



BIP

Occitanie



Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2021 29(1): 1 - 27

Avril 2021

SOMMAIRE

⇒ Editorial

- * A propos de la stratégie de repositionnement des vieux médicaments

⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

● Médicaments et COVID-19

- * Point sur la Surveillance de PharmacoVigilance des vaccins Covid-19
- * Vitamine D et Covid-19 : le point final
- * Vaccination contre la COVID-19 et sérologie
- * Médicaments utilisés dans la Covid-19 : le point de Bip Occitanie à ce jour
- * Thromboses veineuses et vaccin Covid-19
- * Bithérapies d'AC monoclonaux dans la prise en charge de la COVID-19

● Pharmacologie Clinique

- * Prescription de psychotropes en EHPAD en Occitanie-Est
- * Dans les essais cliniques, le gold standard c'est la comparaison au traitement de référence !... Mais QUID de l'analyse lorsque la référence devient si rapidement has been ?
- * Curcuma et risque d'hépatite
- * Recueil et publication des événements indésirables dans les essais cliniques sur le cancer : une revue systématique montre que l'on peut encore mieux faire !

● Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

- * Erratum
- * Bilan de l'année 2020 en Pharmacovigilance (PV)
- * Inhibition potentielle des UGT glucuronyltransférases par les AINS : un risque d'interaction à évaluer !
- * Hyponatrémies, hypoglycémies : deux effets indésirables à connaître avec le tramadol !
- * Spironolactone et hyperprolactinémie
- * Guselkumab Tremfya® et aggravation d'eczéma : une réaction paradoxale
- * Effets indésirables des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : résultats d'une étude française de pharmacovigilance
- * L'ostéochimionécrose des mâchoires en France
- * Surdosage médicamenteux : attention aux interactions avec les antifongiques azolés
- * Médicaments et Vitiligo : une étude de pharmacovigilance
- * Suivi des patients ayant fait une toxidermie sévère : manque d'information sur les allergies médicamenteuses

● Addictovigilance

- * Usagers de substances psychoactives et vulnérabilité à la COVID-19
- * Lopéramide : vigilance sur les effets indésirables cardiaques en contexte d'abus
- * Étude des freins et leviers à la déclaration par notification spontanée des cas de mésusage ou de dépendance aux opioïdes analgésiques prescrits en médecine générale, région Occitanie.
- * De l'importance de respecter les durées de prescription des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone) à visée hypnotique

● Médicaments & Reproduction

- * Alcool et Grossesse : ce que savent les femmes...
- * L'évaluation des médicaments pendant l'allaitement : une affaire pas si simple !
- * Covid 19 – Peut-on vacciner les femmes enceintes ?

● " Un peu de méthodologie pour mieux lire et comprendre les articles "

- * Relative ou absolue ? Cela fait toute la différence
- * Pour la pertinence des résultats, changer l'hypothèse nulle.
- * L'épistémologie des essais cliniques revisitée : Comment tricher discrètement par un trompeur mélange des genres
- * Réflexion sur les deux sortes de mesures de contrôle contre les biais dans un essai clinique contrôlé

⇒ Les Brèves des agences

⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

Les XXIIème Rencontres de Pharmacologie Sociale du 2 décembre 2020 à 19h avec la conférence du Pr. Naudet « Niveaux de preuves ou preuves de caniveaux: sur quoi reposent nos pratiques? » est reportée en 2021 en raison de la crise sanitaire actuelle.

Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux

Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant contacté un effet indésirable doit faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

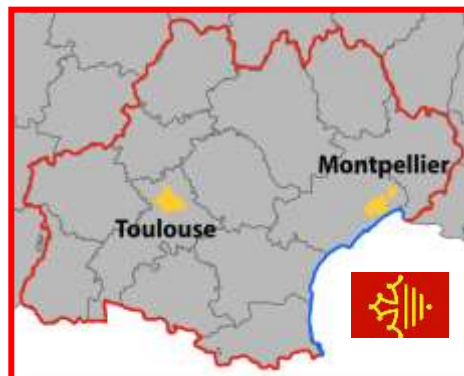


Service de Pharmacologie Médicale
Faculté de Médecine, CHU de Toulouse
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse, France

- **Centre Régional 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
- **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 MEDicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**
Site : www.efemeris.fr / E-mail : medrepro@chu-toulouse.fr
- **Site Internet : www.bip31.fr**

● Portail de déclaration des évènements sanitaires indésirables du Ministère de la Santé : www.signalement.social-sante.gouv.fr

Toulouse



Montpellier



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 Pharmacoépidémiologie 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

A propos de la stratégie de repositionnement des vieux médicaments

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Depuis le début de la crise de la Covid-19, on parle beaucoup de repositionnement des médicaments anciens, c'est-à-dire de rechercher des médicaments précédemment ou déjà commercialisés pouvant aussi être actifs contre le Sars-Cov2 et ses manifestations cliniques. Le repositionnement concerne aussi la recherche d'une nouvelle indication pour des produits anciens, non commercialisés ou non approuvés dans leur indication princeps.

Les exemples sont nombreux : *thalidomide* qui passe de la lèpre à l'érythème noueux; *sildénafil* qui devient médicament de l'érection alors que son développement comme antiangoreux avait échoué; *aspirine*, antalgique puis antiagrégant plaquettaire ; *allopurinol*, d'abord anticancéreux puis utilisé comme inhibiteur de la synthèse de l'acide urique dans la goutte ; *amantadine*, antiviral puis antiparkinsonien ; *clonidine*, décongestionnant nasal puis antihypertenseur et médicament de la dépendance aux opiacés... sans oublier, bien sûr, les *beta-bloquants*, les *antagonistes calciques* et plusieurs *médicaments des cancers ou hémopathies*...

Ce repositionnement permet de réduire les coûts de développement puisque les essais de phase I sont déjà réalisés et de grandes caractéristiques pharmacologiques déjà définies. Il assure également un gain de temps non négligeable dans le développement.

Cette stratégie est opportune pour les firmes quand on connaît les immenses difficultés, à ce jour, de développer de vrais nouveaux médicaments innovants. Cependant, elle ne doit pas faire oublier les grands principes de la Pharmacologie Clinique. Pour avoir été mis de côté, ces principes ont largement entachés le développement de cette stratégie dans le cadre de la Covid-19. Il s'agit de deux principes pharmacologiques importants :

1. **Pharmacocinétique** : il faut vérifier la réalité du métabolisme du médicament repositionné dans la nouvelle pathologie. Pour la Covid-19, les données pharmacocinétiques de l'ivermectine suggèrent que les concentrations plasmatiques nécessaires pour un éventuel effet sur le virus ne peuvent être atteintes *in vivo* chez l'homme. Il en est de même pour l'hydroxychloroquine. Avant de commencer un essai clinique, il faut donc prendre en compte toutes les données de pharmacologie pré clinique : non seulement l'action sur les modèles cellulaires ou animaux (pharmacodynamie) mais aussi la réalité de l'absorption, diffusion, métabolisation et excrétion du médicament dans le nouveau contexte pathologique. Cette dernière vérification pharmacocinétique reste trop souvent oubliée, rendant les essais cliniques développés sans ces données fondamentales, non éthiques et potentiellement dangereux.
2. **PharmacoVigilance** : il convient de s'assurer de la sécurité du médicament dans sa nouvelle indication. Combien de fois avons nous entendu : « ce médicament est « sûr », je l'utilise depuis 30 ans dans une maladie sans aucun problème » C'est méconnaître la grande règle de PharmacoVigilance qui indique que les effets indésirables dépendent aussi du terrain. Dans le cas de la Covid-19, maladie souvent associée à une atteinte du tissu cardiaque, la survenue de troubles du rythme cardiaque, parfois mortels, l'a rappelé douloureusement. Une évaluation stricte de PharmacoVigilance est nécessaire pour toute nouvelle indication, même pour un très vieux médicament !

Les crises sanitaires, les pandémies comme les maladies graves justifient une exigence méthodologique encore plus importante qu'en temps habituels !



CRPV Toulouse

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

Monsieur H. 35 ans, psychotique, grand fumeur (3 paquets par jour !) est hospitalisé en urgence pour une crise convulsive généralisée survenue deux semaines après un sevrage tabagique complet. Vous apprenez qu'il est traité par clozapine. Sa mère vous assure qu'il prend très régulièrement et très scrupuleusement sous sa surveillance étroite tous les jours son traitement.

Quel est votre diagnostic ? Que faites-vous ? Justifier.

REPONSE de BIP OCCITANIE : Je pratique les 3 temps de « la prescription pharmacologique juste ».

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

Clozapine : antipsychotique « atypique » (il est le seul vraiment « atypique ») car n'ayant qu'une faible activité d'antagoniste compétitif des récepteurs dopaminergiques D2, ce qui explique qu'il induise peu de symptomatologie extrapyramidale (parkinsonisme, dyskinésies tardives...). Il agit aussi comme un antagoniste dopaminergique sur autres les récepteurs dopaminergiques (D1, D3, D4 et D5) en étant également alpha1-adrénolytique, atropinique, antihistaminique H1 et anti sérotoninergique au niveau du SNC. Son principal effet indésirable correspond au risque d'agranulocytose (surveiller la FNS). Il peut au niveau central déterminer de façon fréquente, des crises comitiales comme ici.

Tabac : les fortes « doses » de tabac ingérées par ce patient conduisent à considérer, dans notre analyse pharmacodynamique, le tabac comme un médicament. Les composants du tabac (mais pas la nicotine) sont de puissants inducteurs enzymatiques de la majorité des isoenzymes du cytochrome P450, et notamment du CYP3A4, responsable de la métabolisation de 1 médicament sur 2. Cette induction enzymatique explique d'ailleurs l'élévation des gamma GT observées chez ce type de patient.

2-Réflexe latrogène, ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

Cette induction enzymatique (notamment ici du CYP1A2 qui métabolise préférentiellement la clozapine) a abaissé les concentrations plasmatiques de la clozapine consommée par

le fumeur, tout au long de l'exposition tabagique, conduisant souvent à la nécessité de majorer les doses de l'antipsychotique. A l'inverse, à l'arrêt de l'intoxication tabagique, les concentrations plasmatiques de clozapine se sont majorées chez Monsieur H., conduisant à la crise comitiale.

Cette interaction de surdose médicamenteuse à l'arrêt de médicaments est aussi documentée pour des médicaments à marge thérapeutique étroite comme la chlorpromazine ou l'halopéridol pour les antipsychotiques, la warfarine, certains anticancéreux...(liste non exhaustive).

Chez Monsieur H., l'utilisation de posologies plus faibles de clozapine a permis un équilibre satisfaisant de son état psychotique, sans reprise bien sur de l'intoxication tabagique (D'après Rev Presc 2020, 40, 830).

3-Réflexe de Pharmacovigilance

Avec l'absolue nécessité (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients) de *déclarer à votre CRPV* (et non pas évidemment à la firme fabricante qui ne peut être juge et partie) les effets indésirables médicamenteux.

En Midi-Pyrénées, je déclare en utilisant:

- La boîte mail du CRPV : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
- Le portail de déclaration des événements sanitaires indésirables du Ministère de la Santé : www.signalement.social-sante.gouv.fr
- Le téléphone : Tel 05 61 25 51 12
- Le courrier postal ou tout autre moyen de votre choix...

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Monsieur M. 40 ans est suivi pour une maladie bipolaire depuis 10 ans. Il est bien équilibré sous lithium, oxazépam et rispéridone. Il a consulté un cardiologue pour une HTA de découverte récente : il a été placé sous perindopril. Dix jours plus tard, vous êtes appelé par son épouse affolée car son mari est confus, dysarthrique et « il tremble fort ».

Quel est votre diagnostic ? Que faites-vous ? Justifier.

Réponse dans le prochain Bip Occitanie

Médicament et Covid – 19

Point sur la Surveillance de PharmacoVigilance des vaccins Covid-19 Centres Régionaux de PharmacoVigilance - Toulouse et Montpellier



La campagne vaccinale contre la Covid-19 a débuté depuis 3 mois en France. Dès le lancement le 27 décembre 2020, **un suivi de pharmacovigilance renforcé** a été mis en place, effectué par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Compte-tenu de l'actualité récente autour du vaccin ASTRAZENECA et de l'évolution permanente des données, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Toulouse et de Montpellier souhaitent faire un **point de situation synthétique bimensuel sur la surveillance des effets indésirables rapportés en France avec les vaccins contre le SARS-CoV-2**. Cette synthèse correspond aux données disponibles au 18 mars 2021.

Plus de **8 163 000 injections** ont été réalisées en France:

- Plus de 6 282 000 injections avec le vaccin tozinaméran COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
- Plus de 441 000 injections avec le vaccin MODERNA
- Plus de 1 430 000 injections avec le vaccin ASTRAZENECA (désormais appelé VAXZEVRIA®)

Depuis le début de la vaccination, tous vaccins confondus, **17 104 cas d'effets indésirables** ont été analysés.

Concernant le vaccin COMIRNATY, les principaux points « éfmarquants » sont :

- La **survenue d'hypertension artérielle symptomatique** (chez des patients aux antécédents d'hypertension ou non) constitue un signal au niveau national et transmis au niveau européen. Deux grands contextes de survenue ont été identifiés : soit en post-vaccinal immédiat faisant évoquer un mécanisme lié à une mise en jeu du système orthosympathique, soit de façon retardée faisant évoquer un rôle potentiel du vaccin dont les mécanismes exacts sont en cours d'exploration (puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines, la protéine spike et l'enzyme de conversion de l'angiotensine II). Il est à noter que la balance entre les bénéfices et les risques de la vaccination chez les patients hypertendus reste largement favorable.

