

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2020 27(3): 37 - 58

Octobre 2020

SOMMAIRE

⇒ Editorial

- * "La France Malade du Médicament : 110 milliards d'euros plus tard"

⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

● Pharmacologie Clinique

- * Recherche clinique et COVID-19 : la science n'est pas une option
- * Epidémie de biais de temps immortel pour les études COVID-19
- * La saignée un "remède miracle" contre la fièvre jaune en 1793? Un autre exemple de biais de temps immortel
- * Codéine, oxycodone, tramadol et le cytochrome CYP2D6 : attention aux métabolites actifs !
- * Chloroquine et hydroxychloroquine dans le Covid-19 : enfin le clap de fin de fin !

● Pharmacovigilance et PhamacoEpidémiologie

- * Bilan d'activité 2019
- * Comment vos observations peuvent aboutir au retrait d'un médicament
- * Fièvre médicamenteuse
- * Le bâillement d'origine médicamenteuse
- * Etat des lieux de la déclaration de pharmacovigilance par les médecins généralistes en Occitanie-Est (partie1)
- * Le tramadol peut-il vraiment déterminer des hyponatrémies ?
- * Inhibiteurs de protéines kinases et risques thromboemboliques
- * Excès de mortalité sous azithromycine ?
- * Les encéphalopathies graves dues à l'ivermectine sont-elles circonscrites aux zones d'endémie à l'onchocercose et la loase?
- * Fracture atypique du col du fémur et bisphosphonates
- * Hypoglycémies d'étiologie non identifiée : penser aux anti-arythmiques !
- * Gynécomasties médicamenteuses
- * Tics induits par les médicaments : résultats d'une étude récente de Pharmacovigilance
- * Coma sous ivermectine chez un enfant de 13 ans
- * Risque d'infections sous Inhibiteurs de la Pompe à Protons et cytochrome P450 2C19

● Addictovigilance

- * Décès liés aux substances psychoactives en France : résultats de l'enquête d'addictovigilance DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)
- * Protoxyde d'azote (le « proto ») et décisions municipales d'interdiction de son utilisation à des fins psychoactives, pour raison majeure de santé publique
- * Existe-t-il des cas d'abus et de dépendance au sumatriptan injectable (Imiject®)?

● Pharmacologie Sociale

- * Consommation de thé vert et interactions médicamenteuses
- * Le risque cardiaque de l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine en rhumatologie
- * L'âge d'or des « nichebusters »: comment une législation imparfaite a contribué à créer un nouveau modèle de profit pour l'industrie pharmaceutique

● Médicaments & Reproduction

- * COVID-19: des pistes liées au genre
- * Différence d'effets indésirables selon le genre pour les médicaments utilisés dans COVID-19

⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux

Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté 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

Déclaration en ligne :

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

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

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

- **Centre d'Evaluation et d'Informations sur la PharmacoDépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)**

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28

E-mail: ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

- **Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des conduites dopantes d'Occitanie (Centre Pierre-Dumas)**

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84

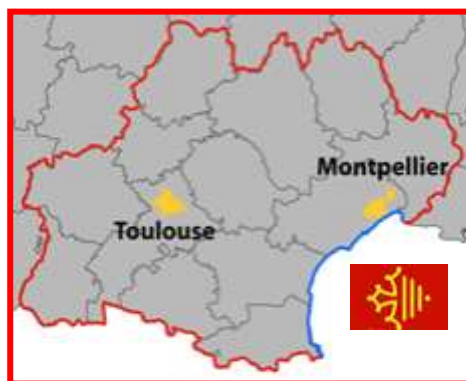
E-mail : dopage@chu-toulouse.fr

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

Site : www.efemeris.fr / E-mail : medrepro@chu-toulouse.fr

- **Site Internet : www.bip31.fr**

Toulouse



Montpellier



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

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

Tel : 04 67 33 67 57

Fax : 04 67 33 67 51

E-mail : pharmacovigilance@chu-montpellier.fr

Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>

Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- **Centre d'Addictovigilance**

