

## Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2021 28(2): 28 - 50

Jun 2021

### SOMMAIRE

#### ⇒ Editorial

- \* Le mésusage des IPP nous concerne tous ! Il y a URGENCE à agir

#### ⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

##### ● Pharmacologie Clinique

- \* Tout savoir sur les nouveaux médicaments anticancéreux pour obtention d'AMM : connaitre ou ne pas connaitre, telle est la question
- \* Nombre nécessaire de traiter : expérimental ou clinique?  $NNT_{exp}$  ou  $NNT_{clin}$  ?
- \* Liraglutide, un incrétinomimétique indiqué dans le traitement de l'obésité

##### ● PharmacoVigilance et PhamacoEpidémiologie

- \* Connaître le risque d'obstruction intestinale avec les incrétinomimétiques
- \* Alopecie et isotrétinoïne Curacné® : un mécanisme vitaminé
- \* Médicaments et Maladie de Dupuytren : une étude de PharmacoVigilance
- \* Effets indésirables médicamenteux chez les enfants : comment améliorer leur notification?
- \* Le déni de la qualité : à propos du sur-risque neurotoxique de l'ifosfamide en solution vu par la lorgnette de l'EMA
- \* Les médicaments : une cause fréquente mais méconnue d'hypertension artérielle
- \* Effets systémiques de dexaméthasone + ofloxacine gouttes Ciloxadex®
- \* Les phytophotodermatoses
- \* Médicaments du rhume à base de vasoconstricteurs : encore une fois... prudence!
- \* Quels sont les médicaments les plus fréquemment en cause dans les décès d'origine médicamenteuse ? Résultats d'une étude mondiale
- \* Un effet indésirable méconnu : la modification de la perception des sons sous antiépileptiques
- \* Syndrome sérotoninergique et linézolide
- \* Méconnaissance des effets neuropsychiatriques sous montelukast
- \* Montelukast : attention aux effets indésirables neuropsychiatriques
- \* Suivi de pharmacovigilance renforcé des vaccins contre le SARS-CoV-2
- \* Neuroleptiques, myocardite et cardiomyopathie dilatée

##### ● Médicament et Covid – 19

- \* Impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France : premiers résultats de EPIPHARE
- \* Thromboses atypiques et vaccins anti COVID
- \* Facteurs cliniques et type d'anticancéreux associés à la sévérité de COVID-19 chez les patients atteints de cancer
- \* Usagers de substances psychoactives et vulnérabilité à la COVID-19

##### ● Addictovigilance

- \* Prégabaline : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage
- \* Co-prescription de méthylphénidate et d'un médicament de substitution de la dépendance aux opioïdes : quelle vigilance ?
- \* Conduite sous dronabinol Marinol® : un flou juridique en rétrocession!

##### ● Médicaments & Reproduction

- \* Prégabaline et grossesse
- \* Une susceptibilité génétique pour les effets tératogènes

#### ⇒ Brèves de l'ANSM

#### ⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

#### 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](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.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](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)  
Déclaration en ligne: <https://signalement.social-sante.gouv.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](mailto:dopage@chu-toulouse.fr)
- **Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**  
Site : [www.efemeris.fr](http://www.efemeris.fr) / E-mail : [medrepro@chu-toulouse.fr](mailto:medrepro@chu-toulouse.fr)
- **Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)**

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](mailto: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](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : [www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/](http://www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/)  
Déclaration en ligne: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**  
Tel : 04 67 33 62 61  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail: [toxico@chu-montpellier.fr](mailto:toxico@chu-montpellier.fr)

## Le mésusage des IPP nous concerne tous ! Il y a URGENCE à agir

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

Bip Occitanie comme d'autres s'est souvent ému de la banalisation de la prescription des IPP, de leur utilisation non rationnelle et des conséquences afférentes. À tel point que, après des années d'enseignement, je dis et redis aux étudiants en médecine que le principal effet indésirable des IPP est représenté par leur mésusage !

Une étude des internistes, gastro-entérologues et pharmacologues de Saint-Étienne vient malheureusement de confirmer, une fois encore, cette triste et grave réalité. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective menée au CHU de Saint-Étienne dans plusieurs services dont la gastro-entérologie. Il s'agissait d'analyser l'adéquation des prescriptions d'IPP au long cours avec les recommandations.

Les résultats sont édifiants ! Sur une période de trois mois, 30,7 % des patients hospitalisés avaient une prescription d'IPP au long cours. La prescription était non conforme dans 45 % des cas. L'indication la plus fréquente

était la coprescription d'un antiagrégant plaquettaire ou d'un anticoagulant chez les sujets à risque de saignement. Comme il a déjà été observé dans d'autres études, la justification de la modification était inconnue dans 83 % des cas (*Thérapie 2020, 75, 649*).

Le constat est net et sans bavure : environ 1/3 des patients hospitalisés reçoit un IPP au long cours et la moitié de ces prescriptions ne respecte pas les recommandations des bonnes pratiques. Malgré cela, une majorité des patients (75 %) se déclare prêt à essayer d'arrêter leur IPP. Mais nous savons, combien cela est très souvent plus que difficile...

Il nous faut divulguer cette information. Il nous faut tous, tous ensemble, agir devant cette épidémie, cette urgence !!!



# 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 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.*

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

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

**Lithium:** thymoanaleptique (ou encore stabilisant de l'humeur) de référence, à marge thérapeutique étroite, à équilibrer en s'aidant des valeurs de lithiémie (entre 0,4 et 0,8 mEq/l voire 1mEq/l et en se méfiant de grande variabilités interindividuelles.

**Oxazépam :** benzodiazépine de durée d'action intermédiaire (1/2 vie de 6 à 9h), surtout prescrite comme anxiolytique, dont l'effet dépressur s'explique par sa liaison aux sites BZD des récepteurs GABA, augmentant ainsi l'effet du principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, le GABA. L'oxazépam est le métabolite de plusieurs autres benzodiazépines.

**Risperidone :** La rispéridone est neuroleptique de seconde génération (dit à tort « atypique » car il l'est pas tant que cela !) agissant comme un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D2, D3 et D4), sérotoninergiques (5-HT<sub>2A</sub>), alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et H<sub>1</sub> histaminergiques (sans affinité pour les récepteurs cholinergiques).

**Périndopril :** inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), bien évalué sur le plan clinique (« effectiveness »).

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

Le tableau évoque un surdosage en lithium avec tremblements (fins des extrémités), confusion et dysarthrie. Il convient alors de demander un dosage de la lithiémie. Le laboratoire vous donne une valeur de 1,6 mEq/l, confirmant votre diagnostic.

L'origine de ce surdosage réside dans une interaction perindopril-lithium au niveau rénal. Il existe, au niveau du tubule proximal, une compétition entre les ions lithium et sodium lors de la réabsorption du sodium. Les IEC étant

natriurétiques (ce que nous oublions souvent), le lithium est réabsorbé, en présence de l'IEC perindopril, à la place du sodium, conduisant à l'hyperlithiémie et au surdosage.

Cette interaction, décrite pour la première fois à Toulouse en 1986 (*Lancet 1986 21;1:1448*) s'explique donc par l'effet natriurétique des IEC : elle s'observe ainsi aussi avec les sartans (ARA II), les diurétiques (sauf acetazolamide).

En pratique, pour son HTA, il conviendra de choisir un autre antihypertenseur, par exemple un anticalcique (dihydropyridine ou vérapamil) ou un bêta-bloquant, les sartans (ARA II) et diurétiques (quels qu'ils soient, thiazidiques ou du tube distal, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes) étant bien sur contre indiqués.

#### 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](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)
- Le portail de déclaration des événements sanitaires indésirables du Ministère de la Santé : [www.signalement.social-sante.gouv.fr](http://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. 86 ans est suivi pour une hypertension artérielle secondaire à des apnées du sommeil. Il est bien équilibré sous hydrochlorothiazide, perindopril, vérapamil, pravastatine et aspirine (posologies usuelles). A la suite d'une infection urinaire traitée avec succès par une fluoroquinolone, son médecin met en évidence une hypertrophie bénigne de la prostate. Il est vrai qu'il se lève depuis plusieurs années 4 ou 5 fois la nuit. Il le place sous alfuzosine (posologie usuelle). Une semaine plus tard, au cours d'un de ses levers nocturnes, il tombe lourdement et est conduit aux urgences où son épouse vous indique que « depuis qu'il prend ce produit pour la prostate, il lui a souvent dit qu'il avait l'impression de tête vide, de vertiges lorsqu'il se levait de son fauteuil ou de son lit ».*

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

**Réponse dans le prochain Bip Occitanie**

# Pharmacologie Clinique

## Tout savoir sur les nouveaux médicaments anticancéreux pour obtention d'AMM : connaitre ou ne pas connaitre, telle est la question

**Docteurs Cécile Conte et Fabien Despas - Toulouse**

Le domaine de la cancérologie présente un fort dynamisme en termes d'évaluation de nouveaux médicaments (1/4 des nouveaux médicaments ces 10 dernières années toutes spécialités confondues). Cet élan est la conséquence d'une meilleure compréhension de l'oncogénèse avec la découverte de nouvelles cibles pharmacologiques. Il s'inscrit également dans un contexte d'accès facilité au marché de ces nouveaux médicaments et d'une demande forte des patients d'avoir un accès rapide à l'innovation. Cependant, l'accès rapide à l'innovation n'est pas forcément bénéfique et des questions se posent sur les données d'efficacité et de sécurité réellement disponibles au moment de la mise sur le marché de ces médicaments.