- La **survenue de troubles du rythme cardiaque** (tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie). La plupart semble être en rapport avec l'acte vaccinal. Cependant, certains cas survenus à distance de la vaccination et notamment des cas graves

dans une population très âgée semblent évocateurs du rôle du vaccin. Ce signal confirmé au niveau national est suivi au niveau européen.

- La survenue de cas de **zona, de thrombopénies immunologiques, de déséquilibres de diabète, de troubles vestibulaires et auditifs, de paralysies faciales, de paresthésies** constituent des potentiels signaux faisant l'objet d'une surveillance spécifique. Les mécanismes sont en cours d'investigation.

- **Peu de cas d'anaphylaxie de grade III ou choc** (n=14 cas) ont été rapportés.

- Une **réactogénicité systémique plus importante après la deuxième dose** (syndrome pseudo-grippaux) a été rapportée.

Concernant le vaccin MODERNA, à ce jour, aucun signal confirmé avec ce vaccin. Comme pour le vaccin COMIRNATY, la réactogénicité de la deuxième dose semble supérieure à la première. Les signaux identifiés avec le vaccin COMIRNATY font l'objet d'une surveillance particulière pour le vaccin MODERNA.

Concernant le vaccin ASTRAZENECA, les principaux points marquants sont :

- La majorité des effets indésirables déclarés sont des **syndromes pseudo-grippaux**. Ces cas surviennent surtout chez des sujets jeunes et notamment des femmes (ce qui correspond à la population cible recevant ce vaccin).

- La survenue de cas **d'hypertension artérielle** en dehors d'un contexte de réactogénicité, ainsi que la **SD+**

- Font l'objet d'une surveillance particulière.

- La survenue **d'évènements thromboemboliques** fait l'objet d'un signal européen ayant conduit plusieurs Etats dont la France à la suspension temporaire de la vaccination. Le 18 mars 2021, le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament confirme **qu'il n'y a pas d'augmentation du risque global d'évènements thromboemboliques chez les personnes vaccinées par le vaccin ASTRAZENECA** et que la balance entre les bénéfices et les risques est favorable. Toutefois, la survenue en France de **9 cas (dont 2 décès) de thromboses des grosses veines atypiques par leur localisation** (cérébrale en majorité) pouvant être associés à une thrombopénie ou à des troubles

de la coagulation survenus dans un délai médian de 8 jours après la vaccination constitue un signal au niveau national mais aussi européen. Ce signal va faire l'objet d'une expertise sur le mécanisme d'action.

La surveillance des signes et symptômes pouvant faire évoquer la survenue d'un accident thromboembolique et/ou d'une thrombopénie reste primordiale dans ce contexte.

Pour rappel, depuis le 19 mars 2021, la HAS recommande de **n'utiliser le vaccin ASTRAZENECA que pour les personnes âgées de 55 ans et plus.**

Pour plus de détails concernant le suivi de pharmacovigilance renforcé des vaccins contre le SARS-CoV-2, vous trouverez les rapports hebdomadaires en suivant ce lien : <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-12-03-2021-au-18-03-2021>

Nous souhaitons vous rappeler que ces données correspondant aux notifications spontanées d'effets indésirables et ne peuvent en aucun cas conduire à une analyse comparative des vaccins entre eux.

Vitamine D et Covid-19 : le point final

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Dans la précédente livrée de Bip Occitanie, nous évoquions le sujet de vitamine D et Covid-19 en rappelant qu'association ne valait ni pour causalité ni pour efficacité [https://www.bip31.fr/bip/BIP%20Occitanie%202020%2027\(4\)%2070%20-%2098.pdf](https://www.bip31.fr/bip/BIP%20Occitanie%202020%2027(4)%2070%20-%2098.pdf). En d'autres termes, contrairement à la logique intuitive, l'observation d'une baisse des concentrations de Vitamine D lors de la Covid-19 ne présageait absolument pas d'un quelconque intérêt de cette Vitamine dans la maladie. Nous regrettons aussi l'absence d'essai clinique de qualité.

Voici un essai récemment publié dans le JAMA du 17 février 2021 étudiant l'effet d'une seule dose élevée de vitamine D3 sur la durée du séjour à l'hôpital chez les patients hospitalisés atteints d'une Covid modérée à grave. Dans cet essai clinique randomisé concernant 240 patients hospitalisés, une dose unique de 200 000 UI de vitamine D3 n'a pas réduit, par rapport au placebo, de manière significative la durée du séjour à l'hôpital (médiane de 7,0

contre 7,0 jours ; rapport de risque non ajusté pour la sortie de l'hôpital, 1,07).

L'étude ne soutient donc pas l'utilisation d'une forte dose de vitamine D3 chez les patients COVID-19 hospitalisés modérés à sévères.



Vaccination contre la COVID-19 et sérologie

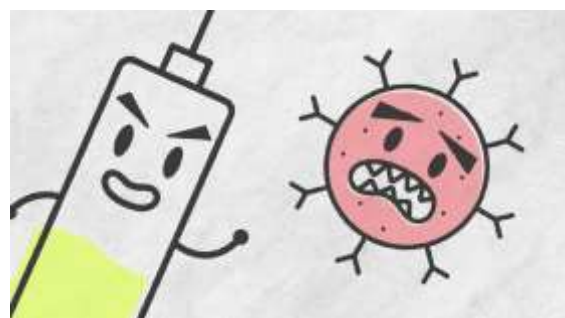
Docteur Véronique Pinzani, Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Cas clinique : Mme B, infirmière libérale réalise ses 2 injections vaccinales Comirnaty®, vaccin Pfizer anti SARS-CoV-2 les 25 janvier 2021 et 15 février 2021. Elle ne présente aucun trouble de l'immunité et est traitée par ramipril au long cours pour HTA. Du fait de sa profession, elle réalise le 2 mars 2021 une sérologie SARS-CoV-2 qui revient négative ? Que s'est-il passé ? Qu'en pensez-vous ?

Analyse : Il ne s'agit en aucun cas d'une inefficacité vaccinale. La vaccination avec Comirnaty® (tout comme avec les vaccins Moderna® ou Astra-Zeneca) induit la formation d'anticorps dirigés contre la protéine *spike* de la couronne du virus. Ces anticorps sont dénommés anticorps « anti-S ». L'infection par la Covid-19 entraîne également la production d'anticorps anti-S mais aussi d'autres anticorps appelés « anti-N ». Or, les sérologies SARS-CoV-2 standard réalisées dans les laboratoires de biologie ne dosent généralement que les anticorps anti-N.

Il n'est actuellement pas recommandé d'évaluer l'immunité contre le SARS-CoV-2 après vaccination et les tests de sérologies standard « anti-N » sont inutiles pour cela.

On parlera d'inefficacité vaccinale si une personne présente des signes d'infection Covid-19 et une PCR positive, 15 jours après la seconde injection vaccinale et ceci pour les 3 vaccins autorisés à ce jour. Les inefficacités vaccinales sont à déclarer en pharmacovigilance au même titre que les effets indésirables graves ou inattendus.



Médicaments utilisés dans la Covid-19 : le point de Bip Occitanie à ce jour

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Dés la caractérisation du Sars-Cov-2 et de la Covid-19, de nombreux médicaments ont été proposés dans un but le plus souvent curatif ou parfois préventif. Cette stratégie s'est souvent inscrite dans le cadre de la stratégie de « repositionnement » d'anciens médicaments (voir éditorial de ce *Bip Occitanie* numéro 1 de 2021). Nous avons souhaité faire un point rapide de l'état des connaissances à ce jour sur tous ces médicaments, les anciens repositionnés ou de plus rares nouveaux. Bien évidemment, en raison des contraintes éditoriales et de l'abondance de la littérature, ce texte ne sera pas, de façon exceptionnelle documenté par des références bibliographiques. Le lecteur voudra bien nous en excuser.

1-Hydroxychloroquine : beaucoup d'annonces dans les médias, beaucoup « d'impressions cliniques » ou d'études sans comparateurs. Les travaux bien menés avec comparaison, double insu et puissance suffisante n'ont pas pu montrer la moindre efficacité de ce médicament. Bien plus, l'hydroxychloroquine, comme tous les dérivés de la quinine et de la quinidine, peut majorer le QT. Elle a été responsable d'un surcroît de décès par troubles du rythme cardiaque graves...

2-Lopinavir/ritonavir : en l'absence d'essai ayant pu montrer une amélioration de l'état clinique ou une réduction de la mortalité, ces médicaments ne sont pas recommandés.

3-Remdésivir : ce promédicament d'un antiviral à large spectre, analogue nucléosidique, a été évalué dans plusieurs études. Celles-ci n'ont pas pu clairement démontrer un effet sur la charge virale ou la durée d'hospitalisation. De plus, le CRPV de Toulouse a pu mettre en évidence (et publier) un double risque : d'abord hépatique et ensuite de bradycardie. Dernier « handicap » : un prix très élevé.

4-Plasma convalescent : L'idée était d'administrer les AC de patients ayant déjà souffert de la Covid-19. Une méta analyse de 2021 portant sur 1 060 patients pas validé, à ce jour, cette hypothèse.

5-Tocilizumab : cet AC monoclonal humanisé contre l'IL-6 a donné lieu à des annonces fortement médiatisées après des études observationnelles, malheureusement, comme souvent, non confirmées par les essais avec tirage au sort et comparateurs.

6-Dexaméthasone : enfin un espoir qui s'est concrétisé chez les patients hospitalisés en complément de l'oxygène ou de la ventilation assistée avec réduction de la mortalité à 28 jours (-31 décès/1 000 patients en moyenne), du besoin de ventilation mécanique (-28/1 000 patients en moyenne) et de la durée d'hospitalisation (-1 jour en moyenne). L'effet favorable est plus marqué en cas de forme sévère ou grave. On peut aussi utiliser en équivalent doses prednisolone, méthylprednisolone ou hydrocortisone.

7-Anticoagulants : les thromboses artérielles sont des complications fréquentes des formes graves de la maladie. Une prophylaxie par héparine est à mettre en place et une HBPM à privilégier.

8-Ivermectine : ici aussi, des interventions médiatiques mais aucune preuve clinique à ce jour. A noter que les données pharmacocinétiques suggèrent, comme pour l'hydroxychloroquine d'ailleurs, que les concentrations plasmatiques nécessaires pour un éventuel effet sur le virus ne peuvent être atteintes *in vivo* chez l'homme. Ces exemples illustrent l'importance de la prise en compte de toutes les données de pharmacologie pré clinique : pharmacodynamie mais aussi pharmacocinétique, ces dernières étant trop souvent oubliées.

9-Interferons : des données biologiques montrent que la déficience en IFN de type I dans le sang pourrait être la marque des formes graves de Covid-19. Ceci a suggéré l'intérêt éventuel de l'administration précoce d'IFN (avec des médicaments anti-inflammatoires ciblant l'IL-6 ou le TNF- α) chez certains patients en prévention d'une forme sévère. Les essais cliniques sont en cours.

10-Antidépresseurs : à partir d'une observation française d'un moins grand nombre d'hospitalisations en réanimation chez les patients recevant des antidépresseurs, certains auteurs ont évoqué une place des antidépresseurs sérotoninergiques IRS, fluoxétine ou dérivés. Des essais cliniques ont été menés mais la constatation d'une puissance insuffisante et d'une méthodologie perfectible incite à la prudence dans leur interprétation. Il convient ici encore de transformer cet essai !

11-AC « neutralisants » : une ATU temporaire de cohorte a été donnée par l'ANSM à certains de ces produits. Ces AC ciblent la protéine S, à la surface de Sars-Cov-2, et freinent la pénétration du virus dans la cellule. Le premier de ces AC est le bamlanivimab. Utilisé en monothérapie, les résultats des études de phase 2 ne sont pas probants. Voir l'analyse de la SFPT (*Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique* <https://sfpt-fr.org>) . Ce produit, très coûteux, s'administre chez les patients avec déficit de l'immunité ou chez ceux de plus de 80 ans dans un but préventif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes. Ses effets indésirables ne sont pas connus et un suivi rigoureux de pharmacovigilance est mis en place dans notre pays. Ce bamlanivimab en association avec un second AC (bithérapie) serait plus efficace mais ici encore, il convient d'attendre les essais cliniques de bonne qualité.

En conclusion, cette brève revue, assurément non exhaustive, montre la richesse de la recherche actuelle dans le domaine des médicaments du Covid-19 potentiellement curatifs ou préventifs. Elle illustre également l'absolue nécessité de respecter strictement les bases éternelles de la pharmacologie clinique (double insu, comparateur adéquat, puissance suffisante...) sous peine de donner de faux espoirs aux patients et à leurs soignants, d'induire des effets indésirables non justifiés et de majorer les coûts de la maladie.

Thromboses veineuses et vaccin Covid-19

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

L'ANSM informe de la survenue de très rares cas de thrombose veineuses (cérébrales à type de thrombophlébites cérébrales ou d'autre localisation atypique) avec thrombocytopénie, dans certains cas accompagnées de troubles de la coagulation (ou encore de CIVD) suite à la vaccination Covid-19 par le Vaccin Astra Zeneca. L'exploration montre parfois, mais pas toujours, des AC antiPF4 positifs. Ce signal, mis en évidence par le réseau des CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) Français, ne remet absolument pas en cause, à ce jour, la balance bénéfices risques du vaccin, les bénéfices (prévention d'une maladie grave et/ou mortelle) l'emportant très largement sur les risques. Ce signal est aussi en cours d'explorations complémentaires à l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

L'ANSM indique : « les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie et/ou de thrombocytopénie. Les personnes vaccinées doivent être informées de consulter immédiatement un médecin si elles développent des symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, un gonflement des jambes ou une douleur abdominale persistante après la vaccination. En outre, toute personne présentant des symptômes neurologiques, notamment des maux de tête sévères ou persistants, ou une vision floue après la vaccination, ou présentant des ecchymoses (pétéchies) à distance du site d'injection quelques jours après la vaccination, doit rapidement consulter un médecin ».

