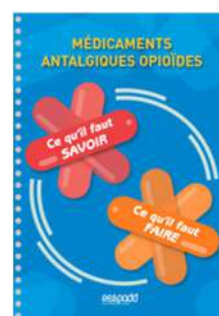
Mésusage et addiction aux antalgiques opioïdes en France : focus sur les profils des usagers et sur les modes d'obtention

Professeuse Anne Roussin - Toulouse

Le rapport de l'ANSM de février 2019 concernant la synthèse des données obtenues jusqu'en 2016 sur la consommation et l'usage problématique des antalgiques opioïdes fait état d'une tendance à l'augmentation des complications graves (hospitalisations et décès) liées à l'accroissement de leur consommation.

Le suivi des données d'addictovigilance effectué pour chacun des opioïdes faibles et forts permet de déterminer l'évolution de la part des usages problématiques, dans le cadre d'un traitement de la douleur ou pour un usage d'emblée détourné pour la recherche de leurs effets psychoactifs, ainsi que des modes d'obtention de ces médicaments. L'usage détourné des antalgiques opioïdes est en majorité observé après une première exposition pour le traitement de la douleur. Les fausses ordonnances présentées en pharmacie concernent essentiellement les opioïdes faibles, et notamment le tramadol. Si tous les antalgiques opioïdes sont concernés par la pratique du « *doctor shopping* » avec des prescriptions qui se chevauchent et proviennent de médecins différents et du nomadisme pharmaceutique, les demandes de remboursement par l'assurance maladie dans le cadre de ces pratiques concernent essentiellement les opioïdes forts.

Les données évoluent dans le temps et les prescripteurs comme les pharmaciens sont en première ligne de la prévention de l'extension des problèmes. Le rapport de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/afssaps/S-informer/Actualite/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>) ainsi que d'autres documents de synthèse des données nationales (tel le livret sur les « médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut faire et ce qu'il faut savoir » du réseau de Prévention des Addictions (Respadd), <https://www.respadd.org/medicaments-antalgiques-opioides/>) précisent les règles de bon usage des antalgiques opioïdes tant pour les prescripteurs que pour les pharmaciens qui dispensent ces médicaments.



Livret opioïde

Le saviez-vous?

Le saviez-vous : antibiotiques et motricité digestive ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

La musculature lisse digestive est sous un double contrôle exercé, d'une part, par le système nerveux autonome (avec un rôle majeur pour le système parasympathique cholinergique à l'action globalement stimulante) et d'autre part, de neuromédiateurs dont la dopamine inhibitrice (par l'intermédiaire des récepteurs DA2), la sérotonine activatrice (d'où son premier nom lors de sa découverte « entéramine » ; par l'intermédiaire des récepteurs 5HT4) ou encore les morphines endogènes à l'action inhibitrice (par l'intermédiaire des récepteurs mu). Ainsi, les antagonistes dopaminergiques (métoclopramide Primpéran®) ou encore les agonistes 5HT4 (Prucalopride Resolor®) s'utilisent comme « prokinétiques », les anticholinestérasiques (« stigmine ») de l'Alzheimer ou la myasthénie peuvent entraîner des diarrhées, les atropiniques ont des propriétés latérales constipantes bien connues, les antagonistes opiacés à action périphérique (dérivés de la naloxone) sont indiqués dans la constipation des morphiniques et dérivés...

En physiologie, on a également décrit de nombreuses hormones modifiant la motricité digestive comme le NPY, la SP, le VIP, la CCK, la bombésine, la somatostatine... Parmi celles-ci, la motiline est un peptide de 22 acides aminés sécrété par les cellules entéroendocrines M et certaines cellules entérochromaffines de la partie supérieure de l'intestin : c'est un puissant agent contractant le tractus gastro-intestinal haut. Il existe des récepteurs à la motiline dans le muscle lisse

et les neurones entériques.

En pharmacologie, les effets de la motiline sont reproduits par les macrolides (au segment clé « mycine ») et en premier lieu par l'érythromycine. L'action motiline-like des autres macrolides est plus faible. L'effet de l'érythromycine s'observe surtout aux fortes doses au niveau de la motricité gastro-intestinale (notamment estomac et intestin), de la pression au niveau du sphincter bas de l'œsophage (qu'elle augmente). Par contre, l'érythromycine n'a pas d'action au niveau du colon.