Dans ce contexte, une étude a décrit les données d'efficacité disponibles au moment de l'autorisation par la FDA de tous les nouveaux médicaments anticancéreux approuvés pour la première fois entre 2000 et 2016. Les résultats soulignent plusieurs points. Sur la période d'étude,

92 nouveaux médicaments anticancéreux ont été approuvés par la FDA sur la base de 127 essais cliniques. L'autorisation se basait majoritairement sur des essais cliniques conduits en ouvert et près de la moitié des essais étaient effectués sans bras comparateur. La moitié des essais comprenaient moins de 200 patients. Concernant les critères de jugement utilisés, seulement 54 (42%) essais présentaient des résultats reposant sur une amélioration de la survie globale (SG), donc une majorité à partir de critères intermédiaires. Les résultats montraient une augmentation de la SG mais avec une amélioration médiane assez réduite : 2,4 mois (JAMA Netw Open 2020 Nov; 3: e2024406).

Face à ces résultats et aux limites méthodologiques abordées pour l'évaluation de ces médicaments : la dualité entre mise à disposition rapide des innovations et connaissances solides de ces nouveaux médicaments est un dilemme. Les essais cliniques et les études de phase IV complémentaires doivent être renforcés et accompagner toute la vie du médicament.

## Nombre nécessaire de traiter : expérimental ou clinique? $NNT_{exp}$ ou $NNT_{clin}$ ?

**Professeur Pierre Biron**

**Professeur Honoraire de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine - Montréal**

L'efficacité mesurée dans les essais cliniques ne se traduit pas nécessairement par une efficacité en pratique « clinique » (BMJ, 2008, 336, 516). Le Nombre Nécessaire de Traiter (NNT) expérimental ou  $NNT_{exp}$  est le NNT observé et calculé dans des conditions expérimentales nécessairement artificielles lors d'essais cliniques contrôlés et il ne peut être extrapolé tel quel à la pratique médicale quotidienne; surtout compte tenu des critères de sélection étroits des participants, décidés à la discrétion des promoteurs de l'essai et parfois suivis d'une période de rodage encore plus sélective, deux décisions qui augmentent les chances d'atteindre la signification statistique qui suffit (malheureusement) aux agences du médicament pour les autoriser, mais qui conduit inmanquablement à réduire la validité externe.

Par contre, le Nombre Nécessaire de Traiter clinique ou  $NNT_{clin}$  est celui raisonnablement extrapolé aux conditions cliniques des soins médicaux.

Le NNT est l'inverse arithmétique de la différence absolue du risque, et cette différence résulte d'une soustraction : le taux chez les témoins moins le taux chez les traités.  $NNT_{exp}$  est à l'efficacité biomédicale (*efficacy*) ce que  $NNT_{clin}$  est à l'effectivité thérapeutique (*effectiveness*).

La validité interne est la *confiance dans le lien de causalité* quand un groupe traité est amélioré par rapport au groupe témoin lors d'un essai clinique contrôlé (par randomisation, placebo, double-insu et autres mesures de contrôle).

L'amélioration est quantifiée par le taux de succès dans chaque groupe.

La validité externe est la *confiance dans la pertinence* de l'amélioration observée, notamment quand celle-ci est assez grande pour compenser les effets indésirables, les contraintes et les coûts associés au traitement. On compare le taux de succès des traités avec celui des témoins.

Pour quiconque connaît les biais involontaires (et parfois intentionnels) inhérents aux essais de médicaments, qui affaiblissent à la fois leur validité interne et externe, doubler le  $NNT_{exp}$  pour obtenir le  $NNT_{clin}$  n'apparaît pas comme une supposition déraisonnable même si l'ampleur reste arbitraire: j'ai choisi une augmentation de 2 fois au profit de cette discussion.

David Sackett, un des pères de la médecine factuelle, a proposé un tel ajustement, mais basé spécifiquement et uniquement sur le risque de base de ses patients par rapport au risque de base des sujets de l'essai (à l'inclusion). Son  $NNT$  ajusté au patient est le  $NNT_{exp}$  expérimental modifié par le risque de base relatif de son patient. Par exemple, si son patient a un risque à l'inclusion de moitié plus faible que celui des participants à l'essai, alors le  $NNT$  ajusté au patient =  $NNT_{exp} / 0,5$  ou  $NNT_{exp} \times 2$  (BMJ Clinical Research 1995, 310, 452).

Si on présentait aux patients le  $NNT_{clin}$  d'un traitement préventif pour des troubles bénins et isolés de tension,

glycémie, cholestérol, humeur, insomnie, dyspepsie et autres, ils auraient souvent envie d'y penser deux fois avant d'envisager d'entrer ainsi en pharmacothérapie, avec les conséquences médicales, psychologiques et financières que l'on connaît de ces traitements « à vie ».

En conclusion, une nouvelle tournure de la notion de NNT est proposée ici, ainsi que les raccourcis  $NNT_{exp}$  et  $NNT_{clin}$ . Nous convenons tous que « la signification cli-

nique » est un concept important car un essai clinique peut montrer la supériorité d'un médicament par rapport au placebo d'une manière qui est statistiquement, mais pas cliniquement, significative. Un essai peut avoir beaucoup de validité interne mais peu de validité externe; cette dernière lacune disqualifie tous les essais à visée pragmatique. À la fois intellectuellement et éthiquement.

## Liraglutide, un incrétinomimétique indiqué dans le traitement de l'obésité

**Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier**

En mars 2021, le laboratoire Novo Nordisk annonçait le lancement en France de Saxenda® (liraglutide 3 mg) dans l'indication obésité.

Le liraglutide est un agoniste du récepteur au GLP-1 déjà utilisé (comme l'exénatide ou le dulaglutide) dans le diabète de type 2. Le GLP-1 est une hormone intestinale (appelée « incrétine ») sécrétée par l'intestin lors des repas qui stimule la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie. Par un effet incrétinomimétique intense et prolongé, les agonistes du récepteur au GLP-1 entraînent une réduction des niveaux glycémiques chez le patient diabétique (sans provoquer d'hypoglycémie) mais aussi des effets sur la satiété, sur le ralentissement de la vidange gastrique et potentiellement des nausées, ce qui renforce son effet anorexigène.

D'où cette nouvelle indication du liraglutide 3 mg comme traitement de l'obésité pour laquelle il faut garder certains points à l'esprit : une administration en sous-cutané contraignante, une efficacité modérée (-5,4% de poids corporel vs placebo à 1 an), un traitement non remboursé équivalent à 10€/jour, un risque de contournement de

l'indication (comme pour tous les anorexigènes) et bien évidemment les risques d'un agoniste du récepteur au GLP-1 hautement dosé (170% de la dose maximale de liraglutide utilisée dans le diabète de type 2 !).

Certains de ces effets indésirables sont fréquents et non graves (irritations au site d'injection, vomissements, constipation) mais d'autres sont plus préoccupants parmi lesquels des pancréatites aiguës, des pathologies vésiculobiliaires (lithiases biliaires, cholécystectomies) et un doute sérieux sur certains cancers (pancréas, thyroïde).

Etant donnée la prévalence de l'obésité (17% soit plus de 8 millions de personnes en France), le marché est immense et ce médicament pourrait éventuellement être utile chez certains patients particuliers. Cependant, étant donné son effet modeste, ses contraintes, ses risques et les alternatives thérapeutiques possibles (diététique, exercice physique, chirurgie bariatrique), il rejoint la liste des médicaments de l'obésité dont la balance bénéfices/risques est douteuse et qui nécessite la plus grande vigilance.

# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Connaître le risque d'obstruction intestinale avec les incrétinomimétiques

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

Les médicaments incréto-mimétiques augmentent l'action des hormones intestinales, les incrétones et spécialement GLP-1 et déterminent, entre autres, une majoration de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose mais également une réduction de la motilité intestinale. Ainsi, ces médicaments sont fréquemment associés à une constipation. Un effet indésirable plus rare et plus grave, à type d'obstruction intestinale, a été suspecté avec ces médicaments mais pour l'heure non confirmé.

L'équipe de pharmacovigilance de Montpellier, experte dans le domaine de la pharmacologie clinique des médicaments du diabète, a utilisé la base mondiale de pharmacovigilance pour étudier cet effet indésirable potentiel. À partir de plus de 500 000 effets

indésirables médicamenteux enregistrés avec les médicaments du diabète entre 2007 et 2018, les auteurs ont identifié 452 obstructions intestinales avec les incréto-mimétiques. Ces observations sont 4,5 fois plus fréquentes avec les incréto-mimétiques qu'avec les autres médicaments du diabète et le signal est plus fort (ROR=4.5) avec les inhibiteurs de la DPP4 (gliptines) qu'avec les agonistes du GLP1 (ROR = 3.0).

Il existe bien donc un signal de pharmacovigilance à type d'obstruction intestinale avec la classe des incréto-mimétiques et au sein de celle-ci d'abord avec les gliptines.

À connaître, à prévenir et à déclarer à son CRPV (*Thérapie 2020, 75, 641*).



## Alopécie et isotrétinoïne Curacné® : un mécanisme vitaminé

**Kristelle Verollet (interne des Hôpitaux), Docteur Pascale Palassin - Montpellier**

L'alopécie est un effet indésirable rare mais néanmoins connu avec l'isotrétinoïne qui pourrait persister après l'arrêt du médicament. Les mécanismes proposés évoquent un phénomène dépendant de la dose, en lien avec l'arrêt de la phase anagène (phase de croissance du cheveu) et un ancrage défectueux des cheveux pendant la phase télogène (phase de chute du cheveu) provoquant une chute diffuse des cheveux (*J Cutan Med Surg*, 2019, 23, 451). Le mécanisme de l'alopécie induite par l'isotrétinoïne s'approche de celle induite par l'hypervitaminose A, l'isotrétinoïne étant un dérivé du rétinol, il est contre-indiqué en cas



d'hypervitaminose A ou de coprescription de vitamine A. Une hypervitaminose A est généralement liée à un excès d'apport, essentiellement alimentaire (matières grasses d'origine animale ou encore les carotènes d'origine végétale). Elle entraîne des phénomènes toxiques, notamment chez les patients atteints de diabète, d'hypothyroïdie, d'hyperlipémie, de glomérulonéphrite ou d'insuffisance rénale chronique qui sont réversibles à l'arrêt du traitement inducteur ou du régime riche en vitamine A. La concentration

sanguine en rétinol diminue progressivement au fur et à mesure de son stockage, principalement dans les cellules de Küpffer hépatiques (90% des réserves de l'organisme) dans lesquelles elle s'accumule jusqu'à saturation (*Cahier de formation en biologie médicale Bioforma*, 2007,38,14). Alors que la demi-vie de la vitamine A est d'environ 4 à 5 mois, celle de l'isotrétinoïne est d'environ 19 heures et celle de son métabolite, la 4-oxo-isotrétinoïne, de 29 heures, soit une élimination considérée complète en 9 jours environ.