Bithérapies d'AC monoclonaux dans la prise en charge de la COVID-19

Docteur Claire de Cancaude - Toulouse

Deux bithérapies d'anticorps (AC) monoclonaux ont récemment été autorisées en ATU (de cohorte) par l'ANSM dans le cadre d'une stratégie de prévention des formes graves de la COVID-19. Il s'agit des associations de bamlanivimab/etesevimab du laboratoire Lilly et de casirivimab/imdevimab du laboratoire Roche, ciblant la protéine Spike du virus SARS-CoV2 et indiquées dans les formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19, chez des adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif (hors variant porteur de la mutation E484K), à haut risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 du fait d'une immunodépression, d'un âge avancé ou de la présence de comorbidités. *Pour être éligibles, les patients doivent être en capacité de recevoir le médicament dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes (J1 étant le premier jour des symptômes).*

Les seules données disponibles à ce jour pour ces deux bithérapies sont des données de phase 2 dont les critères de jugement principaux sont des paramètres virologiques (diminution de la charge virale rhinopharyngée) sans démonstration d'un bénéfice clinique (réduction de mortalité, risque d'admission en soins intensifs, durée de séjour pour les patients hospitalisés), dans les populations étudiées. De plus il apparaît que :

une partie importante des patients inclus dans les deux essais ne semble pas présenter les critères cliniques de haut risque de formes graves ;

les posologies retenues dans l'ATU pour bamlanivimab/etesivimab sont inférieures à celles évaluées dans l'essai clinique : Une attention particulière doit donc être portée au risque d'émergence de variants résistants ;

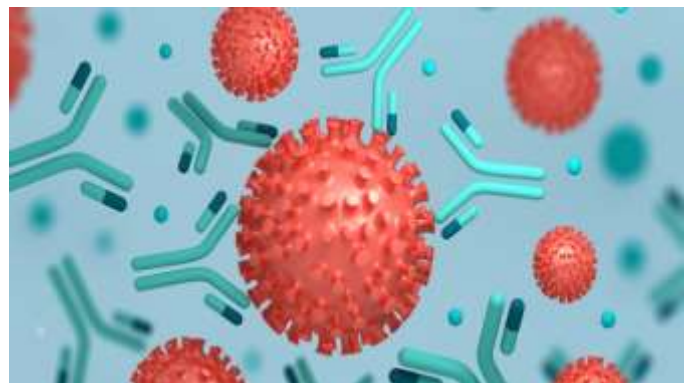
Dans l'essai évaluant casirivimab et imdevimab, aucun bénéfice virologique n'est observé chez les patients ayant une sérologie SARS-CoV2 positive à l'inclusion. De plus, les

patients susceptibles de recevoir l'association dans le cadre de cette ATU ne sont pas les mêmes que ceux pour lesquels des données cliniques ont été communiquées.

A ce jour, ces AC monoclonaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et nous sommes en attente des résultats des études de phase 3 permettant de valider une efficacité clinique démontrée dans la prise en charge des formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19.

D'un point de vue sécurité, au-delà des effets indésirables attendus d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, deux effets indésirables théoriques d'intérêt ont été identifiés : risque théorique d'immunogénicité (anticorps anti-médicaments ou ADA) et risque théorique d'ADE (antibody-dependent enhancement) avec des événements pouvant suggérer une aggravation clinique sous traitement (*JAMA 2021 ; 325:632 ; NEJM 2021;384:238, Communiqué de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique*)

<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1435-174-quelle-est-l%E2%80%99efficacit%C3%A9-des-anticorps-iv-th%C3%A9rapeutiques-ex-bamlanivimab-contre-la-covid-19>



<https://www.sante-sur-le-net.com/wp-content/uploads/2021/03/covid-anticorps-bitherapie.jpg>

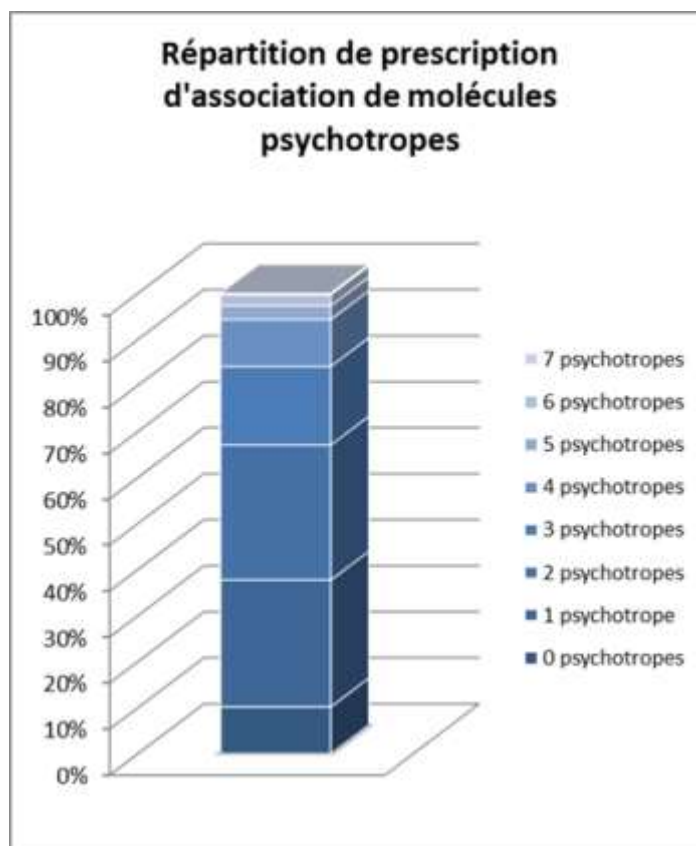
Pharmacologie Clinique

Prescription de psychotropes en EHPAD en Occitanie-Est

Francia Razafy, Chloé Arnault et Docteur Véronique Pinzani – Montpellier

La prescription de psychotropes (essentiellement anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques ou antidépresseurs) est une source majeure d'iatrogénie notamment chez les sujets âgés de par leurs effets tels que la sédation, la confusion ou le risque de chute. On estime qu'un tiers des personnes de plus de 75 consomme des psychotropes en France (*La revue de gériatrie, 2015, 40, 209*).

Dans le cadre d'un travail réalisé auprès des EHPAD volontaires d'Occitanie-Est (*projet PAAPI - Personnes Agées et Amélioration des Prescriptions Inappropriées*), nous avons analysé 334 ordonnances comportant plus de 10 médicaments.



Parmi celles-ci :

- ⇒ seulement 10,2% ne comprenaient aucun psychotrope
- ⇒ 62,6% comportaient au moins une benzodiazépine (dont 82,3% des benzodiazépines à demi-vie courte de type oxazépam et alprazolam)
- ⇒ 35,9% comportait un hypnotique (zopiclone, zolpidem ou lormétazépam)
- ⇒ 71,3% comportait un antidépresseur
- ⇒ 38,6% comportait au moins un antipsychotique

Deux tiers des ordonnances comportaient une association de plusieurs psychotropes et un tiers plus de 3 psychotropes. Ne tenant compte que des ordonnances contenant plus de 10 lignes de traitements, ces chiffres décrivent l'exposition des patients les plus lourdement traités. Une étude sur près de 36 000 résidents d'EHPAD en France entre 2011 et 2013, révélait qu'en général, 16,4 % des ordonnances comportaient au moins 3 psychotropes (*La revue de gériatrie, 2015, 40, 209*).

Il ne faut pas oublier que la préconisation actuelle de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour réduire la iatrogénie est de ne pas dépasser la prescription de deux psychotropes simultanément (HAS, 2010).

Curcuma et risque d'hépatite

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Le curcuma, extrait du rhizome de *Curcuma longa*, est utilisé comme épice et aussi, en médecine traditionnelle chinoise ou indienne. De nombreux compléments alimentaires à base de curcuma sont disponibles sur le marché et leurs ventes augmentent. Les effets bénéfiques présumés, dus à la curcumine, sont nombreux : anti-inflammatoire, antioxydant, antiviral.... Aucune efficacité n'a été démontrée.

En octobre 2019, les Autorités de Santé italiennes ont publié une alerte suite à l'analyse de 27 cas d'atteintes hépatiques, survenues de novembre 2018 à juin 2019, imputées à une prise de compléments alimentaires à base de curcuma. Il s'agissait en majorité d'hépatites cholestatiques. Dans une revue de littérature plus récente (*Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87, 741), 23 cas supplémentaires d'atteintes hépatiques ont été rapportés. Le plus souvent, le curcuma était pris de façon concomitante avec un ou plusieurs médicaments. La durée d'exposition au curcuma variait entre 2 semaines et 10 mois. Sur les 23 cas, 17 ont présenté une évolution favorable à l'arrêt du curcuma.

Le mécanisme à l'origine de cette atteinte hépatique n'est pas clairement établi, une fonction mitochondriale altérée de la cellule hépatique a été évoquée. Par ailleurs, la toxicité de la curcumine pourrait être majorée lors de la présence de pipérine (principe actif du Poivre noir) souvent associée au curcuma dans ces compléments alimentaires. La pipérine augmenterait l'absorption de la curcumine. Cette

curcumine possède aussi des propriétés inhibitrices de plusieurs sous-types de cytochromes P450 et de la P-gP, suggérant de potentielles interactions médicamenteuses. Enfin, dans ces compléments alimentaires, il est important de vérifier la qualité et l'origine de ces produits.

Attention aux compléments alimentaires, ils sont aussi pourvoyeurs d'effets indésirables !



Recueil et publication des événements indésirables dans les essais cliniques sur le cancer : une revue systématique montre que l'on peut encore mieux faire !

Docteur Pascale Olivier-Abbal - Toulouse

Comme pour l'efficacité, l'analyse du profil d'effets indésirables des médicaments durant tout leur développement clinique est obligatoire et indispensable. Une revue récente (*Crit Rev Oncol Hematol*, 2021,3;160) a analysé la qualité du recueil des événements indésirables (Evi) dans les essais d'oncologie publiés en analysant également le biais dans le processus d'imputabilité. Sur la période 2000 à 2019, les auteurs ont sélectionné les essais de phase 3 randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo sur le cancer (évaluant uniquement des thérapies « dites ciblées » ou une immunothérapie). L'objectif était de décrire la proportion d'essais rapportant des Evi dans leur globalité, c'est-à-dire à la fois avec des données sur les Evi toutes causes confondues et les Evi liés au médicament (« effets »). L'objectif secondaire était d'étudier le biais du processus d'imputabilité, en analysant la fréquence des Evi toutes causes et liés au médicament dans les bras placebo.

Parmi les 60 essais sélectionnés (38 174 patients), 40 (66,6 %) présentaient une description incomplète des Evi, sans distinguer ceux de toutes causes et ceux liés au médicament. Dans seulement 10 essais (16,7%), la discrimination entre « toutes causes » et « liés au médicament » était systématique, et pour les autres, elle n'a

concerné que certaines catégories d'Evi (grades 3-4, par exemple). De plus, seuls 37 essais (61,7%) ont rapporté l'intégralité des fréquences des Evi de tous grades et des grades 3-4. Sept (11,7%) essais n'ont pas précisé si les décès survenus étaient liés au médicament, et 12 (20%) s'il y avait eu des Evi de grade 5. L'incidence des Evi chez les patients ayant reçu un placebo était de 92% (d'effets toutes causes) et de 49% (d'effets reliés au « traitement ») respectivement. Les auteurs soulignent que cet effet « nocebo » (effets indésirables ayant été attribués au médicament, alors que le patient était dans le groupe placebo) devrait être le plus proche possible de 0, montrant la subjectivité du processus d'imputabilité.

Comme nous l'avons déjà écrit (*BIP31.fr*,2013,20(15); *BIP31.fr*,2017,24(1); *BIP31.fr*,2019,24(6)) le recueil et la publication de l'exhaustivité des données de sécurité des essais cliniques en oncologie doivent s'améliorer et suivre les recommandations actuelles (CONSORT). La systématisation de leur application permettra de mieux connaître et comprendre le profil d'effets indésirables des thérapies « dites ciblées » et de l'immunothérapie.

Dans les essais cliniques, le gold standard c'est la comparaison au traitement de référence !... Mais QUID de l'analyse lorsque la référence devient si rapidement has been ?

Docteur Fabien Despas - Toulouse

Parmi les cancers ayant bénéficié ces dernières années d'intenses recherches, le myélome est une figure emblématique. Les évaluations de différentes stratégies ont permis au cours de ces dernières d'observer des gains de plusieurs dizaines de mois sur la survie globale médiane. La prise en charge s'est considérablement complexifiée avec des choix pharmacologiques différents en fonction de l'âge du patient, du stade de la maladie, du caryotype de la tumeur, de la présence de certaines mutations, des lignes antérieures de traitement...

Les innovations pharmacologiques ont été nombreuses pour cette pathologie (immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome, anticorps monoclonaux, immunothérapie...), utilisés en combinaison et en lignes successives de traitement. Les recommandations statuant sur la composition de ces lignes de traitement sont donc en constante réévaluation. Alors que l'on sait qu'il faut du temps pour concevoir un essai clinique, le mettre en place, réaliser le recrutement des patients, analyser les données et les publier.