En clinique, l'érythromycine peut donc être utilisée comme un médicament prokinétique, par exemple en cas de gastroparésie diabétique ou de bézoard. Il existe malheureusement une tolérance à l'effet de l'érythromycine au bout d'environ 28 jours en raison probablement d'une down régulation de ses récepteurs et de l'effet antibiotique (indésirable dans cette circonstance).

Cette belle translation des propriétés physiologiques à la pharmacologie et à la pratique ne doit cependant pas faire oublier le risque majeur avec les macrolides en général, l'érythromycine en particulier puisque ces médicaments sont de puissants inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4, ce qui reste source d'interactions médicamenteuses majeures et souvent graves.

Pharmacologie Sociale

Surprescription des gabapentinoïdes ! (la suite)

Docteur François Montastruc - Toulouse

Professeur Christel Renoux (McGill University, Canada) - Montréal

En décembre dernier, BIP Occitanie soulignait le mésusage et le risque d'abus des médicaments gabapentinoïdes, gabapentine *Neurontin*[®] et prégabaline *Lyrica*[®] (BIP Occitanie 2018,25, 80). Au Royaume-Uni, ces médicaments vont être reclassés en avril 2019 en substances à fort potentiel d'abus (BMJ 2019,364,1107). Pourtant, leur utilisation ne cesse de progresser en Amérique du Nord, comme en Europe. Dans une étude menée avec l'équipe de pharmaco-épidémiologie de McGill, nous avons estimé à partir de la base de données du Clinical Practice Research Datalink (CPRD) le taux de patients ayant reçu une première prescription de gabapentinoïdes en médecine générale au Royaume-Uni entre 1993 et 2017 (JAMA 2018, 320, 2149-2151).

Comme aux Etats-Unis, la prescription des gabapentinoïdes a drastiquement augmenté au cours des 10 dernières années au Royaume-Uni. Ainsi, entre 2007 et 2017, le taux de patients nouvellement traités avec un médicament gabapentinoïde a triplé (pour la gabapentine de 230 à 679 pour

100 000 personne-années et pour la prégabaline de 128 à 379 pour 100 000 personne-années). Par ailleurs, la coprescription d'autres médicaments à fort potentiel d'abus (opioïdes ou benzodiazépines) le même jour que l'initiation du médicament gabapentinoïde concernait 1 patient sur 5. Enfin, ces prescriptions de gabapentinoïdes s'effectuaient en dehors du cadre de l'AMM pour 1 patient sur 3, pour des douleurs non-neuropathiques le plus souvent. En France, si la prescription de gabapentine *Neurontin*[®] est limitée, celle de prégabaline *Lyrica*[®] est en revanche en augmentation.

En considérant les risques associés à ces médicaments et le manque de données démontrant leur efficacité dans la prise en charge des douleurs non-neuropathiques, nous devons rester vigilants dans les indications et limiter le nombre et la durée de nos prescriptions. La banalisation de l'usage de la gabapentine *Neurontin*[®] et de la prégabaline *Lyrica*[®] est à surveiller, en particulier chez nos patients utilisant aussi des opioïdes ou des benzodiazépines.

Retour sur l'histoire du rimonabant

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Le rimonabant est un anorexigène fonctionnant par inhibition du système endocannabinoïde (c'est un antagoniste / agoniste inverse des récepteurs cannabinoïdes de type 1, CB1). Autorisé en Europe en juin 2006 dans l'indication surpoids et l'obésité, il a été commercialisé sous le nom *Acomplia*[®] en mars 2007 en France par Sanofi-Aventis (avec un taux de remboursement à 35%) et s'est accompagné d'une grande campagne de publicité.

Lors des essais cliniques pré-AMM, des effets indésirables à type d'anxiété et de dépression étaient suspectés et avaient conduit la *Food and Drug Administration* américaine à refuser son autorisation. En juillet 2007, une analyse par l'EMA des notifications de pharmacovigilance incluant des cas de dépression et de suicide avait conduit à en l'ajout d'une contre-indication en cas d'antécédent de dépression et d'une recommandation de surveillance accrue des patients. Parallèlement, l'efficacité en termes de perte de poids en situation réelle était jugée inférieure à celle attendue sur la base des essais cliniques. En novembre 2007, des méta-analyses d'essais cliniques démontraient, chez des patients sans antécédent, un sur-risque de dépression (OR=2,5; p=0,01; Number Needed to Harm=49) et de suicide (OR=1,9 [IC95% : 1,1-3,1]) (Lancet 2007, 370, 1706). Un an plus tard, l'EMA ordonnait la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'*Acomplia*[®] et la firme annonçait l'arrêt de sa commercialisation dans tous les pays européens.