La base internationale de pharmacovigilance, Vigibase®, recense 1381 cas d'alopécie dont 97% où

il est le seul médicament suspect avec 221 « dechallenges » positifs (disparition de l'effet à l'arrêt du médicament) et 16 « rechallenges » positifs (réapparition de l'effet à la reprise). Le rapport F/H est de 2 et la moyenne d'âge des patients de 25,8 ans (+/- 9,8 ans). Le délai d'apparition moyen après initiation du traitement était de 8 mois avec une médiane à 40 jours. Il s'agit d'un effet généralement réversible à l'arrêt du traitement, en l'absence d'autre cause d'hypervitaminose A non identifiée.

## Médicaments et Maladie de Dupuytren : une étude de Pharmacovigilance

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

La maladie de Dupuytren est une maladie fibro-proliférative conduisant à une contracture progressive et irréversible des doigts. Son origine reste inconnue bien qu'on ait évoqué des facteurs familiaux, métaboliques (alcool, diabète...), traumatiques ou même médicamenteux.

Le CRPV et le Service de Rhumatologie du CHU de Toulouse ont recherché dans la base OMS de Pharmacovigilance les médicaments imputés dans la survenue de cet effet indésirable médicamenteux (EIM). Parmi plus de 25 millions d'EIM enregistrés dans cette base, 157 concernent la maladie de Dupuytren. Il s'agit plutôt d'hommes (56%) surtout entre 45 et 64 ans. Les 3 premiers classes médicamenteuses « suspectes » étaient les neuropsychotropes (31% avec les antiépileptiques : phénobarbital, primidone, carbamazépine et acide valproïque) puis les antinéoplasiques/immunomodulateurs 5 [(28%, vemurafenib) et les médicaments des troubles musculosquelettiques (17%, acide alendronique)]. Une association significative a été triouvée avec ces 6 médicaments permettant de renforcer l'imputabilité. Le mécanisme de cet effet indésirable reste mal connu : une activation de facteurs de croissance tissulaire a été suggérée (*Eur J Clin Pharmacol* 2031, DOI : [10.1007/s00228-021-03139-4](https://doi.org/10.1007/s00228-021-03139-4)).

Un exemple de plus de la nécessité de développer devant chaque patient le « réflexe iatrogène » en se posant la question : « Et si c'était le médicament ? ».

### Maladie de Dupuytren



## Effets indésirables médicamenteux chez les enfants : comment améliorer leur notification ?

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Les données sur les effets indésirables médicamenteux (EIM) chez les enfants restent insuffisantes. Une revue systématique de la littérature (*Expert Opin Drug Saf*, 1 June 2021) a analysé les différentes méthodes de détection d'EIM chez les enfants hospitalisés. Seules 16 études ont rempli les critères d'inclusion, toutes publiées dans les 15 dernières années.

Pour les auteurs, la meilleure stratégie consiste en une combinaison de plusieurs méthodes : notification informatisée des EIM, consultation des dossiers médicaux, requête dans les bases de données médico-administratives, éducation en pharmacovigilance, interventions auprès des médecins et des patients/parents et notification spontanée. Bien que décrite moins performante pour augmenter le nombre de déclarations, la notification spontanée demeure essentielle pour générer des signaux d'alerte. Les formations de pharmacovigilance auprès des professionnels de santé ont été considérées comme efficaces mais l'effet s'estompe

rapidement après l'intervention. Plusieurs études incluses dans cette revue ont décrit l'importance de la participation d'une équipe pluridisciplinaire de santé. Par ailleurs, cette revue souligne les caractéristiques spécifiques des enfants comparées aux adultes et pose la question de la validité des méthodes actuelles d'imputabilité chez l'enfant. Enfin, aucune étude incluse ne présentait un score supérieur à 10, sur une échelle allant de 0 à 14.

En conclusion, l'association de plusieurs approches paraît plus performante pour détecter des EIM chez les enfants et la qualité méthodologique des études doit encore progresser.

## Le déni de la qualité : à propos du sur-risque neurotoxique de l'ifosfamide en solution vu par la loupe de l'EMA

Docteur Dominique Hillaire-Buys - Montpellier

L'ifosfamide (IFO), médicament anti-cancéreux dérivé du gaz moutarde, est depuis les années 50 utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. Son métabolisme intense mène à la formation de dérivés chlorés chloroéthylamine ou chloroéthanamine (CEA) et chloracétaldéhyde (CAA), 2 métabolites impliqués dans la survenue de la néphrotoxicité et de la neurotoxicité. Ces dérivés chlorés proviennent des 2 voies différentes du métabolisme de l'IFO (déchloréthylation et hydroxylation). Ces dérivés chlorés CEA ET CAA peuvent donc être des métabolites *in vivo* mais la CEA est aussi une impureté en tant que telle sous le nom d'impureté C. Highley *et al.* dans une très petite étude publiée en 2015 rapporte les données comprenant des explorations cliniques (gradation clinique de l'encéphalopathie selon les critères de l'institut national du cancer, tracé d'EEG, tests psychométriques) et des mesures pharmacocinétiques chez onze adultes traités par 500X2 mg d'IFO par voie orale + 300 mg de Mesna 2 fois/jour pendant 14 jours. Dans cette étude, des concentrations maximales plus élevées de CEA étaient associées à la diminution des ondes alpha et à l'augmentation de la neurotoxicité clinique (Cmax 10,3µM n=5 versus 4,2µM n=4) (*J Analytical Oncology*, 2015, 4, 13). En plus d'une acceptation de quantité supérieure de CEA doublée dans les spécialités d'IFO en solution (taux maximum d'impureté C 1%) par

rapport à la forme lyophilisée (taux maximum d'impureté C 0,5%), il est intéressant de noter que les conditions de conservation des poches de perfusion mentionnées dans les RCP sont très différentes...induisant encore un risque supérieur selon la durée de conservation des poches lié à la dégradation « spontanée » de l'IFO en solution. Après avoir diminué la durée de conservation de la spécialité ifosfamide



en solution de 18 mois à 7 mois en 2016, une étude a été effectuée chez les enfants traités afin de mesurer l'impact de cette mesure. En Octobre 2019, la publication de cette étude rétrospective a mis en évidence un sur-risque de survenue d'encéphalopathies multiplié par un facteur 2, malgré la diminution de la durée de conservation à 7 mois (*Thérapie* 2019, 75, 471). En février 2020, un arbitrage a été demandé par l'ANSM à l'EMA. En août 2020, une suspension de l'AMM de l'IFO en solution a été mise en œuvre en France. Après vraisemblablement de multiples discussions, l'EMA a « accouché » d'une souris en

demandant seulement une évaluation de la dégradation de l'IFO dans les poches de perfusion ...mais aucune mesure pour améliorer la stabilité de l'IFO en solution avant ouverture alors que la dégradation « spontanée » variable selon les types de solution est clairement connue depuis très très longtemps... Je terminerais donc ici par un proverbe grec « *au pays des aveugles les borgnes sont rois* »!!!



## Les médicaments : une cause fréquente mais méconnue d'hypertension artérielle

Docteur Virginie Brès - Montpellier

L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent et demeure responsable de la plus grande part de morbidité-mortalité dans le monde. Son origine est le plus souvent multifactorielle mais elle est susceptible d'être provoquée par certains médicaments.

Dans une fiche technique très détaillée, la Société Française d'Hypertension Artérielle rappelait en 2015, que l'influence de ces médicaments sur la pression artérielle pouvait se s'exercer selon sur plusieurs modes. Au premier plan, figurent les médicaments qui interfèrent avec le système nerveux autonome. Les sympathomimétiques directs qui agissent essentiellement par un effet agoniste sur les récepteurs alpha-adrénergiques post synaptiques doivent faire l'objet d'une attention particulière, même administrés par voie locale comme les décongestionnants de la muqueuse nasale. Une vigilance accrue devrait être également observée avec agonistes bêta2 adrénergiques utilisés principalement dans l'asthme ou les triptans (dont l'activité vasoconstrictrice pourrait affecter les artères coronaires et périphériques). Les sympathomimétiques indirects (IMAO) peuvent entraîner des HTA sévères lors d'ingestion de tyramine (effet « fromage »). C'est le cas également d'autres antidépresseurs, comme la venlafaxine. D'autres médicaments agissent au niveau rénal : parmi eux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent la



classe la plus fréquemment responsable d'HTA iatrogène, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque. Dans cette catégorie sont également retrouvés les glucocorticoïdes, les hormones sexuelles, la fludrocortisone, les immunosuppresseurs inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et les médicaments antiangiogéniques.

Une nouvelle étude, présentée lors du congrès de l'*American College of Cardiology* en mai 2021, a examiné les données de 27 599 participants à une enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) entre 2009 et 2018, dont 49% présentaient une hypertension (*J Am Coll Cardiol. 2021, 77 (18\_S2) 8*). Parmi ces derniers, 19 % ont déclaré utiliser un ou plusieurs médicaments susceptibles d'élever la pression artérielle. Les trois classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées étaient les antidépresseurs, les AINS et les corticoïdes.