Des auteurs se sont intéressés à la composition des groupes contrôles de référence d'essais cliniques de grandes

ampleurs dans le myélome entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 juin 2020 (*Lancet Haematol. 2021 Apr;8(4):e299-e304*). Ils ont montré que sur 49 essais cliniques contrôlés randomisés identifiés, sept (14%) avaient débuté le recrutement des patients alors que le traitement de référence utilisé était déjà dépassé (un autre traitement avait déjà montré une supériorité sur la survie sans progression). Neuf (18%) des 49 essais avaient poursuivi le recrutement sur des groupes contrôles de référence alors que des données ont été publiées pendant la période de recrutement avec un traitement supérieur. Ils ont estimé que le délai médian pour que le traitement de référence soit caduc après la mise en place de l'essai était de 13 mois (Interquartiles 8-29 mois).

Devant ce constat d'accélération du renouvellement perpétuel me vient en tête une citation : « Réaliser, c'est s'astreindre à une solution imparfaite ». Le rythme de sortie des innovations dans le myélome va sûrement ralentir, il est difficile de faire mieux, mais la problématique va se reproduire à coup sûr dans d'autres pathologies.

CONFLITS D'INTERETS

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

ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

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 Guesde, 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 en particulier.

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 obligatoirement être notifiés à votre CRPV.

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Erratum

Dans l'article « Effets neuro-ophtalmologiques des produits sclérosants » de notre dernier numéro, nous avons écrit que le foramen ovale perméable était « susceptible de permettre la diffusion du produit ou de bulles dans la partie droite du cœur ou la circulation cérébrale. » Il fallait lire « dans la partie gauche du cœur » (Merci au Docteur Jean Lacombe).

Bilan de l'année 2020 en PharmacoVigilance (PV)

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

La Revue Médicale Suisse propose chaque année un bilan d'actualités des diverses spécialités médicales. Parmi celles-ci, figure la PV qui est désormais une spécialité médicale à part entière. Nous proposons aux lecteurs de Bip Occitanie un résumé de cet article réalisé par nos collègues pharmacologues du CHUV de Lausanne (*Rev Med Suisse 2021, 17, 80*). Pour 2020, les principaux points de PV ont concerné :

Remdésivir et Covid-19 : nous avons discuté dans ce numéro de Bip les données concernant son efficacité. Sur le plan des effets indésirables, les auteurs signalent les élévations des transaminases et parfois de la bilirubine avec la nécessité de surveiller le bilan hépatique avant et pendant ce médicament. Le signal hépatique a été mis en évidence par le CRPV de Toulouse. Lorsque la fonction rénale est altérée (DFG < 30), il ne semble pas nécessaire de proposer un ajustement posologique bien que l'accumulation du métabolite en cas d'insuffisance rénale ne soit pas connue.

Hydroxychloroquine et troubles du rythme cardiaque : comme indiqué par ailleurs, ce médicament est un dérivé chimique de la quinine et de la quinidine. Ainsi, il peut déterminer et a déterminé chez les patients Covid-19 des allongements du QT et aussi, malheureusement, des cas d'arythmies graves et mortelles. L'association à l'azithromycine, un macrolide, c'est-à-dire comme tout macrolide un inhibiteur puissant du CYP3A4, potentialise et a malheureusement potentialisé ce risque. Tout cela pour un médicament sans efficacité... Ces données illustrent une notion éternelle de pharmacologie clinique : la sécurité des médicaments n'est pas nécessairement extrapolable d'une population à l'autre. Un effet indésirable nouveau peut survenir lors d'une utilisation dans une indication nouvelle ou hors AMM d'un vieux ou très vieux médicament.

Impact de l'orage cytokinique sur la pharmacocinétique chez les patients Covid-19 : avec par exemple, une étude montrant des concentrations de rivaroxaban, 7 à 31 fois plus élevées dans la Covid-19 sous l'association lopinavir/ritonavir qu'avant l'infection.

Anévrismes et dissections artérielles sous antiVEGF : il s'agit de bévécizumab, sunitinib, sorafenib... connus pour inhiber l'angiogénèse et utilisés dans certaines

tumeurs solides avancées. À la suite d'une étude de 660 cas dans la base de données de pharmaco-vigilance européenne, l'agence européenne a conclu que ces médicaments pouvaient favoriser la survenue d'anévrismes et de dissections artérielles. Une des localisations préférentielles était l'aorte. Le délai variait de quelques semaines à quelques années. Le mécanisme impliquerait une altération de l'intégrité de l'endothélium par le biais de l'hypertension artérielle très fréquemment déterminée par ces médicaments. Les patients avec facteurs de risque cardio-vasculaire préexistants, notamment les hypertendus, sont les plus exposés à cet effet indésirable grave.

Tofacitinib et risque dose dépendant d'événements thrombo-emboliques : cet inhibiteur de Janus kinases est un médicament de seconde ligne de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique ou de la colite ulcéreuse. Comme indiqué par ailleurs, un sur risque thrombotique est évoqué. Il n'est pas exclu qu'il puisse être retrouvé avec d'autres médicaments de la même classe, inhibiteur de Janus kinases.

Retrait de la ranitidine en raison d'une contamination par des nitrosamines, un probable cancérigène chez l'homme.

Retrait de Ulipristal pour hépatites : ce modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone utilisé dans les fibromyomes utérins symptomatiques a été associé à une cinquantaine d'atteintes hépatiques dont 17 graves et 4 ayant conduit à une transplantation hépatique. L'agence européenne a décidé son retrait. Il convient de souligner que la prise unique de ce médicament comme contraception d'urgence n'est pas associée un risque hépatique et reste donc commercialisé.

Retrait du mébumate d'ingénol pour un risque paradoxal de cancers cutanés : ce médicament était enregistré pour la kératose actinique. Des tumeurs cutanées malignes ont été observées dans un essai clinique ce qui a conduit à son retrait.

Inhibition potentielle des UGT glucuronyltranférases par les AINS : un risque d'interaction à évaluer !

Docteurs Cosette Le Souder et Dominique Hillaire-Buys – Montpellier

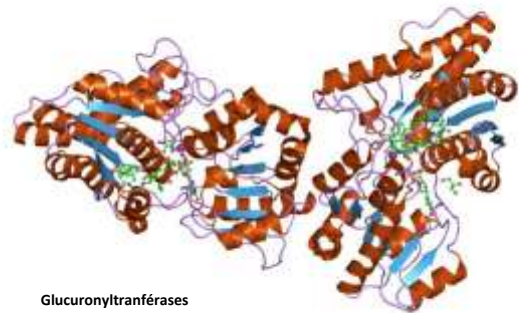
La glucuronoconjugaison est un processus de détoxication majeur dont le principe consiste à fixer un groupement polaire, l'acide glucuronique, sur une molécule à éliminer généralement lipophile, afin de permettre son élimination/excrétion sous forme de glucuronide hydrosoluble dans la bile et l'urine. Les uridine-S'-diphosphoglucuronosyl-transférases (UGT) représentent la famille d'enzymes qui catalysent la réaction de glucuronoconjugaison, elles sont soumises à un polymorphisme génétique avec des variants à activité augmentée ou diminuée et sont des enzymes inductibles (par les hydrocarbures aromatiques, le phénobarbital, les fibrates...).

L'acide valproïque se comporte comme un substrat et un inhibiteur des UGT et la survenue de toxidermies graves avec la lamotrigine (dont il diminue l'élimination) est ainsi reconnue (Lalic *et al.*, 2009) et fait l'objet de recommandations dans le résumé des caractéristiques du produit de la lamotrigine. Ce qui est moins bien connu, c'est que la glucuronoconjugaison est la voie principale d'élimination des AINS en particulier pour les dérivés de l'acide propionique (Mano *et al.*, 2007). La formation d'adduits par les métabolites acylglucuronides des AINS peuvent, au moins en partie, jouer un rôle dans la survenue d'effets indésirables graves tels que les effets toxiques et/ou immuno-allergiques. Cette formation d'adduits peut se faire directement au niveau des UGT et le glucuronide du kétoprofène par exemple se comporte comme un inhibiteur irréversible *in vitro* de la glucuronoconjugaison (Terrier *et al.*, 2009). Cependant, aucune mention n'est indiquée en cas d'usage concomitant de lamotrigine avec des AINS.

Les risques d'interactions avec les enzymes UGT sont en

fait nettement moins bien connus et étudiés que le risque d'interactions avec les cytochromes hépatiques P450. Par sagesse et prudence, en cas de prescription de médicaments substrats/inhibiteurs des UGT, une analyse fine de risque doit être effectuée car plusieurs publications mettent bien en exergue la relation entre inhibition du métabolisme de la lamotrigine avec un inhibiteur bien connu des UGT (l'acide valproïque) et l'augmentation des taux de lamotrigine d'une part et la formation d'un autre type de métabolite « réactif » type arène oxide d'autre part. Ces deux derniers éléments sont clairement reliés à un risque accru de toxidermies bulleuses.

Qu'en est-il du risque d'effets indésirables avec des traitements comprenant des médicaments métabolisés par les UGT et des AINS, eux-mêmes souvent pris par les patients pour des symptômes banals comme la fièvre ? Aucune réponse sur cette thématique très peu explorée ! Il est donc nécessaire de mettre en œuvre des études systématiques pour mieux évaluer le risque d'interaction avec des inhibiteurs des UGT et de façon encore plus urgente avec des médicaments d'automédication très « consommés » par les patients que sont les AINS.



Hyponatrémies, hypoglycémies : deux effets indésirables à connaître avec le tramadol !

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Le tramadol est un opiacé, agoniste des récepteurs mu, possédant également des propriétés latérales d'inhibition de la recapture de la sérotonine (IRS). Il n'est cependant pas antidépresseur et se prescrit comme antalgique de palier 2. Ses effets indésirables sont nombreux en raison de son double mécanisme d'action. Parmi ceux-ci, le CRPV de Toulouse a travaillé sur les hyponatrémies et les hypoglycémies.

Hyponatrémies : dans la base mondiale de Pharmacovigilance de l'OMS (contenant plus 23 millions d'observations à ce jour), nous avons relevé 815 notifications d'hyponatrémies sous tramadol, 66% chez la femme, surtout au delà de 75 ans avec un risque de notification par rapport aux non utilisateurs de tramadol de 1.50 (IC 95% 1.40-1.60). Après exclusion des autres médicaments connus pour donner une hyponatrémie et associés dans ces notifications, ce risque disparaît (1.11 (0.84-1.47)) (Br J Clin Pharmacol 2021, 87, 683).

Hypoglycémies : dans cette même base, il existe 11 304 notifications d'hypoglycémies sous tramadol, 67% chez la femme, âge moyen 54 ans avec un surrisque par rapport à la codéine de 1.54 (IC 95% 1.43-1.66). Après exclusion des autres médicaments connus pour donner une hypoglycémie et associés dans ces notifications, ce risque persiste (1.43 (1.31-1.56)) (Fundam Clin Pharmacol 2021, doi: 10.1111/fcp.12655).

En conclusion, les hyponatrémies sous tramadol (expliquées par ses propriétés IRS et opioïdes) s'observent surtout en association avec d'autres médicaments hyponatrémisants (diurétiques, IRS, médicaments du système rénine...) ce qui n'est pas le cas des hypoglycémies pour lesquelles le tramadol seul peut être responsable.

Une raison de plus de préférer la codéine, qui ne détermine pas ces effets indésirables !!!

Spironolactone et hyperprolactinémie

Adrien Maire (interne), Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Nous avons été interrogés sur le lien qui pourrait exister entre un traitement par spironolactone et la survenue d'une hyperprolactinémie chez une patiente présentant par ailleurs une protéinurie. L'hyperprolactinémie n'est pas un effet indésirable mentionné dans le Résumé des Caractéristiques Produit de la spironolactone, à la différence des phénomènes de gynécomastie qui sont induits selon un mécanisme à la fois dose et temps dépendant impliquant notamment une diminution de la production d'androgènes et l'inhibition de la liaison à leurs récepteurs. Le déplacement de l'estradiol de la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) ainsi qu'une augmentation de la conversion périphérique de la testostérone en estradiol pourraient participer également à ces phénomènes de gynécomastie via une augmentation de la fraction libre, active, de l'estradiol. Il est connu que l'estradiol augmente le taux de prolactine par amplification de l'activité mitotique des cellules lactotropes et la stimulation de l'expression génique de la prolactine. Les œstrogènes favorisent également la libération de la prolactine par inhibition de la synthèse hypothalamique de dopamine et la réduction du nombre de récepteurs dopaminergique D2 hypophysaires (*Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3, 929). Bien que la littérature ne permette pas d'identifier un lien direct entre l'augmentation de la prolactinémie et des

traitements par œstrogènes, anti-androgènes ou la spironolactone (*Hum Rep*, 1997, 12, 423 ; *Fertil Steril*, 1998, 69, 66 ; *Endocrine Practice*, 2018, 24, 646), notre hypothèse est que la spironolactone pourrait provoquer dans certains cas des hyperprolactinémies par augmentation du taux d'estradiol.

Dans la base internationale de pharmacovigilance, VigiBase®, nous retrouvons ainsi 15 cas d'hyperprolactinémie rapportés avec la spironolactone. Le rapport H/F est de 1,5, la moyenne d'âge des patients est de 39,1 ans, le délai de survenue médian est de 170 jours. L'évolution est résolutive dans un tiers des cas. La spironolactone est le seul médicament incriminé dans seulement 33% des cas et associé à de la médroxyprogestérone (n = 3) ou de l'estradiol (n = 2) dans les mêmes proportions. Les principaux effets co-rapportés concernent une galactorrhée (n = 5) et une gynécomastie (n = 5).

La spironolactone étant une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques (90%), il apparaît important de ne pas méconnaître une hypoalbuminémie qui pourrait favoriser une augmentation de la fraction libre, active, de la spironolactone et ainsi favoriser la survenue de tels effets indésirables.