Tel : 04 67 33 67 49

Fax : 04 67 33 67 51

E-mail : pharmacodependance@chu-montpellier.fr

Site internet : www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/

Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**

Tel : 04 67 33 62 61

Fax : 04 67 33 67 51

E-mail: toxico@chu-montpellier.fr

Editorial

« La France Malade du Médicament : 110 milliards d'euros plus tard »

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le titre de l'éditorial de ce numéro de Bip Occitanie est emprunté au livre* du Professeur Bernard Bégaud. Sans renier les immenses apports en terme de santé des populations apportés par les vrais grands médicaments, l'auteur, Pharmacologue Médical au CHU de Bordeaux et l'un des fondateurs de la Pharmacoépidémiologie dans notre pays, dresse, après 35 ans de grande activité et services à l'Hôpital (chefferie de service), à l'Université (présidence d'Université), en recherche (directeur d'unité INSERM), auprès des instances nationales (groupes d'expertises sur le médicament, commissions d'évaluation) un constat clair, lumineux et éclairant sur le médicament dans notre pays, sa prescription, son utilisation, ses effets indésirables avec les coûts afférents.

Prenons quelques exemples relevés au fil des pages : 49 boîtes de médicament et 563 euros consommés par an et par Français (soit près de 1 boîte par semaine pour chaque citoyen de notre pays) dont 142 millions de boîtes d'antibiotiques en 2018 (soit en moyenne plus de 2 par Français) ; consommation des psychotropes fort éloignée des recommandations ; 1 Français sur 3 exposé aux antiulcéreux (IPP) ; une boîte par mois et par Français d'antalgiques... Plus de 150 000 hospitalisations en France pour effets indésirables médicamenteux (ce qui fait du médicament la première cause d'hospitalisation) avec 10 000 et 30 000 décès annuels (4^{ème} cause de mortalité)... L'auteur écrit : « *Le scandale n'est pas tant le chiffre mais le fait qu'une part notable de ces accidents correspond à des prescriptions ou des utilisations non justifiées et donc à des cas évitables* » (effets indésirables considérés comme évitables dans 50% des cas).

L'auteur revient ensuite, en les éclairant de son point de vue de médecin pharmacologue, sur les grandes affaires impliquant le médicament de ces 25 dernières années : coupes-faim (anorexigènes), vaccin hépatite B, anxiolytiques et somnifères, Médiator®, Lévothyrox®.

Le dernier chapitre argumente les 110 milliards du titre de l'ouvrage. Pour l'auteur, les dépenses s'évaluent à 10 milliards d'euros annuels ce qui conduit à 110 milliards puisque l'ouvrage, publié en 2020, a été pensé par l'auteur en 2009. « *10 milliards chaque année de dépenses induites par les prescriptions et usages non conformes des médicaments que ce soit par défaut, par excès ou par non respect des précautions d'usage* » !!!

Un livre de référence, sans équivalent, à lire, à déguster afin, et c'est le plus important, d'en faire bénéficier nos patients pour « *Prescrire juste au lieu de juste prescrire* ».



*Bégaud B. La France Malade du Médicament : 110 milliards d'euros plus tard. 1 vol, Paris, Editions de l'Observatoire, 2020, 190pp

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

La fille de Madame G, 72 ans, vous appelle à propos de sa mère que vous suivez depuis longtemps. Elle trouve que sa mère à qui elle rend visite tous les après-midis et qui vit seule à domicile depuis le décès de son mari, « n'est pas bien » depuis quelques jours. Elle a des nausées, a vomi plusieurs fois depuis une semaine et présente quelques anomalies du comportement avec quelques troubles de l'orientation et des obnubilations. Par exemple, elle ne se souvient plus exactement de l'adresse de son appartement, du prénom de sa seconde fille qui vit en Bretagne...

Vous vous souvenez de votre enseignement de Pharmacologie Médicale et du « réflexe iatrogène » (« Et si c'était le Médicament ? ») qui consiste à rechercher une cause médicamenteuse à tout nouveau symptôme de vos patients.