Ce nouveau travail alerte à nouveau sur la pertinence de réévaluer les ordonnances avant de prescrire davantage de médicaments antihypertenseurs. Elle nous interpelle aussi sur l'importance de contrôler l'automédication, notamment en ce qui concerne les AINS, une classe pharmacologique également liée, on le rappelle, à un risque accru de saignements et à d'autres effets indésirables.

## Effets systémiques de dexaméthasone + ofloxacine gouttes Ciloxadex®

Alix Delage (interne des Hôpitaux ), Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

Les effets systémiques des médicaments topiques ne sont pas négligeables. Le cas suivant illustre bien ces effets : un patient a présenté une tendinopathie après plusieurs années d'exposition au Ciloxadex®, une goutte auriculaire contenant un corticoïde et une fluoroquinolone, deux principes actifs bien connus pour générer ce type d'effet indésirable lors de la prise par voie orale, avec majoration du risque en association.

A surveiller et à déclarer à son CRPV.

On peut aussi rappeler le mésusage des médicaments topiques liés essentiellement à leur image d'innocuité auprès du grand public.



## Les phytophotodermatoses

Docteur Christelle Philibert - Montpellier

Les beaux jours arrivant et les activités de plein air revenant en force pendant la saison estivale, il semble opportun de rappeler quelques éléments liés au pouvoir phototoxique de certaines plantes.

Les phytophotodermatoses se divisent en **réactions phototoxiques**, les plus fréquentes, et en **réactions photoallergiques**, extrêmement rares. Ce type de réaction nécessite l'action conjointe d'une substance chimique et d'un rayonnement solaire ou artificiel.

**Les réactions phototoxiques** touchent tous les individus, sans qu'il y ait une prédisposition particulière. La substance photosensibilisante doit être suffisamment concentrée et le rayonnement suffisamment prolongé pour provoquer la réaction, qui apparaît dès la première exposition et sera toujours identique lors des expositions ultérieures. Cliniquement, c'est un « coup de soleil » localisé au niveau des zones photoexposées (dos des mains, avant-bras, visage, décolleté) et sur lesquelles le photosensibilisant a été appliqué. L'épargne des zones protégées des rayons solaires (sous le menton, derrière les oreilles) est un élément aidant au diagnostic différentiel.

La cause en est une diminution du seuil de sensibilité de la peau aux rayons ultraviolets, surtout aux UVA, due à des agents phototoxiques contenus dans certaines plantes, telles que les furocoumarines groupe de substances dont font partie les psoralènes. Les 4 grandes familles de plantes présentant ce potentiel phototoxique sont présentées dans le Tableau 1.

Les phytophotodermatoses sont la principale cause de réaction phototoxique chez l'enfant conduisant parfois à des consultations dans les services d'accueil des urgences. Ces réactions sont également décrites chez les barmens, les exploitants agricoles et les maraîchers. Dans la littérature, on retrouve plusieurs cas rapportés notamment suite au contact avec du jus de citron, du panais ou du cèleri.

**Les réactions photoallergiques** touchent des sujets préalablement sensibilisés, et le déclenchement de la réaction est indépendant de la concentration du photosensibilisant et de la dose de rayonnement reçue. Il y a une aggravation à chaque exposition, car le seuil de déclenchement devient de plus en plus faible, ainsi l'intensité de la réaction augmente de plus en plus. On retrouve des lésions cutanées au-delà des zones exposées à la lumière. Les plantes connues pour provoquer des réactions photoallergiques appartiennent aux groupes des Apiacées (*Heracleum giganteum*) et des Astéracées (chrysanthème des moissons et la tanaïse bâtarde).

La conduite à tenir lors d'un contact supposé avec une plante pouvant entraîner une photodermatose est le rinçage abondant et le plus précoce possible de la zone exposée associé à un traitement symptomatique. L'hyperpigmentation résiduelle disparaît généralement en quelques semaines sans séquelle.

**Tableau 1. Les 4 grandes familles de plantes phototoxiques**

Familles			
Ombellifères ( <u>apiacées</u> )	Légumineuses (fabacées)	Moracées	Rutacées
Angélique, cerfeuil sauvage, cèleri, carotte, panais, fenouil, persil	<u>Psorali</u> er	Figuier	Citron vert, orange amère, bergamote, citron, pamplemousse, orange douce, rue des jardins

## Médicaments du rhume à base de vasoconstricteurs : encore une fois... prudence !

**Docteur Virginie Brès - Montpellier**

Nous avons, une fois encore, été interrogés au sujet de la survenue d'un trouble neurologique grave après le traitement d'un rhume par la spécialité Dolirhume® (paracétamol + pseudoéphédrine). Le patient, un homme de 56 ans sans antécédents notables, a été hospitalisé pour un tableau de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible à J1 du début de l'utilisation de Dolirhume®

Ce médicament est la combinaison fixe d'un antalgique/antipyrétique (paracétamol) et d'un décongestionnant vasoconstricteur (pseudoéphédrine), utilisé par voie orale dans le traitement des congestions nasales. Comme la plupart des autres médicaments de cette classe, il soulage les symptômes du rhume en exerçant une action adrénérgique locale directe et indirecte.

Surveillés depuis plusieurs années en raison de leur mésusage, les vasoconstricteurs décongestionnants ont été pointés par plusieurs travaux comme associés à des effets indésirables graves. La dernière enquête de pharmacovigilance, conduite par le CRPV de Toulouse sur les cas enregistrés entre 2012 et 2018, a souligné à nouveau, un mésusage fréquent et la persistance de cas graves affectant principalement les fonctions cardiovasculaire (infarctus de myocarde, hypertension artérielle, fibrillation atriale) et neurologique (accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires et syndromes de vasoconstriction cérébrale réversibles).

Malgré les nouvelles mesures d'informations venues renforcer les actions déjà mises en place, des cas de notifications de troubles ischémiques graves persistent. L'information en pharmacie et au cabinet médical restent essentiels en attendant le passage sur liste I (médicaments soumis à prescription médicale non renouvelable) des vasoconstricteurs par voie orale et des formes nasales, ainsi que les mises à jour des mentions légales.



## Quels sont les médicaments les plus fréquemment en cause dans les décès d'origine médicamenteuse ? Résultats d'une étude mondiale

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

Il n'est plus nécessaire de rappeler aux lecteurs de BIP Occitanie l'importance des effets indésirables des médicaments (EIM). Selon les principales études réalisées à la fin des années 90 et au début du 21<sup>e</sup> siècle, les EIM sont la cause la plus fréquente d'admission à l'hôpital et la quatrième ou sixième cause de décès. Ils ont également un impact significatif sur les coûts des soins de santé. Cependant, les principaux médicaments impliqués dans ces décès sont relativement peu connus. Le CRPV de Toulouse a étudié les principales caractéristiques de ces décès médicamenteux au cours des 10 dernières années et les médicaments en cause, en utilisant VigiBase®, la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (qui recense toutes les notifications de pharmacovigilance venus de tous les pays du globe).

Il s'agit de la première analyse jamais publiée étudiant les EIM mortels rapportés par des médecins dans cette base entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2019 chez les 18 ans ou plus.

Parmi les 23 millions d'EIM enregistrés dans VigiBase®, 3 250 967 ont été inclus dont 43 685 mortels (soit à un peu plus de 1% du nombre total d'EIM). Ces EIM mortels ont été rapportés principalement chez des patients de plus de 75 ans

et plus chez les hommes. Les 3 classes de médicaments les plus fréquemment impliquées étaient les antinéoplasiques/immunomodulateurs suivis des neuropsychotropes et cardiotropes. Il existait des différences marquées selon l'âge, le sexe, les continents et les pays. Le risque de déclarer des EIM mortels était plus élevé chez les hommes, dans les Amériques et chez les patients de plus de 65 ans avec d'importantes différences selon les continents et les pays (même au sein de l'Europe) (*Brit J Clin Pharmacol* 2021; 1-7 <https://doi.org/10.1111/bcp.14851>).



## Un effet indésirable méconnu : la modification de la perception des sons sous antiépileptiques

Professeur Jean-Louis Montastruc -Toulouse

Les troubles de la perception des sons font partie des effets indésirables peu connus des antiépileptiques, affectant majoritairement les patients traités par carbamazépine. Le centre de pharmacovigilance du CHU de Rennes a rapporté un trouble de la perception de la hauteur tonale sous carbamazépine se traduisant par une perte de l'oreille absolue chez un patient de 22 ans présentant une épilepsie partiellement traitée. Dès l'introduction de 400mg de carbamazépine, le patient constate une modification de la perception des sons. L'effet indésirable persiste malgré une diminution progressive des dose et la récupération totale de son oreille absolue se fait lors de l'arrêt de la carbamazépine 11 ans plus tard.

Les auteurs ont retrouvé un seul autre cas dans la base nationale de pharmacovigilance, à type de trouble de la

perception de la hauteur tonale sous carbamazépine. Dans cette base, aucun cas n'est enregistré avec les autres antiépileptiques. Dans la littérature, 27 cas ont été publiés sous carbamazépine, un sous oxcarbazépine et un autre sous lacosamide.

Il s'agit donc d'un effet indésirable très rare essentiellement identifié dans la littérature dans la population japonaise chez les musiciens expérimentés. D'apparition rapide après l'introduction du médicament, une résolution complète des symptômes, majoritairement à l'arrêt du traitement est observée sans qu'aucune séquelle ne semble rapportée. Les auteurs concluent sur le fait que en fonction de l'impact sur la qualité de vie, notamment chez les patients dans la profession a un rapport avec la musique, la connaissance de cet effet indésirable est importante pour évoquer ce diagnostic (*Thérapie* 2020, 75, 599).