De cette histoire, nous pouvons retenir plusieurs points :

1) un risque important d'effets anxio-dépressifs associés à l'inhibition des récepteurs CB1 non mis en évidence en pré-

AMM mais pourtant pharmacologiquement prévisible étant donné les effets euphorisants bien connus d'une stimulation des récepteurs cannabinoïdes ;

2) le rôle crucial des déclarations de pharmacovigilance et des études post-AMM confirmant le risque ;

3) la divergence suspicieuse des avis des agences européenne et américaine et l'inertie des processus réglementaires.

Etant donné la prévalence de l'obésité, son traitement pharmacologique représente un marché très important pour les firmes pharmaceutiques. Mais les mesures hygiéno-diététiques bien conduites sont des alternatives certes plus contraignantes mais efficaces et sans risque. En règle générale, les médicaments développés contre l'obésité (fenfluramine, benfluorex, sibutramine, phentermine + topiramate, lorcaserine, bupropion + naltrexone, liraglutide 3 mg ou orlistat) présentent tous des risques qui dépassent leur intérêt thérapeutique, d'autant plus qu'ils attirent souvent des patients en simple surpoids pour un amaigrissement « de confort ».



Brèves des Agences du Médicament (ANSM,EMA)

A retrouver sur www.bip31.fr

⇒ Anticoagulants AVK

La fluindione Previscan® est à présent réservée au renouvellement du traitement des patients équilibrés par fluindione. L'initiation de traitement par fluindione n'est plus autorisée à partir du 1er décembre 2018. Par ailleurs, l'utilisation des antivitamines K est désormais contre-indiquée au cours de la grossesse, sauf chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique élevé et pour lesquelles les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques. En cas de poursuite d'un traitement par antivitamine K pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus

⇒ Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne)

L'EMA et l'ANSM renforcent les informations sur la tératogénéicité et les troubles psychiatriques associés aux rétinoïdes administrés par voie orale et topique.

Tératogénéicité : Les rétinoïdes oraux sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Les rétinoïdes oraux tels que l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne doivent être utilisés conformément aux conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) chez toutes les femmes en âge de procréer. Discutez avec vos patientes des risques rétinoïdes oraux en utilisant les documents éducationnels actualisés et simplifiés, avant de prescrire une spécialité à base d'acitrétine, d'alitrétinoïne et d'isotrétinoïne. Par mesure de précaution, les rétinoïdes topiques sont aussi contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez celles qui planifient une grossesse.

Troubles psychiatriques : Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont rarement été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux. Informez les patients traités par rétinoïdes oraux qu'ils peuvent présenter des changements de l'humeur et/ou du comportement. Par conséquent, ils doivent, ainsi que leur famille, y être attentifs et consulter leur médecin si ces symptômes surviennent. Surveillez tous les patients traités par rétinoïdes oraux afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression, et si nécessaire instaurez un traitement approprié. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de dépression.

⇒ Tropicamide Mydriaticum®:

Restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019, à la suite de la mise en évidence de cas de détournement, notamment par injection chez des usagers d'opioïdes. A compter du 1er janvier 2019, la prescription du Mydriaticum® 0,5 %, collyre en flacon de 10 mL sera réservée aux spécialistes en ophtalmologie pour un usage professionnel. La spécialité Mydriaticum® 0,5 %, collyre en flacon de 10

mL ne devra plus être dispensée aux patients. Les boîtes de Mydriaticum® 0,5%, collyre en flacon de 10 mL mises sur le marché à compter du 1er janvier 2019 mentionneront cette restriction. Au 1er janvier 2019, les boîtes déjà en stock dans les pharmacies et présentant l'ancien étiquetage ne pourront plus être dispensées aux patients mais uniquement aux spécialistes en ophtalmologie.

⇒ Finastéride Propecia®, Chibro-Proscar® et génériques:

Risques de troubles de la fonction sexuelle et de troubles psychiatriques.

⇒ Carbimazole ou du thiamazole (synonyme : methimazole) : pancréatites aiguës et recommandation concernant la contraception.