Vous regardez son ordonnance qui comprend pravastatine + indapamide + perindopril + citalopram auquel votre remplaçant a rajouté pendant vos vacances de Noël du tramadol pour sa lombalgie chronique.

Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques classiques devant cette ordonnance.

Que suspectez-vous ? Que concluez-vous ? Justifiez.

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

Pravastatine Elisor®, **Vasten®** : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, hypolipémiante de référence car 1) a démontré son efficacité sur la mortalité totale et 2) son métabolisme ne dépend pas, à la différence des autres statines, du cytochrome P 450. Il s'agit donc de LA statine à privilégier en première intention+++ ;

Indapamide Fludex® : diurétique hypokaliémiant, apparenté pharmacodynamiquement aux thiazides ;

Périndopril Coversyl® : IEC ayant bien démontré son intérêt clinique (son efficacité) ;

Citalopram Seropram® est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) indiqué comme antidépresseur ;

Tramadol Topalgic® ou autre: agoniste des récepteurs opiacés de type mu ayant des propriétés latérales d'IRS: cet antalgique du palier 2 est (trop largement) prescrit comme antalgique.

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

Les effets indésirables des médicaments de l'ordonnance de cette patiente sont connus et doivent être a priori suspectés et surveillés. Dans ce cadre, vous effectuez un bilan biologique régulier pour vérifier, chez cette personne âgée, les électrolytes et la fonction rénale. Sur le bilan que vous avez demandé, vous trouvez une natrémie à 125 mmol/l, en rapport avec la prise de 4 médicaments hyponatrémisants : un diurétique, l'IEC et 2 IRS.

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, j'utilise soit la déclaration en ligne sur www.BIP31.fr

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Monsieur G, 53 ans reçoit depuis six mois de l'atorvastatine pour une élévation de la cholestérolémie. Il consulte son médecin pour des douleurs scapulaires apparues progressivement depuis cinq mois, sans anomalie constatée à la radiologie. Celui-ci lui prescrit devant la négativité du bilan clinique du paracétamol + tramadol et du diclofénac. Monsieur G. présente alors une constipation pour laquelle il reçoit du lactulose et de la trimébutine. Il vient vous consulter pour la première fois, car il trouve que son médecin habituel n'a pas pris en compte ses douleurs et ses plaintes : il se déplace de plus en plus difficilement ; il ne peut plus faire sa sortie cycliste hebdomadaire avec ses amis le dimanche matin et de plus, depuis qu'un de ses compères cyclistes lui a conseillé de prendre de l'alprazolam, il se trouve de moins en moins « gaillard » !

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

Réponse dans le prochain BIP Occitanie

Pharmacologie Clinique

Recherche clinique et COVID-19 : la science n'est pas une option

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Alors que la pandémie du SARS-CoV-2 persiste et qu'aucun traitement n'a démontré son efficacité à ce jour, en dehors, bien sûr, comme attendu, des masques et des corticoïdes, il n'est pas trop tard pour relire le communiqué sur la recherche clinique sur le médicament proposé par l'Académie Nationale de Médecine pendant la première période de la crise sanitaire. Instructif, vrai et source de réflexions pour nos patients...

« La vérité scientifique ne se décrète pas à l'applaudimètre. Elle n'émerge pas du discours politique, ni des pétitions, ni des réseaux sociaux. En science, ce n'est ni le poids majoritaire ni l'argument d'autorité qui font loi. »

C'est pourtant dans ce type de dérive que s'est fourvoyée la recherche de traitements médicamenteux actifs contre la COVID-19 : trop de précipitation dans la communication, trop d'annonces prématurées, trop de discordes entre les équipes, trop de pressions de toutes sortes, mais pas assez de science.

La démarche scientifique exige du temps, de la méthode et de l'esprit critique. Dans le domaine du médicament, il faut non seulement vérifier qu'une substance est efficace, mais aussi s'assurer que ces avantages l'emportent largement sur ses effets indésirables, eu égard à la gravité de la maladie cible. C'est la balance bénéfices/risques. L'essai thérapeutique contrôlé randomisé est la seule méthode permettant de répondre à ces questions avec un niveau de preuve élevé.