## Syndrome sérotoninergique et linézolide

Allan Delatre, Docteur Véronique Pinzani - Montpellier

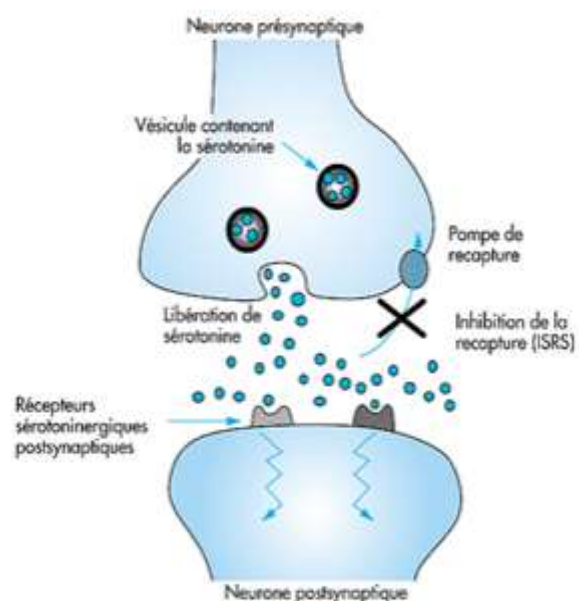
Le linézolide est un antibiotique de synthèse, indiqué dans le traitement des infections par des bactéries Gram + multi-résistantes, notamment les infections de la peau et des tissus mous ainsi que les pneumonies nosocomiales et communautaires.

Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable traduisant un excès de sérotonine dans le système nerveux central avec hyperactivation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>. Le tableau clinique est caractérisé par une triade symptomatique : troubles neuropsychiatriques (confusion, agitation, nervosité, coma), neurovégétatifs (fièvre, hypersudation, tachycardie) et neuromusculaires (rigidité, myoclonies, hyperréflexie).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance nous avons retrouvé 15 notifications de syndrome sérotoninergique (dont 12 « graves ») rapportées avec le linézolide à une posologie usuelle conforme au RCP (soit 600 mg 2x par jour). L'âge moyen était de 57 ans (30-85 ans). Dans 12 cas, le syndrome sérotoninergique est survenu en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques connus : tramadol (3), paroxétine (3), tramadol + paroxétine (1), escitalopram (2), amitriptyline (1), mirtazapine (1), miansérine (1). Il était également utilisé avec de la lévodopa (1), du métronidazole (1) ou seul (1).

Le linézolide appartient à la classe des oxazolidones, classe structurellement semblable à un inhibiteur de la mono-amine oxydase (IMAO), le tolaxotone (*Clinical Infectious Disease*, 2006, 42, 1578). Ses deux métabolites sont structurellement similaires au moclobémide, un IMAO-A réversible, connu pour être responsable de syndrome sérotoninergique en co-administration avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou d'autres IMAO non sélectifs. Ainsi,

l'association entre le linézolide et les autres médicaments sérotoninergiques connus est déconseillée. Concernant les deux autres médicaments rapportés, la connaissance de leur activité sérotoninergique est plus méconnue. La lévodopa est un agoniste dopaminergique pouvant augmenter l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central (*J Clin Pharm Ther*, 2016, 41, 101). Le métronidazole augmentait fortement le taux de sérotonine et inhiberait l'activité des monoamines oxydases chez l'animal (*Minerva Anestesiologica*, 2008, 74, 679).



<https://technoplus.org/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/Syndrome-s%C3%A9rotoninergique.gif>

## Montelukast : attention aux effets indésirables neuropsychiatriques

Adrien Maire (interne des Hôpitaux), Docteur Pascale Palassin - Montpellier

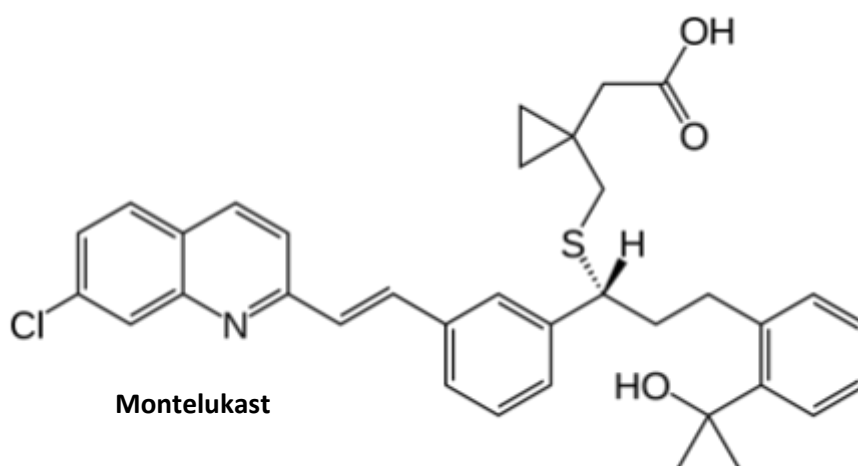
Malgré la lettre adressée aux professionnels de santé par l'ANSM en février 2020 concernant le renforcement des mises en garde sur le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques du montelukast Singulair®, ces effets semblent encore malheureusement insuffisamment connus.

Nous avons en effet été destinataires du cas d'un jeune patient de 14 ans, traité depuis 2015 par montelukast pour un asthme allergique. Il a développé entre 2015 et septembre 2019 des troubles neuropsychiatriques d'aggravation progressive associant cauchemars, somnambulisme, anxiété, troubles de l'attention, troubles obsessionnels compulsifs, idées suicidaires et agressivité. La majoration de ces troubles a justifié une hospitalisation en psychiatrie pendant 5 semaines et motivé l'introduction d'un traitement par rispéridone 3 mg par jour. Après plus d'un an de traitement par rispéridone, un remplacement par méthylphénidate a été effectué devant le diagnostic d'hyperactivité. Ce traitement a montré une efficacité sur les troubles de l'attention mais l'agressivité était toujours présente. Après quatre années, le montelukast a finalement été arrêté. Quatre jours plus tard, une franche amélioration des symptômes était observée,

avec une humeur joyeuse et une nette régression de l'agressivité.

Nous avons retrouvé 29 cas d'agressivité dont 21 avec un déchallenge positif (72%), dans la base nationale de pharmacovigilance. Au niveau international, sur les 25 930 cas d'effets indésirables rapportés avec le montelukast, les affections psychiatriques représentent environ un tiers, l'agression et les idées suicidaires y figurent parmi les effets principaux. Les cas d'agression surviennent essentiellement chez des sujets jeunes (âge moyen 11,5 ans, âge médian 6 ans), majoritairement masculins et le montelukast est le seul médicament suspect dans plus de 95% des cas avec près de 40% de déchallenge positif.

Il apparaît, aujourd'hui, plus que jamais essentiel de renforcer la connaissance de ce type d'effets indésirables graves, susceptibles de fausser un diagnostic médical et d'avoir un retentissement majeur sur la vie des patients et de leur entourage.



Chers Confrères, Chères Consœurs,

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé des vaccins contre le SARS-CoV-2, veuillez trouver ci-dessous le point de situation synthétique mensuel sur la surveillance des effets indésirables rapportés en France au 27/05/2021 présenté par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Toulouse et Montpellier :

- Plus de 3 478 000 injections ont été réalisées en France:
- Plus de 26 690 000 injections avec le vaccin COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
- Plus de 3 160 000 injections avec le vaccin MODERNA
- Plus de 4 874 000 injections avec le vaccin VAXZEVRIA (Astrazeneca)
- Plus de 232 000 injections avec COVID-19 VACCINE (Janssen)

Depuis le début de la vaccination, tous vaccins confondus, **41 173 cas d'effets indésirables** ont été analysés.

**Concernant le vaccin COMIRNATY**, les principaux points marquants sont :

⇒ La survenue d'hypertension artérielle symptomatique (soit en post-vaccinal immédiat, soit de façon retardée) est un signal désormais validé au niveau européen.

⇒ La survenue de cas de troubles du rythme, de zona, de thrombopénies immunologiques, de déséquilibres de diabète (notamment dans des contextes de réactogénicité), de syndrome d'activation macrophagique, de réactivations virales (EBV), d'aplasie médullaire idiopathique et d'hémophilie acquise constituent des signaux potentiels faisant l'objet d'une surveillance spécifique.

⇒ Concernant les myocardites, les informations issues du système de pharmacovigilance français demeurent limitées. Les caractéristiques des premiers cas français (sujets jeunes, événements survenus après une seconde injection) correspondaient aux caractéristiques évoquées dans les cas médiatisés en Israël. Quel que soit le mécanisme, et au vu de toutes les informations disponibles à ce jour, un rôle du vaccin ne peut pas être écarté, le signal est suivi au niveau européen.

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

⇒ Il est important de noter qu'à ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques ne montrent pas de spécificité en faveur du vaccin.

**Concernant le vaccin MODERNA**, à ce jour, 2 signaux confirmés avec ce vaccin : les élévations de pression artérielle et les réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection), survenant avec un délai moyen de 8 jours. Les troubles du rythme et les zonas font l'objet d'une surveillance spécifique. Comme pour le vaccin COMIRNATY, la réactogénicité de la deuxième dose semble supérieure à la première (signal potentiel).

Comme pour le vaccin COMIRNATY, à ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques avec le vaccin MODERNA ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.

**Concernant le vaccin VAXZEVRIA :**

⇒ La survenue de syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation constitue un risque très rare chez les patients vaccinés par le vaccin. A l'heure actuelle, aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Le mécanisme semble être une réponse immunitaire semblable à une thrombopénie induite par l'héparine (présence d'anticorps anti-PF4 dans la plupart des cas). En cas de diagnostic d'une thrombose atypique chez une personne vaccinée, un traitement anticoagulant par des alternatives à l'héparine doit être privilégié, en raison des réactions similaires connues de l'héparine avec le facteur plaquettaire 4.