Guselkumab Tremfya® et aggravation d'eczéma : une réaction paradoxale

Adrien Maire (interne), Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Le guselkumab est un anticorps monoclonal IgG1λ humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine 23 (IL-23) avec une spécificité et une affinité élevées. Cet anticorps est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte.

Nous avons été sollicités pour le cas d'un patient ayant présenté une exacerbation d'un eczéma préexistant peu de temps après la première injection de guselkumab. Jusqu'alors bien contrôlé par un traitement antihistaminique et l'utilisation de dermocorticoïdes, le patient présente une nouvelle aggravation de son eczéma, cette fois difficilement contrôlable, à près d'un an de traitement par guselkumab. Il s'agit d'un effet non décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament et peu rapporté, seulement 17 cas d'eczéma (PT) sont recensés avec le guselkumab dans la base internationale de pharmacovigilance, VigiBase®. Il s'agit en revanche exclusivement de cas où le guselkumab est le seul médicament suspect. Le délai médian est de 3 mois jours, la moyenne d'âge de 47 ans avec un ratio H/F de 1,8.

De manière intéressante, nous retrouvons dans la littérature le cas d'un patient ayant présenté une exacerbation d'eczéma, à 3 mois de l'introduction d'un traitement par guselkumab (*JAAD Case Reports*, 2019, 5, 973). Les auteurs rappellent que des réactions eczémateuses associées à l'inhibition du TNF-α sont fréquemment rapportées, et ce, qu'elles que soient les indications (*J Dermatolog Treat*, 2017, 28, 237) chez des patients présentant des antécédents d'atopie (*Br J Dermatol*, 2019, 181, 604). Ils expliquent ces réactions cutanées

paradoxales sous anti-TNF-α par l'inhibition de la sécrétion d'interféron-α, lui-même inducteur connu des lésions psoriasiformes eczémateuses. Par conséquent, une inhibition du TNF-α peut conduire à une augmentation d'interféron-α qui pourrait favoriser la survenue de ces lésions. L'IL-23 stimule l'expression du TNF-α par les cellules Th17. Le guselkumab agit ainsi indirectement comme un inhibiteur du TNF-α, entraînant une production accrue d'interféron-α qui pourrait expliquer une réaction cutanée eczémateuse paradoxale survenant chez des patients prédisposés.



Effets indésirables des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : résultats d'une étude française de pharmacovigilance

Docteurs Alexis Revet , François Montastruc et Simon Barthez -Toulouse

Les antidépresseurs font partie des médicaments psychotropes les plus prescrits chez l'enfant et l'adolescent, avec des indications larges allant de la dépression (dans laquelle leur efficacité est davantage discutée que chez l'adulte) aux troubles anxieux et obsessionnels compulsifs, en passant par l'énurésie et certaines douleurs chroniques. Les classes d'antidépresseurs les plus prescrites dans cette population sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les imipraminiques ou tricycliques (dans l'énurésie notamment). Si leurs effets indésirables sont relativement bien documentés chez l'adulte, en particulier les effets digestifs, neuropsychiatriques et sexuels associés à la prise d'IRS, il n'existe que peu d'études centrées sur le profil de sécurité de ces médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. Ceci est d'autant plus problématique que leur utilisation est non seulement quantitativement importante mais également marquée par un fort niveau de prescription hors AMM (*J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38, 327).

Dans ce contexte, une étude récente réalisée par les services de Pharmacologie et de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent du CHU de Toulouse (*Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76, 1591) a analysé les effets indésirables associés aux antidépresseurs enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre janvier 1985 (année de création de la base) et décembre 2016, et survenus chez l'enfant et l'adolescent. Parmi les 45070 notifications enregistrées dans la BNPV à cette date, 1366 (3,0%) étaient associés à une prescription d'antidépresseurs considérés

comme potentiellement suspects dans la survenue de 2922 effets indésirables. Globalement, les effets indésirables étaient davantage rapportés chez les sujets de sexe féminin (55,5%) et chez les adolescents (49,3%). Les effets indésirables les plus notifiés étaient les effets neuropsychiatriques, principalement la somnolence, l'agitation et les idées et comportements suicidaires, suivis par les effets gastro-intestinaux et hépatobiliaires, principalement les nausées et vomissements, les douleurs abdominales, les hépatites, et trois cas inattendus de pancréatites. Enfin, une proportion non négligeable d'effets indésirables cardiovasculaires (principalement des tachycardies et des hypotensions) et atropiniques (mydriase, vision floue et dysurie) a été retrouvée dans cette analyse, en particulier avec les imipraminiques.

Cette étude de pharmacovigilance conduite en population pédiatrique a donc mis en évidence la prévalence élevée des effets indésirables neuropsychiatriques et digestifs dans cette population, ainsi que trois cas de pancréatites non décrits auparavant. Si l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent est tout à fait justifiée en cas d'indication clinique rigoureusement établie, **elle doit toujours être travaillée en amont avec le patient et sa famille** (enjeux psychopathologiques de la prescription, éducation thérapeutique, etc.) et le profil de sécurité de ces médicaments doit être surveillé de façon attentive **tout au long de la prescription**.

L'ostéochimionécrose des mâchoires en France

Quentin Legendre (interne), Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM) est définie par la présence d'expositions osseuses maxillaires et/ou mandibulaires depuis au moins huit semaines chez un patient ayant été traité par un médicament à risque d'OCNM et n'étant pas dues à une métastase ou une irradiation de la région en question.

Les premiers cas ont été décrits en 1982 chez deux patients traités par chimio-thérapie. Puis des cas ont été rapportés chez des patients traités par bisphosphonates (BP) intraveineux en 2003, et par dénosumab en 2010. Enfin, des cas avec des agents anti-angiogéniques comme l'aflibercept, le bévécizumab et le sunitinib ont été décrits. La physiopathologie reste mal comprise. Le remodelage des mâchoires et leur vascularisation étant plus importants, les molécules s'accumuleraient à ce niveau, réduisant la cicatrisation osseuse et la diffusion des antibiotiques. L'inhibition du remodelage rendrait l'os atone, hypodynamique et incapable d'encaisser les contraintes. Les pathologies dentaires et parodontales, leurs traitements et les traumatismes favorisant le passage des bactéries et la colonisation de l'os atone contribuerait à l'OCNM.

Entre 1985 et 2020, le système de pharmacovigilance français a reporté 1299 cas d'OCNM dont 670 entre 2015 et 2020. Comme dans la littérature, les cas touchaient principalement la mandibule chez des patients de sexe féminin et de plus de 65 ans traités pour des pathologies oncologiques (*J Clin Oncol*, 2005, 23, 8580 ; *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30, 450). Après 2015, le principal médicament pourvoyeur d'OCNM devient le dénosumab, le zolédronate et l'alendronate occupant les 2^e et 3^e positions. Le nombre de cas d'OCNM dus à des indications non-oncologiques représentait près d'un tiers des cas au total et environ la moitié des cas avec les BP.

L'OCNM est une pathologie grave largement sous-déclarée par les professionnels de santé en France. En effet, on estime que 70 % des praticiens ne déclaraient pas les cas vus en pratique.

Surdosage médicamenteux : attention aux interactions avec les antifongiques azolés

Marie Paryl (interne en médecine), Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Les antifongiques triazolés, et notamment le fluconazole, sont des molécules largement prescrites dans les infections fongiques systémiques, en constante augmentation. Les dérivés triazolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole) inhibent la 14- α -déméthylase (CYP51), appartenant au CYP450 fongique, responsable de la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane fongique. De par leur mécanisme d'action, ce sont tous des inhibiteurs enzymatiques puissants des isoenzymes du cytochrome P450 chez l'Homme (principalement CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5). Nous savons également qu'une grande majorité de médicaments sont métabolisés par les CYP450 hépatiques. Cela explique le risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques potentielles lors de la prescription intercurrente d'antifongiques azolés et justifie la contre-indication de leur association avec certains médicaments à marge thérapeutique étroite, métabolisés par ces mêmes isoenzymes. Ces interactions, pourtant largement connues et décrites (*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Nov;14(11):755-67; *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:27-38), font encore parfois l'objet de problématiques cliniques liées à leur méconnaissance. Nous avons été destinataires d'une demande concernant un problème de rigidité avec dyskinésie

buccale, de troubles de la déglutition et d'une hypersialorrhée majeure, où la question posée portait sur le lien entre cette hypersialorrhée et un rapport norclozapine/clozapine bas. Aucun des traitements alors rapportés comme concomitants à la clozapine ne pouvait expliquer le défaut de métabolisation, auquel les effets indésirables observés ont été attribués. Après de multiples recherches, ce n'est qu'au décours d'une nouvelle interrogation sur les traitements intercurrents qui auraient pu être reçus, qu'il nous a été rapporté un traitement par fluconazole introduit la veille du début des symptômes, avec une hyperclozapinémie majeure quelques jours plus tard. La clozapine est en effet majoritairement métabolisée par les CYP1A2, 2C19 et 3A4/5. L'inhibition de ces deux dernières isoenzymes a suffi à inhiber le métabolisme de la clozapine expliquant le surdosage et les symptômes décrits, résolutifs à l'arrêt du traitement par fluconazole. La base internationale de pharmacovigilance, Vigibase®, recense, en effet, 1556 cas d'interactions médicamenteuses avec les dérivés triazolés, dont près de 42% avec le fluconazole. Il convient de rappeler et de garder à l'esprit ces interactions parfois oubliées.

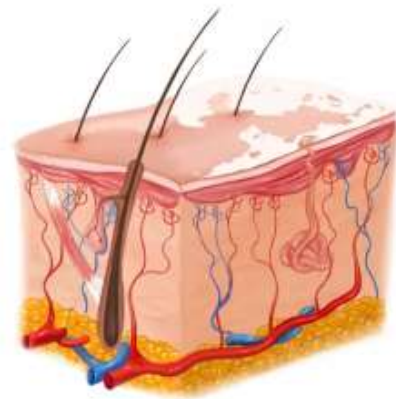
Médicaments et Vitiligo : une étude de pharmacovigilance

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Le vitiligo est un trouble dépigmentant fréquent entraînant la perte de mélanocytes épidermiques. Il s'agit d'une maladie multifactorielle impliquant des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux, y compris l'exposition aux médicaments.

L'objectif de l'étude du CRPV d'Angers était d'étudier à l'aide de la méthode de disproportionnalité les médicaments et les sous-classes pharmacologiques associés à l'apparition du vitiligo et enregistrés dans Vigibase®, la base de données de pharmacovigilance de l'OMS. Au cours de la période d'étude, 741 cas de vitiligo d'âge moyen 49 ans ont été enregistrés et analysés. Une association entre vitiligo et certains médicaments a été mise en évidence : pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, imiquimod, adalimumab, infliximab, alemtuzumab et ustekinumab. Une association significative a été trouvée avec les anticorps monoclonaux, les interférons, certains immunosuppresseurs, les inhibiteurs du TNF-alpha, les inhibiteurs de l'interleukine et les antiviraux topiques.

Cette étude confirme les associations entre vitiligo et inhibiteurs des points de contrôle immunitaires et renforce le signal émergent concernant l'association avec, l'imiquimod, les inhibiteurs du TNF-alpha et les interférons. De nouveaux signaux ont été mis en évidence avec certains immunosuppresseurs, notamment l'alemtuzumab et les inhibiteurs de l'interleukine (*Fundam Clin Pharmacol* 2020, 34, 736).



Suivi des patients ayant fait une toxidermie sévère : manque d'information sur les allergies médicamenteuses

Julie Litovsky (interne), Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Dans les suites d'une toxidermie sévère (syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, DRESS, PEAG), les patients peuvent manifester une méfiance vis-à-vis des médicaments et voir leur qualité de vie impactée. L'identification du ou des médicaments responsables peut également s'avérer délicate, notamment du fait du manque de sensibilité des tests allergologiques.

Nous avons interrogé 24 patients ayant présenté une toxidermie sévère dans la dernière décennie en Occitanie-Est afin d'évaluer leur connaissance sur les médicaments suspects et leur prise ultérieure de médicaments. Les données relatives aux allergies dans leur dossier médical ont été consultées.

Seulement deux patients sur trois connaissaient les médicaments responsables de leur toxidermie sévère. Depuis l'évènement, ils déclaraient avoir reçu un nombre total médian de 12,5 médicaments (antibiotiques, antalgiques, médicaments cardio-vasculaires, psychotropes, antihistaminiques...). Cependant l'étude du dossier médical permettait d'identifier un plus grand nombre d'exposition, notamment

de médicament à prescription hospitalière, que les patients n'avaient pas identifiés.

Deux-tiers des patients ayant réalisé un bilan allergologique avaient reçu une liste de médicaments autorisés et/ou interdits et moins de la moitié se disaient être interrogés par leur médecin sur leurs allergies.

Dans le dossier médical, l'inscription des allergies médicamenteuses par les professionnels de santé manquaient de fiabilité avec des informations parfois obsolètes, erronées ou peu visibles.

Ce manque d'information et ces difficultés de transmission d'information, ajoutées aux difficultés diagnostiques inhérentes aux toxidermies, sont un risque pour le patient.

La généralisation d'un passeport numérique d'allergie, compatible avec tous les logiciels de santé, pourrait être une piste de travail afin de diminuer ce risque.

Addictovigilance

Usagers de substances psychoactives et vulnérabilité à la COVID-19

Arthur Mattia, Laurine Diaz, Sophie Roy, Céline Eiden, Hélène Peyrière - Montpellier

Parmi le nombre important de publications scientifiques concernant la pandémie de Covid-19, certaines se sont intéressées aux liens entre usage de substances psychoactives et vulnérabilité et complications de la maladie à SARS-Cov-2.