Des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés après carbimazole/thiamazole. En cas de pancréatite aiguë, le carbimazole/thiamazole doit être immédiatement interrompu. Etant donné qu'une nouvelle exposition peut entraîner une récurrence de la pancréatite aiguë, avec un délai d'apparition écourté, ces médicaments ne doivent pas être administrés à des patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë suite à la prise de carbimazole/thiamazole.

Recommandations concernant la contraception : L'hyperthyroïdie chez la femme enceinte doit être traitée de façon adéquate afin d'éviter la survenue de graves complications maternelles et fœtales. De nouvelles données issues d'études épidémiologiques et de cas rapportés confirment que le carbimazole/thiamazole est susceptible de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre et à des doses élevées. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par carbimazole/ thiamazole. Le carbimazole/thiamazole ne doit être administré pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse au cas par cas du rapport bénéfice/risque et uniquement à la plus petite dose efficace possible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes. Si le carbimazole/thiamazole est administré au cours de la grossesse une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né doit être mise en place

⇒ Acétate de chlormadinone Luteran® et génériques, acétate de noméggestrol Lutényl® et génériques et risque de méningiome

Les données de pharmacovigilance actuelles mettent en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de noméggestrol à des doses thérapeutiques. Cependant, ces cas déclarés ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite

dans les prochains mois. Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance est en cours sur ce sujet afin de mieux caractériser ce risque.

⇒ **Fenspiride Pneumorel® et suspension des AMM**

Afin d'assurer la sécurité des patients, l'ANSM a décidé de suspendre les autorisations de mise sur le marché des médicaments à base de fenspiride. Cette décision fait suite aux résultats de nouvelles études non cliniques suggérant que ce médicament est susceptible de prolonger l'intervalle QT.

⇒ **Vonicog alfa, facteur von Willebrand humain recombinant Veyvondi® :**

Mises en garde sur la lecture du dosage du produit et sur le calcul du nombre de flacons nécessaires.

⇒ **Hydroxyéthylamidon (HEA) :**

Malgré les restrictions mises en place en 2013, les résultats de deux études d'utilisation menées avec des solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) ont suggéré que les restrictions relatives à l'utilisation des HEA ne sont pas pleinement respectées. Ces résultats ont remis en question la connaissance du bon usage de ces produits. Par conséquent, en Juin 2018, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a demandé la mise en place de nouvelles mesures visant à réduire les risques liés à l'utilisation des HEA.

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 BIP Occitanie 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 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, 31 000 Toulouse.

Rédacteur en chef : Jean-Louis Montastruc
Composition et mise en page : Nathalie Troislouche
Courriel : nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr

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

Le Centre de Pharmacovigilance est une unité clinique de :

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

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

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

ASMR III & IV (amélioration "modérée" & amélioration "mineure" du service médical rendu)

- **Tisagenlecleucel Kymriah**®, 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules et dispersion pour perfusion, indiqué dans :

ASMR III : « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. »

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-la

ASMR IV : « Traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique »

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lgcb

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

- **Velmanase alfa Lamzede**® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, indiqué dans :
« Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2894917/fr/lamzede-velmanase-alpha-enzyme

- **Darvadstrocel Alofisel**® 5 millions de cellules/mL, suspension injectable, indiqué dans :

« Traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn lumineuse non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. ALOFISEL doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules. »

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2904636/fr/alofisel

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

- **Naloxone Prenoxad**® 0,91 mg/ml, solut ion injectable en seringue préremplie, indiqué dans :
« Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une

dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

L'utilisation de PRENOXAD ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.»

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891870/fr/prenoxad

- **Buprénorphine/naloxone Zubsolv**®, ZUBSOLV 0,7/0,18 mg, ZUBSOLV 1,4/0,36 mg, ZUBSOLV 2,9/0,71 mg, ZUBSOLV 5,7/1,4 mg, ZUBSOLV 8,6/2,1 mg, ZUBSOLV 11,4/2,9 mg, comprimé sublingual, indiqué dans :
« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mauvais usage par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour une addiction. »

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892927/fr/zubsolv

- **Patiromer Veltassa**® 8,4 g, et 16,8 g, poudre pour suspension orale, indiqué dans :
« traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2906685/fr/veltassa
- **Abémaciclib Verzenio**® 50 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés, indiqué dans :
« Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.
Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH). »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892921/fr/verzenio
- **Tofacitinib Xeljanz**® 5 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :
« en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD1) antérieur.»
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3