⇒ La survenue de saignements cutanéomuqueux, zona et réactivation herpétique, élévation de la tension artérielle, polyradiculonévrite aiguë, paralysie faciale, pathologie démyélinisante centrale, érythème noueux, surdité et baisse de l'audition constituent des signaux potentiels.

**Concernant le vaccin JANSSEN** : Disponible depuis le 24 avril 2021, il y a ce jour deux signaux potentiels : hypertension artérielle et zona. Comme avec le vaccin VAXZEVRIA, la survenue de syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation constitue également un risque très rare avec ce vaccin.

**Un suivi particulier de pharmacovigilance a été mis en place chez la femme enceinte et allaitante**. A ce jour, il n'y a pas de signal particulier dans ces populations. Pour rappel, les femmes enceintes doivent être vaccinées à partir du deuxième trimestre avec un vaccin à ARN messager.

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/suivi-des-effets-indesirables-des-medicaments-utilises-dans-la-prise-en-charge-de-la-covid-19-en-date-du-26-04-2021>

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.

Nous restons à votre disposition pour toute question éventuelle ([pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr) 05 61 25 51 12 pour le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse ; [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr) 04 67 33 67 57 pour le Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier) et nous vous donnons rendez-vous dans un mois pour un nouveau point de situation.

## Neuroleptiques, myocardite et cardiomyopathie dilatée

Julia Guion-Firmin (interne), Docteurs Margaux Lafaurie et François Montastruc - Toulouse

Le risque cardiovasculaire des neuroleptiques est bien décrit, avec notamment les troubles de la conduction et du rythme, mais les altérations de la fonction cardiaque le sont moins. Certains neuroleptiques, comme la clozapine ou la quétiapine, peuvent entraîner des myocardites. Cette inflammation du muscle cardiaque entraîne la mort musculaire qui peut se compliquer par la survenue d'une cardiomyopathie dilatée. La myocardite n'est pas forcément symptomatique et le patient peut devenir symptomatique au stade d'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Le mécanisme reste peu clair à l'heure actuelle, plusieurs hypothèses ont été formulées. Il a été postulé qu'il s'agirait d'une réaction d'hypersensibilité médiée par l'immunoglobuline E (IgE), en effet, près de deux tiers des patients atteints de myocardite induite par la clozapine présentent une hyperéosinophilie (1). Des rapports d'autopsie ont montré des infiltrats d'éosinophiles sur la biopsie endomyocardique (2). Dans les modèles animaux, le traitement par la clozapine a été associé à un état hypercatecholaminergique. Celui-ci entraînerait une réponse inflammatoire avec une inflammation du myocarde, une augmentation du stress oxydatif du myocarde, une baisse de la régulation des antioxydants endogènes et l'apoptose (3). Autant d'éléments qui contribueraient à la pathogenèse de la myocardite.

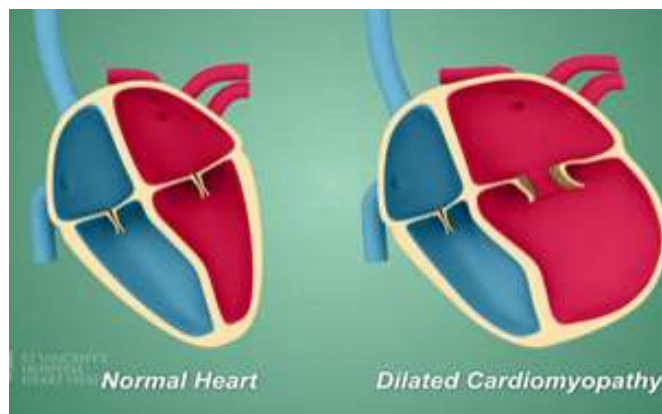
A été également évoqué dans quelques études précliniques un rôle du récepteur 5-HT<sub>2B</sub>, dont l'inactivation pourrait être à l'origine de cardiomyopathie dilatée, mais reste à l'heure actuelle à explorer (4).

Le mécanisme serait possiblement multifactoriel. Néanmoins, en cas de lésions myocytaires étendues, les dommages sur le dysfonctionnement contractile du ventricule gauche sont potentiellement permanents.

Confraternellement,

Les équipes des Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Toulouse et de Montpellier

Une étude cas/non cas réalisée en 2010 par le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse avait retrouvé une association entre la clozapine et la notification de cardiomyopathies dilatées (ROR à 18.9 (IC95% 6.9- 52.2) (5).



- (1) Julia M. Higgins et al, Incidence and Management of Clozapine-Induced Myocarditis in a Large Tertiary Hospital. *Can J Psychiatry*. 2019; 64: 561-567.
- (2) Jens G Killian et al, Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999;354:1841-1845.
- (3) Ju-Feng Wang et al, Clozapine-induced myocarditis: Role of catecholamines in a murine model. *European Journal of Pharmacology*. 2008;592:123-127.
- (4) Canan G. Nebigil et al, Serotonin is a novel survival factor of cardiomyocytes: mitochondria as a target of 5-HT<sub>2B</sub>-receptor signaling, *FASEB J*. 2003;17:1373-5.
- (5) Guillaume Montastruc, Sylvie Favreliere, Agnès Sommet, Atul Pathak, Maryse Lapeyre-Mestre, Marie-Christine Perault-Pochat, Jean-Louis Montastruc, Drugs and dilated cardiomyopathies: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:287-94.

# Médicament et Covid – 19

## Impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France : premiers résultats de EPIPHARE

Le groupe ANSM/CNAM EPI-PHARE a conduit un travail visant à quantifier la différence d'incidence d'hospitalisation pour COVID-19 chez les sujets vaccinés au cours des 2 premiers mois de vaccination par rapport aux sujets non vaccinés. Ce travail a utilisé les données de la base VAC-SI couplée au SNDS.

Une cohorte de sujets de 75 ans et plus a été construite en commençant le 27 décembre 2020, jusqu'au 24 février 2021 (60 jours d'inclusion). Les sujets non vaccinés (témoins) ne pouvaient être appariés qu'à une seule personne vaccinée. L'événement d'intérêt était la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19 au cours du suivi. Chaque sujet a été suivi jusqu'à la survenue d'une hospitalisation pour COVID-19, du décès de la personne ou de la fin du suivi au 20 mars 2021.

Au total, 1 422 461 sujets vaccinés (soit 89% du nombre total de sujets vaccinés enregistrés sur la période) et 2 631 108 témoins ont été inclus, avec un suivi total médian respectivement de 40 jours et un suivi maximum de 66 jours. Parmi les vaccinés, 92% l'avaient été par le vaccin Pfizer/BioNTech. Chez les sujets qui avaient reçu deux doses, le délai médian entre les doses était de 28 jours [26 à 30 j].

Après appariement sur âge, sexe, région et type de résidence, les sujets présentaient des fréquences de

comorbidités antérieures au suivi relativement comparables entre vaccinés et non vaccinés. Le risque d'être hospitalisé pour COVID-19 entre la date d'injection de la dose 1 de vaccin et la fin du suivi était inférieur chez les sujets vaccinés par rapport aux non vaccinés (HR=0,41 ; IC 95% = 0,38 à 0,44), soit une réduction de risque de 59% (IC 95% = 56% à 62%). La réduction de risque était la plus forte à partir du 7e jour suivant la dose 2 (HR=0,13 ; 0,11 à 0,17 soit une réduction de 87%; 83% à 89%) et était moindre entre le 14e jour après la dose 1 et l'administration de la dose 2 (HR=0,67 ; 0,61 à 0,75). La réduction de risque après 7 jours post-dose 2 était plus marquée chez les personnes âgées de moins de 85 ans par rapport à celles âgées de 85 ans et plus (HR=0,09 ; 0,06 à 0,13 versus HR=0,19 ; 0,14 à 0,26). Des analyses préliminaires sur le risque de décès par COVID-19 après 7 jours post-dose 2 montrent une réduction de risque chez les vaccinés de 91% [87% - 94%].

En conclusion, ces premiers résultats mettent en évidence l'effet majeur de la vaccination sur la réduction du risque de formes graves de COVID-19 en France avec, sur ce critère, une réduction de risque estimée à 87% parmi les premières personnes vaccinées, âgées de 75 ans et plus (<https://ansm.sante.fr/actualites/les-vaccins-reduisent-fortement-le-risque-de-forme-grave-de-covid-19-chez-les-personnes-de-plus-de-75-ans-en-france>)

## Thromboses atypiques et vaccins anti COVID

**Docteur Haleh Bagheri - Toulouse**

La survenue de plusieurs cas de thrombose atypique après vaccin COVID Vaxzevria® a motivé la mise en place d'un Comité Scientifique Temporaire « vaccin COVID et thrombose rare atypique » par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Selon le rapport du 29/4/2021, l'hypothèse auto-immune avec un rôle central des anticorps anti facteur plaquettaire 4 (AC anti-FP4) s'avère à ce jour la plus vraisemblable. Certaines analogies avec les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont pertinentes : formation de complexes facteur plaquettaire 4 (FP4)/poly-anions, en particulier en contexte inflammatoire (qui pourrait favoriser la libération de FP4 circulant) pouvant chez certains patients aboutir à la production d'immunoglobuline G (IgG) et produire une activation et consommation plaquettaire et thromboses. Le parallèle n'est pas total (localisations particulières des thromboses post-vaccin par exemple) mais la présentation pourrait s'approcher de celle des TIH atypiques. La nature de l'élément stimulant est encore inconnue. Le vecteur adénoviral occupe une place centrale,

mais la part d'autres facteurs doit être précisée (rôle de l'inflammation locale et/ou systémique post vaccination notamment). La protéine S virale semble à ce stade hors de cause.