Des usagers avec de nombreuses comorbidités potentielles

Les usagers de substances psychoactives sont particulièrement à risque de développer des pathologies chroniques notamment cardiaques, respiratoires chroniques dont la BPCO, diabète etc. Ils ont aussi souvent un système immunitaire moins efficient. Ces comorbidités ont déjà été associées dans la population générale à un risque plus important de développement de formes sévères de Covid-19.

Les mécanismes envisagés

Le SARS-Cov-2 peut avoir une action sur les organes par deux mécanismes principaux : (i) par attaque directe du virus sur des organes cibles, (ii) par des réponses immunitaires et

inflammatoires anormales et exagérées, avec le fameux « orage cytokinique ».

Une hypothèse émise est une potentielle infection des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (BHE) par le SARS-CoV-2 qui entraînerait un dysfonctionnement et une porosité de cette BHE, permettant ainsi au virus de pénétrer au niveau du système nerveux central et d'accroître les dommages neurologiques.

Or, l'abus de substances en lui-même peut entraîner des dommages irréversibles de la BHE. Un abus peut aussi perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien intervenant dans les réponses immunitaires de l'organisme. Un excès d'activation de cet axe pourrait favoriser la suppression de l'activité de certaines cellules de l'immunité.

Focus sur quelques substances psychoactives

⇒ Le cannabis

Le THC possède une action immunosuppressive par suppression de la réponse de certaines cellules et facteurs de l'immunité rendant le consommateur plus susceptible aux infections virales, et donc possiblement au SARS-CoV-2. Le cannabis entraîne aussi des effets délétères sur certains organes, notamment le système cardiovasculaire, respiratoire (notamment par l'association au tabac) et au niveau neurologique.

⇒ Les opioïdes

Les opioïdes (dont l'héroïne) sont connus pour être immunosuppresseurs et les patients ayant un trouble lié à l'usage des opioïdes sont plus à risque de développer des infections opportunistes donc potentiellement de développer une infection à SARS-CoV-2. L'action dépresseur au niveau respiratoire augmente aussi le risque hypoxique associé à la Covid-19.

⇒ La cocaïne

La cocaïne est une substance ayant une importante cardiotoxicité. L'usage de cocaïne induit une perturbation de la balance apport/besoin en oxygène au sein de l'organisme, en particulier au niveau du coeur, pouvant être potentiellement délétère si associée à l'infection par le SARS-CoV-2. Elle est aussi capable de stimuler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant une immunosuppression conduisant à une incidence plus élevée d'infections virales chez les consommateurs. À noter également une augmentation de la perméabilité de la BHE.

⇒ Amphétamines et dérivés (methamphétamine, MDMA) :

Les amphétamines et notamment la methamphétamine entraînent des pathologies cardiaques avec la formation possible d'oedèmes pulmonaires qui pourraient compliquer la COVID-19. La famille des amphétamines stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et peut sur le long terme entraîner des dommages cérébraux importants sur cet axe. L'usage de methamphétamine ou de MDMA induit une altération de l'intégrité de la BHE par de nombreux processus dont un processus inflammatoire.

Wei Y, Shah R. Substance Use Disorder in the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Vulnerabilities and Complications. Pharmaceuticals. 2020;13:155. doi: 10.3390/ph13070155

Lopéramide : vigilance sur les effets indésirables cardiaques en contexte d'abus

Solène Istin (Interne des Hôpitaux), Docteurs Camille Ponté et Emilie Jouanjs – Toulouse

Le lopéramide Imodium® est un agoniste des récepteurs opioïdes μ gastro-intestinaux, indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques. Substrat de la glycoprotéine P (PgP), il ne traverse pas ou peu la barrière hémato-encéphalique, à dose thérapeutique, ce qui limite les effets indésirables opioïdes centraux.

En 2016, aux USA, des signaux d'utilisation détournée de lopéramide à des doses pouvant aller jusqu'à 300 mg par jour ont été rapportés dans le but de réduire les symptômes de sevrage aux opioïdes ou d'atteindre un « high » (*Lancet 2016, 387,2480*). Les usages en contexte d'abus ont pu entraîner des effets indésirables cardiaques graves (allongements de l'intervalle QT, torsades de pointes, prolongations du QRS, arythmies ventriculaires, syncopes et arrêts cardiaques) allant jusqu'au décès. Le potentiel d'abus du lopéramide a été mis en évidence pour une échelle de doses comprises entre 50 et 300 mg (contre 16 mg/jour dans l'indication) : ces doses permettraient un passage dans le système nerveux central et entraîneraient une euphorie mais aussi le risque d'une dépression respiratoire (*Brain Sci 2018, 8, 73*).

Le mécanisme de ces effets indésirables cardiaques du lopéramide s'explique par une inhibition des canaux potassiques (hERG) et sodiques, qui entraîne un retard de la repolarisation et un allongement du QT. L'utilisation concomitante de lopéramide avec les médicaments allongeant le QT (tels que les antiarythmiques (quinidine, sotalol, amiodarone), antipsychotiques (chlorpromazine, haloperidol), antihistaminiques (élastine, hydroxyzine),

dompéridone, fluoroquinolones, méthadone) doit être surveillée. L'association de lopéramide avec des substrats (quétiapine, cétirizine, oxycodone) ou inhibiteurs (fluoxétine, citalopram, sertraline, oméprazole, quinine, propranolol, ritonavir) de la PgP pourrait augmenter la biodisponibilité orale et les concentrations plasmatiques. L'association avec les inhibiteurs des cytochromes 3A4 et 2C8 peut augmenter les concentrations plasmatiques, comme décrit dans un cas de tachycardie ventriculaire lors d'usage abusif de lopéramide concomitant à la prise de famotidine (antihistaminique H2, inhibiteur du 3A4).

En France, le lopéramide est soumis à prescription médicale obligatoire (médicament inscrit sur la liste II) à partir de 0,04 g, soit 20 gélules de 2 mg. En deçà, la vente libre sans ordonnance en pharmacie est possible mais limitée à une quantité maximale remise à 0,024 g (correspondant à 12 gélules de 2 mg).

En conclusion, le potentiel d'abus du lopéramide existe (il fallait y penser pour un médicament dont l'activité est essentiellement périphérique !). En pratique, devant une suspicion de mésusage de lopéramide, la question d'une orientation spécifique en addictologie se pose, et de plus il faut penser à surveiller les risques cardiaques potentiellement associés et les éventuelles interactions médicamenteuses pouvant potentialiser ces risques cardiaques.

Étude des freins et leviers à la déclaration par notification spontanée des cas de mésusage ou de dépendance aux opioïdes analgésiques prescrits en médecine générale, région Occitanie.

Lucille Ausseil, Hélène Peyrière, Hélène Donnadieu-Rigole - Montpellier

Il existe en France une nette augmentation des troubles de l'usage liés aux Opioides Analgésiques de Prescription (POA) (1). Ces cas restent cependant sous-notifiés via le système de Notifications Spontanées (NotS), au réseau français des centres d'addictovigilance (2). Les médecins généralistes (MG) étant en première ligne pour la prescription et le suivi de ces médicaments, une étude a été initiée auprès de ces praticiens afin de rechercher les freins et leviers de la notification de cas d'addictovigilance par les MG, dans le cadre d'une thèse d'exercice en Médecine.

Une enquête transversale descriptive observationnelle a été réalisée et un auto-questionnaire a été adressé aux MG de la région Occitanie du 17/09/2019 au 11/12/2019. Le critère de jugement principal était d'établir la proportion de médecins déclarant les cas de mésusage ou de dépendance aux POA ; les critères de jugement secondaires étaient de mesurer les freins et leviers à cette déclaration, puis d'établir le lien entre ces freins et le profil des MG.

Seulement 6 MG sur 123 répondants [(5%) (IC-95% : 2% ; 10%)] ont déclaré au moins un cas de mésusage ou de dépendance aux POA par NotS. Concernant les freins à la déclaration, certains sont non spécifiques : le manque de temps (57%), la complexité des procédures de déclaration (36%) ou la tendance générale à la sous-déclaration. D'autres

sont spécifiques : la difficulté du diagnostic (66%), le manque de connaissances (i) du système d'addictovigilance (8% savent comment déclarer les cas) ou (ii) en addictologie (2% connaissent le questionnaire POMI). De plus, 30% des MG pensent que les cas ne sont pas déclarés par culpabilité ou peur du litige. Concernant les leviers, l'adaptation des procédures de déclaration (73%) et la rémunération (33%) sont évoquées par les MG. La majorité des MG sont demandeurs d'une meilleure coordination et de formation en addictovigilance et en addictologie, 79% attendent des retours sur enquêtes et 86% une aide au diagnostic.

En apport d'une meilleure coordination entre les MG et les centres d'addictovigilance et d'addictologie, des outils simples comme la communication sur l'échelle de dépistage POMI et sur le site « signalement.sante.gouv.fr » pourraient être des clefs à cette problématique de sous-déclaration. Il serait également important de communiquer sur le respect de l'anonymat des déclarations.

(1) Ponté C, de Germa S, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Consommation d'analgésiques chez les sujets présentant un trouble d'usage de substances. *Therapies*. 2018 ; 73 : 570.

(2) Lapeyre-Mestre M. Identification and tracking of addictovigilance signals in general practice : which interactions between the general practitioners and the French addictovigilance network ? *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 ; 32 : 641 2

De l'importance de respecter les durées de prescription des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone) à visée hypnotique

Docteur Céline Eiden - Montpellier et Professeur Anne Roussin - Toulouse

La durée de prescription des benzodiazépines et apparentés (zolpidem et zopiclone) à visée hypnotique est limitée à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie. Cette limitation est fondée sur des arguments pharmacologiques des effets de ces modulateurs allostériques du récepteur GABA_A. En effet, à partir de quelques semaines de traitement, se développe une tolérance pharmacologique avec disparition progressive de l'effet hypnotique et les risques d'effets délétères augmentent (sommolence diurne, troubles de la mémoire, chutes, accidents,...). En parallèle, se met en place une dépendance physique (caractérisée par des signes de sevrage à l'arrêt avec principalement une insomnie et de l'anxiété). De plus, dans le continuum du développement des troubles de l'usage de ces substances psychoactives, une véritable addiction peut s'installer avec un « craving » pour ces substances.

Les patients devraient être informés par leur médecin et leur pharmacien de ces raisons pharmacologiques à la base de la limitation de la durée de ces traitements. Ils doivent être conseillés sur les modalités de réduction progressive de la dose (l'arrêt brutal étant à risque d'entraîner une persistance des prises pour soulager les signes de sevrage).

Depuis plusieurs années, les agences sanitaires ont lancé, dans un plan d'action concerté, des signaux d'alarme afin de

promouvoir le bon usage de ces médicaments. Des recommandations de bonne pratique sont disponibles pour faciliter l'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés proposant des outils d'évaluation de la dépendance et d'aide à l'arrêt (échelle ECAB d'attachement aux benzodiazépines, agenda de sommeil, calendrier de décroissance posologique...)*. Ces modalités sont à proposer à tous les patients, qui sont traités par ces médicaments depuis plus de 4 semaines. Après une évaluation de la capacité d'arrêt, une réduction progressive des doses établie en collaboration avec le patient est proposée. La diminution graduelle des doses ne supprime pas le syndrome de sevrage mais améliore sa sévérité. Les formes galéniques de ces médicaments ne sont cependant pas toujours adaptées à ces protocoles d'arrêt. Des recommandations canadiennes fondées sur une revue systématique d'études sur la déprescription des benzodiazépines et apparentés hypnotiques, portent sur les modalités pratiques de sevrage progressif de ces médicaments hypnotiques (*Can Fam Physician* 2018;64 :339). La réduction des doses établie en collaboration avec le patient est de l'ordre d'environ 25% chaque quinzaine et, si possible, de 12,5% de réduction vers la fin.

*https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arrêt-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire

Médicaments & Reproduction



Alcool et Grossesse : ce que savent les femmes...

Docteurs C Damase-Michel, E. Garat, I. Georges, A Le Guillou, N. Magro, M. Maurel, D. Taylor - Toulouse

Les effets tératogènes et sur le neurodéveloppement de l'enfant exposés in utero à l'alcool sont bien décrits et nous les avons évoqués à plusieurs reprises dans BIP ; Néanmoins, on identifie en France chaque année plusieurs milliers d'enfants souffrant du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). Que faire pour améliorer la prévention dans ce domaine ?

Une équipe de 6 étudiants en médecine a réalisé en Février dernier une enquête auprès de 200 femmes en âge de procréer, diffusée via les réseaux sociaux. Le questionnaire portait sur leur connaissance du SAF, des campagnes de prévention, et de la « facilité » à en parler avec un professionnel de santé. Les $\frac{3}{4}$ des participantes avaient entre 18 et 25 ans et près de la moitié étaient

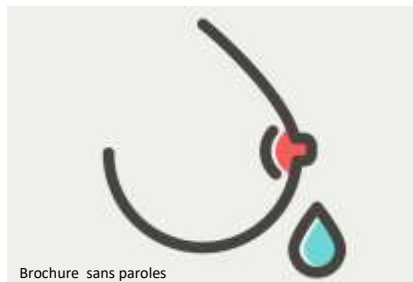
étudiantes ou en activité dans le domaine de la santé. Plus du tiers des femmes ont dit avoir peu ou pas d'information sur le SAF et plus de la moitié n'est pas au courant de campagnes de prévention. La majorité n'identifie pas la bière comme boisson alcoolisée à proscrire. Neuf femmes sur dix se considère insuffisamment informées et la discussion avec un professionnel de santé ne leur paraît pas aisée !