Dans le cas de la COVID-19, en l'absence de traitement de référence susceptible de servir de comparateur, chaque médicament candidat doit être comparé à un placebo. Ce choix est légitime en situation d'incertitude, c'est-à-dire, lorsqu'on ne sait pas a priori si le patient qui sera inclus dans l'essai thérapeutique aura intérêt à être dans un groupe plutôt que dans l'autre. Mais les prises de positions passionnelles, voire compassionnelles, en faveur de l'hydroxychloroquine avant tout essai comparatif ont été si nombreuses, et les pressions si fortes dans un contexte anxieux, que les patients n'acceptaient d'entrer dans l'essai qu'avec la certitude de ne pas être inclus dans le bras placebo, ce qui est incompatible avec le principe même de l'essai contrôlé. En conséquence, rares étaient ceux qui acceptaient de contribuer à l'avancée de la science.

Par ailleurs, l'évolution spontanément favorable de l'infection par le SARS-CoV-2 dans 85 % des cas impose de

recruter un grand nombre de participants pour démontrer l'efficacité d'un traitement dans la phase initiale de la maladie. Or, la regrettable dispersion des essais limite la taille des effectifs et réduit la puissance statistique des résultats.

Enfin, le battage médiatique en faveur de l'hydroxychloroquine se déportant secondairement vers le remdesivir et le tocilizumab sur la foi de modestes résultats préliminaires, il importe de rester prudent en attendant leur confirmation.

Si le contexte anxieux de la pandémie stimule la compétition entre les équipes de recherche dans le monde entier, cet impératif ne saurait justifier l'utilisation de méthodes inappropriées, d'études bâclées, ni d'une communication avide d'exclusivités. Précipiter l'évaluation d'un candidat médicament, c'est exposer les patients à d'éventuels effets adverses sans être sûr de leur apporter un bénéfice. Il existe heureusement des équipes responsables qui font preuve d'imagination et de proactivité en raccourcissant autant que possible les délais d'obtention de leurs résultats.

Le temps de la recherche et de la science n'est pas celui de l'immédiateté des médias et des réseaux sociaux. Le doute, inhérent à toute démarche scientifique, est aussi intolérable pour le public soucieux d'apaiser son anxiété que pour le politique désireux de conforter ses décisions. En temps de crise, si le doute exaspère, les croyances sont nuisibles et souvent dangereuses.

Face au défi de la COVID-19, l'Académie Nationale de Médecine rappelle que la recherche thérapeutique doit :

- S'appuyer sur des essais cliniques scientifiquement rigoureux et éthiquement irréprochables malgré la contrainte de délais optimisés ;
- Se fonder sur des bases pharmacodynamiques et pharmacocinétiques solides ;
- Coordonner des équipes nationales et internationales dans de grandes études multicentriques ;

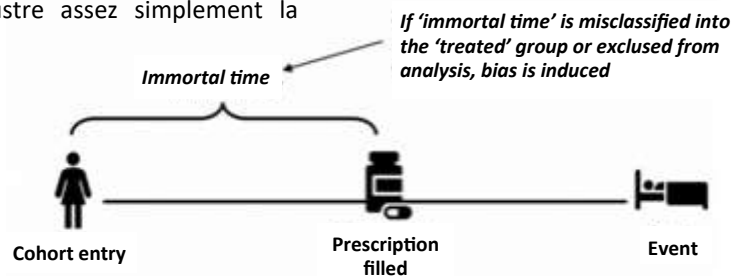
S'astreindre à une communication prudente et responsable de la part des chercheurs, ne divulguer que des résultats contrôlés et validés, et s'interdire de susciter de faux espoirs et de provoquer des réactions d'engouement injustifiées dans le grand public. » (Bull Acad Med. 2020;204:710)

Epidémie de biais de temps immortel pour les études COVID 19

Samuel Thuriot (externe), Docteur Margaux Lafaurie et Docteur François Montastruc-Toulouse