Le bilan de pharmacovigilance française sur les déclarations collectées au 15 Avril 2021 avec ce vaccin fait état de 27 cas de thromboses atypiques dont 8 d'évolution fatale (30%) sur un total de 3,263,188 doses injectées, soit une incidence estimée de 0,8 [0,54-1,2]/100000 doses. La moyenne d'âge des patients étant de 60 [21-74] ans avec une répartition équivalente hommes/femmes (14 femmes et 13 hommes), parmi lesquels on retrouve comme facteur de risque la prise d'oestro-progestatif dans 4 cas. Le délai de survenue médian est de 11 jours [2-35]. Parmi 16 patients ayant eu une exploration d'hémostase, 12 avaient un AC AntiPF4 positifs (Thérapie, 2021, 76, <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S004059572100130X?token=BC4146E3C6F311B62E36388836680ABBE17E717D85DC942EA56E27B964ECB81DE02B8D7A5F1FD7B2A582AC3F595F94FD&originRegion=eu-west->



## 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.

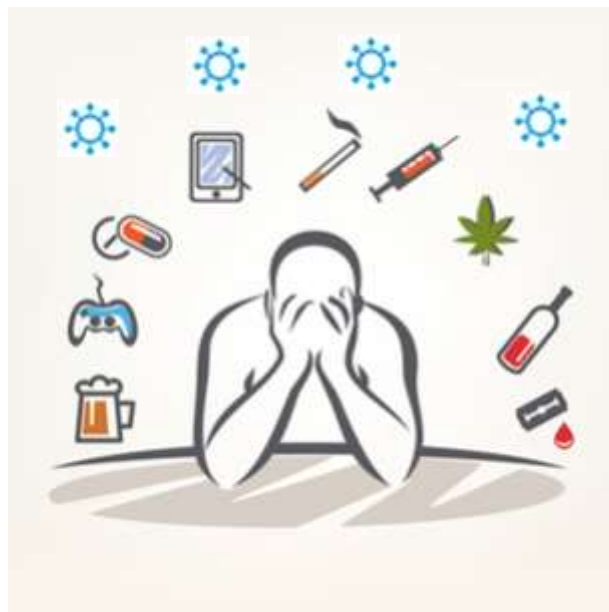
### La cocaïne

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 cœur, 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



## Facteurs cliniques et type d'anticancéreux associés à la sévérité de COVID-19 chez les patients atteints de cancer

**Docteur Pascale Olivier - Toulouse**

Les patients atteints de cancer peuvent présenter un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2 et des résultats d'efficacité plus défavorables. Les estimations de la mortalité à 30 jours associée au coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients atteints de cancer vont de 13 % à 33 %, contre 0,5 % à 2 % dans la population générale.

Les patients atteints de cancer constituent une population hétérogène. Une large étude tente de mieux comprendre les facteurs de risque spécifiques associés à la sévérité de l'infection à Sars-Cov-2 chez ces patients (*Ann Oncol 2021;32:787*). A partir de données détaillées de près de 5 000 patients atteints de COVID-19 et de cancer, les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle des caractéristiques démographiques, des facteurs cliniques et des mesures de laboratoire spécifiques seraient associés à une sévérité plus élevée du COVID-19. L'impact de thérapies anticancéreuses spécifiques et la mortalité toutes causes confondues à 30 jours a également été exploré.

Au total, 4 966 patients ont été inclus (âge médian 66 ans, 51% de femmes). La majorité (61%) avait un cancer actif ou datant de moins d'un an. L'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité, les comorbidités cardiovasculaires et pulmonaires, les maladies rénales, le diabète sucré, un mauvais indice de performance ECOG, une chimiothérapie cytotoxique récente

et une hémopathie maligne étaient associés à une infection COVID-19 plus sévère. Parmi les patients hospitalisés, une numération lymphocytaire absolue faible ou élevée, une numération neutrophile absolue élevée, une numération plaquettaire faible, une créatinine, une troponine, une lactate déshydrogénase et une protéine C-réactive anormales étaient associées à une sévérité plus élevée de la maladie COVID-19. Des anticancéreux spécifiques (par exemple, R-CHOP, platine associé à l'étoposide et inhibiteurs de la méthyltransférase de l'ADN) étaient associés à une mortalité élevée à 30 jours, toutes causes confondues. En revanche, les médicaments non cytotoxiques (immunothérapie, « thérapies ciblées » et hormonothérapie) n'ont pas impacté la sévérité de l'infection COVID-19.

En conclusion, comme attendu, la sévérité de COVID-19 et la mortalité sont élevées chez les patients atteints de cancer. Cette étude identifie des facteurs de risque de sévérité du COVID19 communs à la population générale (obésité, diabète, âge élevé...) mais aussi plus spécifiques comme un score ECOG plus mauvais, un cancer hématologique, certains résultats anormaux de laboratoire et certains types d'anticancéreux. Ce sont des données supplémentaires qui peuvent aider à la prise en charge clinique des patients atteints de cancer et de COVID19.



## Addictovigilance

### Prégabaline : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage

**Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse**

Depuis le 24 mai 2021, toute nouvelle prescription de spécialité à base de prégabaline (Lyrica® et génériques) doit être obligatoirement établie sur une ordonnance sécurisée et pour une durée de 6 mois de traitement maximum (soit 5 renouvellements mensuels possibles en pharmacie). Si nécessaire, une nouvelle visite médicale sera à prévoir tous les 6 mois. Si l'arrêt du médicament est décidé, la posologie devra être diminuée progressivement pour éviter un syndrome de sevrage.

Cette décision fait suite à la mise à jour des données d'addictovigilance de la prégabaline qui affichent une augmentation des cas d'usage détourné, d'abus et dépendance avec des complications cliniques graves (telles que hospitalisations, demandes de soins spécifiques en addictologie et décès), ainsi que des signalements d'ordonnances falsifiées.

Pour accéder au rapport complet d'addictovigilance sur la prégabaline : [www.ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage](http://www.ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage)



## Co-prescription de méthylphénidate et d'un médicament de substitution de la dépendance aux opioïdes : quelle vigilance ?

**Sophie Lemagner (interne des Hôpitaux), Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse**

Le méthylphénidate est indiqué en France dans la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus. La spécialité Ritaline® LP a bénéficié d'une extension d'indication dans le TDAH de l'adulte en avril dernier.

Dans le cadre d'échanges réguliers avec le Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) du CHU, le Centre d'Addictovigilance de Toulouse a été sollicité pour connaître les risques potentiels de la coprescription de méthylphénidate et de médicament de substitution aux opioïdes.

D'un point de vue pharmacodynamique, le méthylphénidate est un médicament psychostimulant qui inhibe la recapture de noradrénaline et de dopamine, élevant le taux synaptique de ces neurotransmetteurs. La méthadone agit principalement sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  en tant qu'agoniste complet, alors que la buprénorphine en est un agoniste partiel. D'un point de vue pharmacocinétique, méthadone et buprénorphine sont substrats des cytochromes P450, tandis que le méthylphénidate est métabolisé au niveau hépatique mais sans implication cliniquement significative des cytochromes. Concernant les effets indésirables, les effets sympathomimétiques du méthylphénidate peuvent être à l'origine de tachycardie et d'une augmentation de la pression sanguine artérielle, effets indésirables connus et « attendus » avec ce médicament. D'autres effets indésirables cardiaques, tels que palpitations, arythmies voire arrêt cardiaque (rare) décrits dans le RCP, sont rapportés dans les bases de pharmacovigilance nationales et mondiales. La méthadone, par son action d'inhibition des canaux potassiques hERG exprimés sur les cellules cardiaques, peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, responsable de bradycardie, palpitations, torsades de pointes voire arrêt cardiaque. Dans la base

française de pharmacovigilance, 3 cas de troubles cardiaques graves ont été identifiés avec l'association méthylphénidate + méthadone : un arrêt cardio-respiratoire avec QT allongé et accident vasculaire cérébral, un coma toxique avec bradycardie, et un décès par arrêt cardiaque, tous survenant dans des contextes de polyconsommation ou d'administration par voie intraveineuse. Aucun cas d'effet indésirable cardiaque n'a été rapporté avec l'association méthylphénidate + buprénorphine. La buprénorphine n'est pas identifiée comme un médicament modifiant l'activité des canaux hERG, et aucun cas d'allongement du QT n'a été rapporté avec la buprénorphine (FCP 2011, 25, 503).

En conclusion, il n'est pas attendu d'interaction d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique entre méthylphénidate et méthadone/buprénorphine. La seule prescription de méthylphénidate doit être accompagnée d'une surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine artérielle (ANSM, 2017, <https://ansm.sante.fr/actualites/methylphenidate-donnees-utilisation-et-de-securite-demploi-en-france>).

Lors d'une exposition à la méthadone seule, une surveillance de la fonction cardiaque, électrolytique et par électrocardiogramme est recommandée, d'autant plus chez des patients exposés à des posologies élevées de méthadone (> 120 mg/j), pouvant présenter un risque d'allongement du QT, une hypokaliémie ou exposés à des médicaments allongeant le QT. L'association méthylphénidate + méthadone expose à une augmentation des risques d'effets indésirables cardiaques. Les données concernant les effets indésirables cardiaques avec la buprénorphine sont plutôt rassurantes, bien que l'usage détourné par voie sniffée ou injectée (pouvant conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques) ne soit pas pris en compte (Drug Alcohol Depend 2013, 129, 88).

## Conduite sous dronabinol Marinol® : un flou juridique en rétrocession !

**Mélanie Vasseur (interne), Docteurs Julien Dupuy, Elise Delandre, Laetitia Caumette - Centre Hospitalier Intercommunal des Vallées de l'Ariège, CHIVA - Docteur Emilie Jouanjus - Toulouse**

Le dronabinol, forme synthétique du dérivé cannabinoïde delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), est le principe actif d'une spécialité pharmaceutique disponible en France depuis 2003, le Marinol®. Cette spécialité est accessible aux patients atteints de douleurs neuropathiques centrales et périphériques chimiorésistantes, dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Ce médicament présente un statut juridique particulier qui soulève plusieurs interrogations.