Cette enquête suggère la nécessité de plus de visibilité dans les campagnes d'information (avec un support plus adapté aux (jeunes) tranches d'âges concernées (réseaux sociaux ?) et une formation plus « marquante » des professionnels de santé pour améliorer leur implication dans ce domaine.

L'évaluation des médicaments pendant l'allaitement : une affaire pas si simple !

Docteur Justine Bénévent - Toulouse

Les triptans sont des agonistes sérotoninergiques, indiqués dans les migraines et algies vasculaires de la face. Bien que la migraine s'améliore chez de nombreuses femmes pendant la grossesse, les crises migraineuses réapparaissent généralement peu après l'accouchement. Jusqu'à présent les données sur la sécurité d'utilisation des triptans pendant l'allaitement étaient très peu nombreuses et les propriétés vasoconstrictrices de ces médicaments incitaient à la prudence. Une étude a récemment été conduite en Norvège, sur 19 femmes allaitantes souffrant de migraine (*Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021 Mar 17), pour quantifier l'excrétion dans le lait de 6 triptans (almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan et zolmitriptan). Un faible passage dans le lait maternel (<10% de la dose) a été



retrouvé pour les différents triptans. Ces résultats sont donc rassurants et permettent d'éclairer l'évaluation individuelle qui doit être réalisée pour chaque patiente allaitante avant la prescription de triptans.

Cette étude illustre avant tout la difficulté rencontrée lors de l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant l'allaitement que ce soit pour trouver des volontaires acceptant de participer ou pour la logistique que ce type d'étude implique. En effet, après la prise du médicament, les participantes avaient pour consigne de recueillir leur lait à des intervalles de temps prédéfinis (0, 1, 2, 4, 8, 12 et 24 heures après), puis de congeler les échantillons de lait avant qu'ils soient transportés par courrier express au laboratoire d'analyse. Cette étude a nécessité six années pour être menée à bien !

Covid 19 – Peut-on vacciner les femmes enceintes ?

Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse

D'après différents auteurs, les femmes enceintes seraient plus à risque de complications (respiratoires, cardiovasculaires...) lors d'infection à Covid19. De ce fait, on peut s'interroger sur l'intérêt de vacciner, contre la Covid19, cette population.

Les études chez l'animal réalisées avec les vaccins Pfizer et Moderna n'ont pas retrouvé d'effets tératogène et fœtotoxique. Les données animales avec le vaccin d'AstraZeneca n'ont pas encore été transmises. Les données d'évaluation chez la femme enceinte sont quasi-inexistantes à ce jour. Dans les essais cliniques des vaccins à ARNm de Pfizer et Moderna, 23 et 13 grossesses inattendues ont été rapportées respectivement. Aucun effet indésirable n'est survenu chez ces femmes enceintes. Le mode d'action des vaccins à ARNm rend peu probable un risque malformatif. Les données concernant d'autres vaccins non vivants comme

celui de la grippe sont d'ailleurs rassurantes.

Compte tenu de ces données, la vaccination peut être envisagée chez la femme enceinte, plutôt à partir du 2nd trimestre de grossesse, notamment si elle présente des facteurs de risque importants (obésité, diabète...) de covid sévère ou en cas de risque élevé de contamination (profession médicale, en milieu scolaire...). Les vaccins ARNm (Pfizer et Moderna) semblent préférables pour cette population compte tenu de l'absence de données animales, à ce jour, pour le vaccin AstraZeneca et d'une fréquence plus élevée de syndromes grippaux post-vaccinaux. D'après les premières données américaines et israéliennes, la vaccination pendant la grossesse pourrait, par ailleurs, conférer une immunité au nouveau-né par transmission des anticorps maternels.

" Un peu de méthodologie pour mieux lire et comprendre les articles "

Professeur Pierre Biron
Professeur Honoraire de Pharmacologie Médicale
Faculté de Médecine de Montréal - Canada

Relative ou absolue ? Cela fait toute la différence

Une différence *relative* attribuée à un traitement est un chiffre qu'on peut qualifier de « immatériel » car il peut s'appliquer à n'importe quel critère de la maladie étudiée, et quelle que soit sa fréquence normale dans la population visée, représentée dans un essai clinique par celle du groupe témoin. C'est un chiffre théorique, une abstraction, une variable dérivée utile pour appuyer la confiance dans un lien de causalité et pour faire des comparaisons et des projections en épidémiologie. On l'utilise en recherche fondamentale dont l'objectif est de comprendre les corrélations entre les phénomènes et les liens de causalité qui les expliquent; c'est une science *explicative*. On l'a utilisé beaucoup pour démontrer que le tabac induit des cancers et des infarctus.

Tandis que la différence *absolue* est ancrée dans la réalité, on la qualifie de « matérielle », elle concerne du concret. Elle mène à des prises de décisions et elle convient à la recherche médicale *appliquée* où l'on doit formater les résultats en termes pratiques et utiliser la différence de risque entre témoins et traités. On recherche la pertinence d'un résultat après une intervention. Seule une différence absolue peut servir de base à une décision pragmatique comme celle prise par un prescripteur quand il doit choisir - ou ne pas choisir - un nouveau produit dans le traitement ou la prévention d'une maladie donnée. Dans la vie courante on fait de même.

Le Nombre (qu'il est) Nécessaire de Traiter (NNT, *Number Needed to Treat*) est l'inverse arithmétique d'une différence absolue. Si celle-ci est de 5% ou 0,05, l'inverse est $1 / 0,05 = 20$.

Un promoteur formate les résultats Risques relatifs pour un bénéfice, risque absolu pour un effet nocif Référence : Ridker et al., NEJM 2008 ; 359 : 2195

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque controversé, la rosuvastatine Crestor® est un médicament de la famille dite des statines. Les ventes du Crestor® ont rapporté des fortunes après la publication d'un essai clinique biaisé surnommé *Jupiter*, un rappel des profits astronomiques.

Un bénéfice : moins de coronaropathies

Le critère principal d'évaluation était un épisode coronarien grave (angine instable, crise cardiaque, stent, pontage) au cours des 2 ans que dura l'essai. Le taux de problèmes coronariens sévères fut de 2,8% chez les témoins sous placebo et de 1,6% dans le groupe médicamenté.

La différence absolue en faveur du produit est par soustraction de -1,2%. C'est le vrai taux de protection. Signifiant que 1 patient sur 83 sera protégé ($100/1,2 = 83$) et que 82 autres prendront la pilule quotidienne pour rien ($82 \text{ patients} \times 2 \text{ ans} \times 365 \text{ jours} = 58\,846$ comprimés en tout).

La différence relative obtenue par division est de 1,75 fois plus ($2,8 / 1,2$) d'incidents cardiaques sous placebo et le taux de protection est de 57% ($100\% / 1.75$), ce qui paraît bien. La publication de Jupiter ne mentionna que ce degré de protection dans les conclusions, le résumé et toute la publicité qui en découla. Les cardiologues se mirent à dire aux patients que cette pilule coupait en deux leur risque cardiaque.

Un effet indésirable : le diabète T2

Quand ce fut le temps de rapporter un effet indésirable, le promoteur fit l'inverse. L'apparition d'un diabète en est un parmi d'autres. Le taux de nouveaux diabètes apparus durant l'étude fut de 2,4% dans le groupe placebo et de 3% dans le groupe rosuvastatine. La différence absolue en défaveur du produit et obtenue par soustraction est de +0,6%, et $1 / 177$ patients a souffert de cet effet nocif (puisque $100/0,6 = 177$).

Remarquez que l'avantage absolu de 1,2% d'incidents coronariens graves *en moins* n'est que 2 fois supérieur au désavantage de 0,6% de diabètes *en plus*. La différence relative est par division de 1,25 fois puisque $3/2,4 = 1,25$, donc **25%** plus de risque avec la statine.

Les auteurs se sont bien gardés de souligner le risque relatif de +25%, ils utilisèrent donc le +0,6%. Une façon de minimiser le danger par 42 fois ($25/0,6 = 42$).

Cette double manipulation, tant du bénéfice que d'un tort, est fréquente dans les rapports préparés en sous-main par les rédacteurs anonymes des promoteurs d'une étude. Et les prestigieuses revues qui publient ces essais ferment les yeux sur ce biais de présentation.

Note : Si les témoins avaient eu un taux de maladie coronaire de 28% en deux ans et de 16% sous Crestor®, la différence absolue aurait été de 12%, un bénéfice tangible puisque 1 patient sur 8 aurait été protégé et seulement 7 l'auraient pris pour rien ($7 \text{ patient} \times 2 \text{ ans} \times 365 \text{ jours} = 5\,110$ comprimés). La différence absolue tient compte de la fréquence de la maladie chez les témoins dans l'essai. Et le bénéfice aurait été 20 fois plus grand que le risque de diabète.

Pour la pertinence des résultats, changer l'hypothèse nulle.

Introduction

La modification de l'hypothèse nulle pourrait aider à séparer la signification clinique de la signification statistique dans les essais contrôlés de médicaments. Lorsqu'une différence est constatée dans un essai clinique entre deux groupes comparés, des tests de signification sont effectués sur l'hypothèse nulle d'une différence de zéro. Cela s'applique aux essais dits explicatifs (preuve de concept, exploratoires) et à l'analyse préliminaire d'un essai pragmatique.

L'hypothèse H_0 ne permet de répondre qu'à une seule question : la différence numérique observée entre deux groupes est-elle due à la variabilité de l'échantillonnage ou à une différence réelle entre le groupe exposé et le groupe de contrôle. Une analyse statistique valide répondra à cette question et à cette seule question. Elle ne prouve pas par elle seule que le médicament étudié soit à l'origine de cette différence. Il faut également montrer qu'il n'y a pas eu de biais et de facteurs de confusion : les patients, les mesures et les conditions doivent être identiques dans les deux groupes expérimentaux ; l'exposition au placebo et au *verum* doit être conforme au protocole dans les deux groupes.

Un essai pragmatique vise à aider les médecins à prendre des décisions sur une option thérapeutique. L'amplitude du bénéfice est primordiale, et pas seulement la confiance dans la causalité, un prérequis obligatoire. Ce concept fut mis de l'avant par Daniel Schwartz, le pionnier de la statistique médicale en France (*Connaissance ou décision. Attitude explicative – Attitude pragmatique. Journal de la société statistique de Paris 1994; 135(2) : 3-18*).

L'argument : changer l'hypothèse nulle

Une solution, et c'est mon argument, consisterait à faire passer l'hypothèse nulle de 0 à une certaine différence *absolue* prédéterminée, le *delta* en jargon statistique. Cette différence minimalement significative d'importance clinique

serait déterminée par des experts de contenu et de contenant sans conflit d'intérêt. On l'utilise déjà dans les essais de non-infériorité.

Les différences absolues de risque sont la base du calcul des nombres nécessaires de traiter (NNT par la suite) et servent de numérateur au rapport bénéfices/risques devant éclairer la prise de décision médicale, tant en matière de santé publique que de pratique médicale. Il y a aussi des NND (nombre nécessaire de dépister) pour les examens, des NNV pour les vaccins.

Pensez à ce qu'il adviendrait des essais de prévention cardiovasculaire si leurs auteurs n'étaient pas autorisés à revendiquer une "efficacité clinique" lorsque les NNT pour éviter la mort ou des événements « durs » étaient supérieurs à 50 années-patients. Ils seraient presque tous négatifs pour les antihypertenseurs et les hypoglycémifiants oraux et tous négatifs pour les hypolipidémifiants.

Il est inacceptable qu'une simple différence de risque relatif, quelle que soit la valeur p , soit considérée comme suffisante pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Pour les anticancéreux de dernier recours, ce serait la même chose si on exigeait comme hypothèse nulle une prolongation, par exemple, de plusieurs mois de vie ajustée en fonction de sa qualité.

Si l'on appliquait un changement de l'hypothèse nulle dans l'analyse pragmatique des essais de médicaments de prévention cardiovasculaire, très peu atteindraient même le sacro-saint $p < 0,05$ (qui est de toute façon trop faible et devrait être remplacé par 0,005 et même 0,001 selon certains statisticiens comme Colquhoun et d'autres) et nous économiserions des milliards en dépenses pharmaceutiques inutiles, coûteuses et consommatrices de ressources. Toute une littérature médicale irait aux poubelles.

L'épistémologie des essais cliniques revisitée : Comment tricher discrètement par un trompeur mélange des genres

Réflexion sur les deux sortes de mesures de contrôle contre les biais dans un essai clinique contrôlé

Introduction

Le bénéfice d'une intervention est évalué par la supériorité d'un critère de jugement principal observé dans un groupe expérimental comparé à un groupe témoin, en évitant les biais et facteurs de confusion. Après avoir confirmé la confiance dans un lien de causalité (validité interne), on doit confirmer la confiance dans une utilité thérapeutique (validité externe). L'idée vient de Daniel Schwartz (*Connaissance ou décision. Attitude explicative – Attitude pragmatique. Journal de la société statistique de Paris 1994; 135: 3*) et de Joseph Lellouch (*Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. J Chronic Dis 1967; 20: 637 et J Clin Epidemiol 2009;62: 499*).

Quand on veut à tout prix avoir raison, qu'on soit

propriétaire d'un nouveau produit en quête d'autorisation ou promoteur d'une hypothèse en quête de valorisation, le risque est fort que l'on négligera la distinction entre les deux approches et qu'on « mélangera les genres » à son profit, la plus fréquente tricherie étant de faire croire qu'un très petit « p » témoigne de l'ampleur du bénéfice et cela, avant même de tenir compte des effets indésirables, contraintes et coûts ou qu'on minimise quand on ne les cachent pas.