En 2001, une étude a montré que les acteurs oscarisés avaient une espérance de vie de 4 ans supérieure à celles des acteurs non oscarisés. Il semble alors logique d'en conclure que recevoir un Oscar au cours de sa vie d'acteur allonge l'espérance de vie. Mais cette conclusion est bien fautive : une période de temps immortel biaise les résultats de cette étude. En effet, les acteurs oscarisés ont dû obligatoirement survivre jusqu'à recevoir leur Oscar et cette période leur donne un avantage sur leur longévité vis-à-vis des acteurs non oscarisés. Cet exemple illustre assez simplement la

notion de temps immortel dont la définition pourrait être : une période de suivi au cours de laquelle l'évènement d'intérêt ne peut survenir. Des biais de temps immortel peuvent ainsi altérer les résultats des études observationnelles et conduire à des conclusions erronées. Il y a notamment de nombreux exemples dans la littérature COVID-19 ayant attribué à tort (ou du moins de façon exagérée) des bénéfices importants à certains médicaments.



Récemment, l'étude "Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19" conduite par Arshad et al. (*Int J Infect Dis.* 2020;97:396) établissait une association entre la prescription d'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine et une réduction de mortalité dans le COVID 19. L'étude a retrouvé une réduction de la mortalité de 66% avec l'hydroxychloroquine et de 71% avec l'association d'hydroxychloroquine + azithromycine par rapport à l'absence de médicament ! Cette étude multicentrique souffre d'un biais de temps immortel mal classifié. En effet, tous les patients admis pour COVID-19 dans les différents hôpitaux participants, étaient inclus dans l'étude. Mais, on retrouve un temps immortel (d'en moyenne une journée) entre le début du suivi et l'exposition aux différents médicaments. Autrement dit, les patients du groupe « exposés » ont un

avantage sur les patients « non-exposés » : ils ont obligatoirement survécu à cette période pour pouvoir être inclus dans le groupe « exposé ». La courbe de Kaplan Meir illustre bien ce biais de temps immortel avec une chute de survie chez les patients « non-exposés » dans les premiers jours d'hospitalisation alors que les patients « exposés » ont le bénéfice de ce temps immortel. Ce biais est présent malheureusement dans trop d'études (COVID-19 et hors COVID-19) et peut conduire à des recommandations de prescription erronée en pratique clinique (*Eur Respir J.* 2018 21;51). Savoir lire et critiquer les informations médicales (articles scientifiques) est désormais indispensable pour pratiquer une médecine moderne et éclairée. Le centre de pharmacovigilance est là pour vous aider dans l'accès à une information de qualité et indépendante sur le médicament.

La saignée un « remède miracle » contre la fièvre jaune en 1793 ?

Un autre exemple de biais de temps immortel

Docteur François Montastruc - Toulouse

En 1793, la fièvre jaune fait au moins 5 000 morts à Philadelphie (10% de la population). Au cours de cette épidémie, le Professeur Benjamin Rush (médecin spécialisé dans les maladies infectieuses, philosophe et père fondateur des États-Unis) s'est fait connaître pour avoir traité des centaines de patients par jour en les saignant et en les purgeant. Ce traitement ne fait pas consensus dans la communauté médicale et au niveau politique. L'anglais William Cobbett s'oppose fortement au Professeur Benjamin Rush. Cobbett accuse Rush de tuer plus de patients qu'il n'en sauve. Rush poursuit finalement Cobbett pour diffamation et obtient une condamnation en justice de 8 000 \$. Au cours de la polémique, le Professeur Benjamin Rush se justifie « Aucun patient n'est mort, lorsqu'ils font au moins sept saignées ».