Tout d'abord, le Marinol® est classé comme stupéfiant. Or, selon l'article L235-1 du code de la route : « Toute personne qui conduit un véhicule [...] alors qu'elle a fait usage de substances [...] classées comme stupéfiants est punie de 2 ans d'emprisonnement et de 4 500€ d'amende ». De plus, l'article A211-1-2 du code des assurances autorise l'assureur

à résilier un contrat avant échéance en cas de sinistre causé par un conducteur sous l'emprise de stupéfiants. Les médicaments psychotropes opioïdes, dont la morphine, ont un statut à part autorisant la conduite lorsque l'usage de ces médicaments s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique sur prescription médicale. Lors d'un contrôle, le patient doit informer les forces de l'ordre de cette exposition et présenter l'ordonnance correspondante. Cependant, la réglementation ne prévoit pas d'exception à l'heure actuelle pour le dronabinol (Marinol®) qui positive pourtant le test de recherche de stupéfiants. La suspension du permis de conduire est alors immédiate.

Par ailleurs, du fait de ses propriétés pharmacologiques, le dronabinol est susceptible d'entraîner une baisse de la vigilance, une mauvaise coordination, un allongement du

temps de réaction et une diminution des facultés visuelles et auditives. Or, selon l'article R5121-139 du code de la santé publique, lorsque le médicament ou produit a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, son conditionnement extérieur doit comporter un pictogramme de vigilance. Ce n'est pas le cas pour le Marinol®, dont les effets potentiels sur la conduite, indiqués dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), justifieraient pourtant la mention d'un pictogramme de niveau 2 (« Soyez très prudent / Ne pas conduire sans l'avis

d'un professionnel de santé »). En effet, le Marinol® dispensé en France correspond à un conditionnement d'importation américaine dépourvu de pictogramme français.

Il relève donc du médecin prescripteur et du pharmacien hospitalier d'informer les patients du risque d'altération des facultés nécessaires à la conduite, ainsi que du flou juridique entourant ce médicament et des risques pénaux associés. Une évolution dans la législation française est attendue afin de combler ce vide juridique.

## Médicaments & Reproduction



### Prégabaline et grossesse

Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

Mise sur le marché en 2004 dans l'épilepsie, la prégabaline a vu ses indications se développer dans les douleurs neuropathiques et les troubles anxieux de l'adulte. Dès 2010 Bip Occitanie évoquait des [risques d'abus, de dépendance et de sevrage](#) puis décrivait [usage et mésusage en France et en Europe](#). Depuis le 24 mai 2021, afin de limiter ce mésusage, de [nouvelles conditions de prescription](#) et de délivrance s'appliquent pour les médicaments à base de prégabaline : la prescription aux patients non hospitalisés est limitée à 6 mois et nécessitera désormais 1 ordonnance sécurisée.

La prégabaline est 1 médicament dont la consommation augmente de façon marquante en Europe : chez la femme enceinte, elle a presque triplé en 4 ans au Royaume-Uni et doublé en France. Or les données d'évaluation pendant la grossesse restent très limitées. La plus large étude, Française, portant sur 1671 grossesses, réalisée dans le système

national des données de santé, a montré 1 augmentation significative du risque de coarctation de l'aorte (*Neurology* 2019, 93, e167). Une étude européenne auprès des services d'information sur les agents tératogènes évoque une augmentation du risque global de malformation avec plusieurs cas d'anomalies du système nerveux central (*Neurology* 2016;86:2251). Cependant ces résultats restent difficiles à interpréter car il existe de nombreux facteurs confondants : autres substances ou médicaments consommés simultanément, patientes atteintes de plusieurs pathologies et peut-être consommation inappropriée de la prégabaline! D'autres études portant sur de plus petits effectifs n'ont pas confirmé ces résultats.

Les nouvelles mesures vont sans doute conduire à une diminution des expositions à la prégabaline mais on peut s'interroger sur le report de ses usages.

Affaire à suivre...

### Une susceptibilité génétique pour les effets tératogènes

Docteur Justine Bénévent - Toulouse

Les médicaments tératogènes ne sont pas responsables d'anomalies congénitales chez tous les embryons exposés. En effet, le processus de tératogénèse est complexe et multifactoriel. Outre la période d'exposition, le dosage et la voie d'administration du médicament, la sensibilité à un médicament tératogène dépendrait également du génotype de l'embryon et de la mère. Récemment, une revue systématique des études portant sur la susceptibilité génétique des effets tératogènes a été publiée (*Front Genet* 2021, 12:645555). Elle met en évidence que certains variants du

gène SHMT1, par exemple, sont associés à une augmentation du risque de malformation cardiaque après exposition prénatale aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; ou encore que les syndromes polymalformatifs sous antiépileptiques sont plus fréquents chez les sujets exprimant certains variants du gène MTHFR, impliqué dans le métabolisme des folates. La recherche en est encore à ses débuts dans ce domaine, mais va-t-on vers un dépistage pharmacogénétique prénatal pour le traitement des femmes enceintes ?

# Brèves de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

A retrouver aussi sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## 1-Estramustine Estracyt® : restriction des indications.

L'estramustine est un antinéoplasique qui associe un effet cytotoxique et un effet antigonadotrope. A la suite d'une réévaluation de sa balance bénéfices/risques, L'ANSM a restreint son indication et modifié les conditions de prescription et délivrance. Dans les documents d'information, des précisions ont également été apportées concernant les effets indésirables hépatiques par l'ajout des termes : ictère, cholestase, atteinte hépatique cytolitique. L'estramustine est désormais indiquée en monothérapie dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Il ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention. L'initiation de Estracyt est désormais réservée aux seuls oncologues et médecins compétents en cancérologie. Une réévaluation a minima annuelle de la prise en charge des patients est nécessaire.

## 2-Atezolizuman Tecentriq® : effets indésirables cutanés graves.

Des réactions cutanées graves, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients traités avec atezolizumab. En cas de suspicion de réaction cutanée, les

patients doivent être surveillés et les étiologies alternatives doivent être exclues. Le médicament doit être suspendu et les patients adressés à un médecin spécialisé en dermatologie pour un diagnostic et une prise en charge appropriée. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant.

**3-Bilian hebdomadaire du suivi de pharmacovigilance des vaccins Covid-19** par le réseau des Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sur <https://ansm.sante.fr/>

**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 BIP OCCITANIE)

### 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.

### 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](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr) en indiquant votre spécialité.

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 10.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules Guesde, 31 000 Toulouse.

**Rédacteur en chef : Jean-Louis Montastruc**  
**Composition et mise en page : Nathalie Troislouche**  
**Courriel : [nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr](mailto:nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr)**

# ASMR des Nouveaux Médicaments

## Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

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

- **Atezolizuma Tecentriq®**, 1200 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
  - « En association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab)

- **Avélumab Bavencio®**, 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
  - « En monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base platine. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983108/fr/bavencio-avelumab](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983108/fr/bavencio-avelumab)

- **Cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19 Tecartus®**, 0,4 - 2 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion indiqué dans le :
  - « Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3266354/fr/tecartus-cellules-autologues-cd3-transduites-anti-cd19](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3266354/fr/tecartus-cellules-autologues-cd3-transduites-anti-cd19)

- **Lumasiran Oxlumio®**, 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable indiqué dans le :
  - « Traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984893/fr/flammazine-sulfadiazine-argentique](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984893/fr/flammazine-sulfadiazine-argentique)

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

- **Avapritinib Ayvakyt®**, 100, 200 et 300 mg en comprimés pelliculés indiqué :
  - « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou

métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3242313/fr/ayvakyt-avapritinib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3242313/fr/ayvakyt-avapritinib)

- **Dapagliflozine Forxiga®**, 10 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication :
  - « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez l'adulte »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine)

- **Durvalumab Imfinzi®**, 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :
  - « En association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982846/fr/imfinzi-durvalumab](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982846/fr/imfinzi-durvalumab)

- **Niraparib Zejula®**, 100 mg, gélule dans l'extension d'indication :
  - « En monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983137/fr/zejula-niraparib-tosilate-de-monohydrate](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983137/fr/zejula-niraparib-tosilate-de-monohydrate)

- **Olaparib Lynparza®**, 100 mg - 150 mg, comprimés dans l'extension d'indication :
  - « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982939/fr/lynparza-olaparib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982939/fr/lynparza-olaparib)

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

- **Acalabrutinib (Calquence®)**, 100 mg gélules, dans les indications suivantes :
  - « en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée :
    - \* Soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose,

\* Soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),  
En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3265561/fr/calquence-acalabrutinib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3265561/fr/calquence-acalabrutinib)

- **Baricitinib Olumiant®**, la pixantrone, 2 mg et 4mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :
  - « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983574/fr/olumiant-baricitinib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983574/fr/olumiant-baricitinib)

- **Crizanlizumab Adakveo®**, 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :
  - « Prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3265531/fr/adakveo-crizanlizumab](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3265531/fr/adakveo-crizanlizumab)

- **Osilodrosta Isturisa®**, 1 mg – 5 mg – 10 mg comprimés pelliculés dans l'indication :
  - « Traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3265626/fr/isturisa-osilodrostat](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3265626/fr/isturisa-osilodrostat)

- **Romosozumab Evenity®**, 105 mg, solution injectable en stylo prérempli, indiqué dans le :
  - « Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. »

« Dans le périmètre restreint (< 75 ans, antécédent de fracture sévère, sans antécédent de coronaropathie) : ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu)

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3243950/fr/evenity-romosozumab](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3243950/fr/evenity-romosozumab)

- **Upadacitinib Rinvoq®**, 15 mg, comprimé à libération prolongée indiquée dans l'extension d'indication :
  - « Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3182936/fr/rinvoq-upadacitinib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3182936/fr/rinvoq-upadacitinib)