« *Evidence Based Medicine (EBM) now suffers from too much internal elegance and too much external irrelevance* » comme le formule si bien l'épidémiologiste espagnol Juan Gérvas (Madrid, 2019).

« *The only crucial decision that needs to be made in the writing of a study protocol is the choice between an explana-*

tory and a pragmatic approach » (Murray GD Br J Surg 1991 ; 78 : 777).

« The fundamental issue is a distinction between pragmatic (managerial) and causal (explanatory) trials... The reasoning behind conclusions in drug trials needs to be straightened out » (Andersen B. Methodological errors in medical research. Blackwell Scientific Publications 1990, 70).

Deux approches

Les deux approches ont plusieurs noms, ce sont deux points de vue épistémologiques qui s'opposent.

Deux genres d'objectifs : l'efficacité biomédicale (*efficacy*) et l'effectivité thérapeutique (*effectiveness*).

Deux démarches: celle d'ordre explicatif et la démarche d'ordre pragmatique.

Deux validités: l'interne diffère de l'externe, tant par ses principes que ses objectifs.

Deux objectifs : la connaissance (par le chercheur) diffère de l'utilité (pour le prescripteur), elle diffère de l'information aidant à la prise de décision. Cette décision peut être *collective* quand l'autorisation de mise sur le marché est accordée par l'agence du médicament, et *individuelle* quand le soignant signe une ordonnance. Ce que les Anglais expriment en opposant les *Knowledge driven trials* aux *Decision driven trials*.

Deux sortes de confiance : soit dans l'imputabilité ou causalité (i.e. le bénéfice est vraiment dû au produit) soit dans la pertinence, l'utilité, l'applicabilité, le service médical rendu, l'intérêt pratique de l'ampleur, laquelle ampleur – appelée *delta* par les statisticiens ou *bénéfice absolu* par Boissel et Boussageon (*Médecine 11; 2015, 32*) – sera déterminée de façon impartiale par consensus en tenant compte des effets indésirables, des contraintes posologiques et des coûts directs et indirects au patient et à la collectivité. Ce *delta* sera inmanquablement *trop petit* si on laisse le choix au promoteur du produit testé; inversement ce même *delta* dans les essais dits de non-infériorité est malheureusement *trop grand* s'il est choisi par le sponsor du produit étudié.

Deux modalités statistiques : l'analyse par protocole diffère de celle par intention de traiter. La première utilise l'*exposition réelle* au produit testé dans les groupes comparés, la seconde utilise l'*assignation* à un traitement, qui s'apparente au geste d'un prescripteur.

Deux hypothèses nulles sont requises dans l'analyse des

chiffres: l'une est celle d'une différence supérieure à zéro, l'autre *devrait* être celle d'une différence supérieure à un certain *delta*, c.a.d. une différence de grandeur cliniquement significative, prédéfinie ou déterminée après prise en compte des effets indésirables, des contraintes, et des coûts; aussi appelée méthode du *handicap*. Pour Boissel et Boussageon, la question épistémologique se présente ainsi : il faut distinguer entre causalité et seuil de réponse.

Deux sortes de similitudes des patients: la comparabilité des groupes randomisés entre eux sert à la validité interne, tandis que la pertinence de la population incluse (par sélection des participants) est définie par la population visée (i.e. par l'indication stipulée dans le protocole).

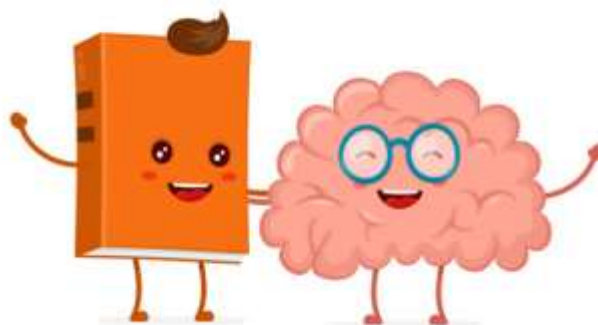
Deux types de critère de jugement principal: l'un est biologique ou biomédical et peut être cliniquement simplifié tandis que l'autre est thérapeutique et le plus pertinent possible à la population visée et à ses valeurs.

Deux objectifs : validation d'un concept pharmacologique (*proof-of-concept*) ou encore validation d'une décision thérapeutique (*managerial decision*).

On peut dire que les Phases II sont surtout *explicatives* (dans le sens que nous l'employons) mais que tous les essais pivots de Phase III sont à la fois *explicatifs* ET *thérapeutiques*. L'essai de Phase II est dit *exploratoire* quand la pertinence clinique n'est pas recherchée à ce stade.

Othmar Keel, historien de la médecine, l'avait bien compris : « D'innombrables chercheurs qui se réclament de la médecine des preuves ne suivent pas les règles rigoureuses assurant (a) la confiance dans un lien de causalité et (b) dans son applicabilité à la pratique. La science clinique et le savoir médico-pharmaceutique sont en crise, détournés, pris en otage. Les utilisateurs de la médecine factuelle ne respectent pas les principes de l'épistémologie scientifique » (*Médecine, 11; 2015, 36*). Ces deux genres – explicatif (causal) d'une part, pragmatique (décisionnel) d'autre part - ne sont pas à mélanger.

Mais c'est tellement facile de tricher sans que cela ne paraisse en mélangeant ces deux genres, par ambition professionnelle (meneurs d'opinion, éducateurs, rédacteurs de directives, tous sponsorisés) ou intérêt financier (fabricants et leurs sociétés de recherche, relationnistes et rédacteurs; revues savantes, associations professionnelles). Ou encore de le faire sans s'en rendre compte par ignorance ou par innumération épistémologique et statistique.



Brèves des Agences du Médicament

A retrouver sur www.ansm.sante.fr

Onasemnogene abeparvovec Zolgensma® et risque microangiopathies thrombotiques. L'onasemnogene est indiqué dans l'amyotrophie spinale. A ce jour, environ 800 patients ont reçu ce traitement dans le monde. En France, il est disponible en ATU de cohorte. Des microangiopathies thrombotiques ont été rapportées chez des patients atteints d'amyotrophie spinale traités par onasemnogene, principalement dans les premières semaines. Un bilan biologique spécial est demandé pour le suivi.

Tofacitinib Xeljanz® et augmentation du risque cardio-vasculaire et tumoral malin par rapport aux antiTNF-alpha ? Le tofacitinib est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique ou la rectocolite hémorragique. Les données préliminaires d'un essai clinique dans la polyarthrite rhumatoïde (A3921133) suggèrent un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer cutané non mélanome) chez les patients traités par tofacitinib en comparaison aux patients traités avec un anti-TNF-alpha. Le risque de tumeurs malignes a déjà été observé avec ce médicament et figure dans le RCP. L'EMA évalue ces données.

Glifozines : dapagliflozine Forxiga®, dapagliflozine/metformine Xigduo® : Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale). Suite à la remontée de cas de pharmacovigilance, un risque d'acidocétose diabétique et un risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) en association avec la prise de dapagliflozine ont été démontrés en 2016 et 2018 par l'EMA. Les professionnels de santé doivent informer les patients de l'existence de ces 2 risques en cas de prise de cet inhibiteur de SGLT2. Chez les

patients avec une suspicion ou un diagnostic d'acidocétose diabétique, le médicament doit être immédiatement arrêté. La reprise de l'inhibiteur du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'acidocétose diabétique sous inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée, sauf dans le cas où un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé. Le médicament doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Au cours de ces deux situations, la reprise de la dapagliflozine peut être envisagée quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient. Par ailleurs, des cas post-commercialisation de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) ont été associés aux inhibiteurs du SGLT2. La gangrène de Fournier est une infection rare, mais grave et pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital. Une infection uro-génitale ou un abcès périnéal peut précéder la fasciite nécrosante. En cas d'apparition de douleur intense, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement de la région génitale ou périnéale s'accompagnant de fièvre ou de malaise(s), les patients doivent consulter immédiatement. Si une gangrène de Fournier est suspectée, il convient d'arrêter l'inhibiteur du SGLT-2 et d'instaurer rapidement une prise en charge adaptée (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical).

Pensez à déclarer ces effets indésirables et d'autres à votre CRPV. Pour toute question sur les médicaments, leurs bénéfices, leurs risques et leurs prescriptions, interrogez votre CRPV : coordonnées en page 2 de ce BIP OCCITANIE



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 II (Amélioration "importante") :

- **Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor Kaftrio®**, Ivacaftor (Kalydeco®), demande d'inscription de la trithérapie KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et d'extension d'indication de la spécialité KALYDECO 150 mg (ivacaftor), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ; ces deux spécialités étant utilisées en association dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus.

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3220496/fr/kaftrio/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor

ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :

- **Dexaméthasone Dexamethasone Krka®** ; **Dexaméthasone Mylan®** 4 mg/ml, solution injectable/ pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - « Infection à coronavirus SARS-COV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3218707/fr/dexamethasone-krka-dexamethasone
https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3234976/fr/dexamethasone-mylan-dexamethasone

- **Ibrutinib Imbruvica®** 140 mg -280mg- 420 mg et 560 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :
 - « En association au rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
 - * Chez les patients adultes atteints de LLC non préalablement traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983527/fr/imbruvica-ibrutinib

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

- **Onasemnogene abeparvovec Zolgensma®** 2 x 1013 génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion, indiquée dans :

- « Le traitement :
 - * des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1,
 - * des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 »
- ASMR III : patients symptomatiques et pré-symptomatiques ayant 1 ou 2 copies du gène SMN2
- ASMR V : patients symptomatiques et pré-symptomatiques ayant 3 copies du gène SMN2

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225241/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec

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

- **Bulévirtide Hepcludex®** 2 mg, poudre pour solution injectable indiqué dans :
 - « Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).
 - * Chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alfa pégylé. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225171/fr/hepcludex-bulevirtide

- **Encorafenib Braftovi®** 75 mg, gélule, indiqué dans l'extension d'indication :
 - « en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225652/fr/braftovi-encorafenib

- **Isatuximab Sarclisa®** 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion indiqué :
 - « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3231122/fr/sarclisa-isatuximab

- **Sofosbuvir / velpatasvir Eplusa®** 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :
 - « Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kg. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983840/fr/epclusa-sofosbuvir/-velpatasvir

ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu) et ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)

- **Céfiderocol Fetcroja®** 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :
 - « Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
 - * ASMR V : Uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas* spp., avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallob- β -lactamases [NDM, VIM, IMP], ou de bactéries 26 février 2021 non fermentaires telles que *A. baumannii* ou *S. maltophilia*) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.
 - * ASMR IV : Chez les patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallob- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3234697/fr/fetcroja-cefiderocol

- **Pegvaliase Palynziq®** 2,5 mg, 10 mg et 20 mg, solution injectable en seringue indiqué dans :
 - « traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 μ mol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3222097/fr/palynziq-pegvaliase

ASMR V (absence d'amélioration du service rendu)

- **Acide gadoxétique Primovist®** 0,25 mmol/mL, solution injectable, seringue préremplie indiqué dans :
 - « La détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur le type de lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM). PRIMOVIST doit être utilisé uniquement lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut être obtenu au moyen d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et lorsqu'une imagerie en phase retardée est nécessaire. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225192/fr/primovist-acide-gadoxetique

- **Anakinra Kineret®** 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie, dans l'extension d'indication :
 - « Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). KINERET doit être administré en association avec la colchicine, s'il y a lieu. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982828/fr/kineret-anakinra

- **Belantamab mafodotin Blenrep®** 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion indiqué en :
 - « Monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225163/fr/blenrep-belantamab-mafodotin

- **Canakinumab Ilaris®** 150 mg, poudre pour solution injectable et solution injectable, dans l'extension d'indication :
 - « Traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA) chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et par corticoïdes systémiques. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982751/fr/ilaris-canakinumab

- **Catridécacog Novothirteen®** 2 500 UI poudre et solvant pour solution injectable indiqué dans :
 - « Traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en facteur XIII-A. Le catridécacog peut être utilisé à tout âge »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225180/fr/novothirteen-catridecagog

- **Délaflaxacine Quofenix®** 450 mg, comprimé indiqués dans :
 - « Traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez l'adulte lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3225208/fr/quofenix-delaflaxacine

- **Fostamatinib Tavlesse®** 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés indiqué dans :
 - « Traitement de la thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3227022/fr/tavlesse-fostamatinib

- **Ledipasvir/sofosbuvir Harvoni®** 90 mg/400 mg en comprimés pelliculés indiquée dans :
 - « Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 12 ans. »
https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983301/fr/harvoni-ledipasvir/-sofosbuvir
- **Nintédanib Ofev®** 100 mg et 150 mg, capsules molles indiqué dans les extensions d'indications :
 - « Chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID SCS). »
 - « Chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif. »
https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984523/fr/ofev-nintedanib
- **Olaparib Lynparza®** 100 mg et 150 mg, comprimé indiqué dans l'extension d'indication :
 - « En monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. »
https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982939/fr/lynparza-olaparib
- **Ozanimod Zeposia®** 0,23 mg + 0,46 mg et ZEPOSIA 0,92 mg (ozanimod), gélules, indiquées dans :
 - « Traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »
https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3226320/fr/zeposia-ozanimod
- **Sécukinumab Cosentyx®** 150 mg, solution injectable en seringue prérempli et en stylo prérempli (B/1 et B/2 pour chaque) dans l'extension d'indication
 - « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans, candidats à un traitement systémique. »
https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984104/fr/cosentyx-secukinumab
- **Sofosbuvir Sovaldi®** 400 mg, en comprimés pelliculés dans l'extension d'indication pédiatrique :
 - « Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 12 ans. »
https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983299/fr/sovaldi-sofosbuvir