Cette affirmation est une mauvaise interprétation de la réalité clinique liée ici encore à un biais de temps immortel. En effet, le fait que certains des patients du Professeur Benjamin Rush n'aient pas vécu assez longtemps pour être saignés 7 fois ne faisait apparemment pas partie de l'analyse du Professeur Rush. Le seul véritable soulagement que son traitement a probablement offert était de raccourcir les souffrances de ses patients en accélérant leur mort. Bien que la saignée ait été populaire pendant des millénaires, les affirmations de Rush ont contribué à sa persistance jusqu'à une bonne partie du XIXe siècle, où elle a finalement été généralement abandonnée après que les chercheurs aient mis cette pratique à l'épreuve en comparant deux groupes : les patients soumis à la saignée et un groupe témoin de ceux qui ne l'étaient pas.

<https://issues.org/pandemic-science-out-of-control/>

Codéine, oxycodone, tramadol et le cytochrome CYP2D6 : attention aux métabolites actifs !

Francia Razafy – Montpellier

La codéine, l'oxycodone et le tramadol sont des opioïdes prodrogues qui subissent une bioactivation par le cytochrome CYP2D6 en métabolites actifs exerçant une activité opioïde. Cependant, l'activité du cytochrome CYP2D6 peut être fortement modifiée par le polymorphisme génétique dont on décrit quatre profils de métabolisme: les métaboliseurs « lents » à l'activité faible ou absente, les « intermédiaires » à l'activité ralentie, les normaux « bons métaboliseurs » et les « ultrarapides ».

On estime qu'entre 3,6% à 6,5% de la population caucasienne serait des métaboliseurs ultrarapides du 2D6 (les chiffres varient en fonction de la population). Chez ces personnes, l'excès de métabolisme des opioïdes pro-médicaments en métabolites actifs peut se traduire, à posologie usuelle, par un surdosage ou une toxicité. A l'inverse, environ 7% de la population caucasienne la population caucasienne serait des métaboliseurs lents du 2D6. Ces personnes nécessitent des posologies plus importantes pour ressentir les effets du traitement et parfois ils ne répondent pas du tout à ces antalgiques (*Rev Med Suisse. 2004;0:23775*).

Les interactions médicamenteuses peuvent également modifier l'activité du cytochrome CYP2D6. Les médicaments, inhibiteurs du cytochrome CYP2D6, limitent la production de métabolites actifs et par conséquent l'efficacité de ces antalgiques. C'est le cas notamment de certains antidépresseurs (citalopram, escitalopram, duloxétine,

fluoxétine, paroxétine, sertraline...), antipsychotiques (halopéridol, quétiapine, rispéridone...) et antiarythmiques (amiodarone, flécanide, propafénone...) (*Rev Med Suisse, 2018, 14, 1268*).

A l'inverse, l'association d'un inhibiteur du CYP 3A4, favorise la voie métabolique passant par le CYP2D6 et par conséquent la production de métabolites actifs. L'association à certains médicaments, connus pour inhiber le cytochrome CYP3A4, augmente le risque de surdosage et donc d'effets indésirables. On peut citer les antifongiques (ketoconazole), les antibiotiques (érythromycine, clarithromycine...) ou encore l'amiodarone (inhibiteur 2D6 et 3A4), le diltiazem, le verapamil, etc (*Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement, 2019, 20, 265*).

Au cours de l'année 2019-2020, nous avons analysé 344 ordonnances issues d'EHPAD en Occitanie-Est, comportant plus de 10 médicaments. Au total, 23 ordonnances (7%) associaient tramadol, codéine ou oxycodone avec un inhibiteur du 2D6 et 3 ordonnances (1%) avec un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 (amiodarone).

En conclusion, le polymorphisme génétique et les interactions médicamenteuses peuvent influencer les effets antalgiques des opioïdes. En absence de test génétique de routine, les effets de ces opioïdes peuvent être imprévisibles en particulier chez le sujet âgé souvent polymédiqué. En cas d'inefficacité ou d'effets indésirables, il faut évoquer les effets sur le métabolisme de ces médicaments.

Chloroquine et hydroxychloroquine dans Covid-19: enfin le clap de fin de fin !

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Beaucoup de textes, de « paroles verbales » et d'interventions dans les médias ont concerné la chloroquine et l'hydroxychloroquine dans la Covid-19. Les essais cliniques bien conduits ont tous été négatifs et certains auteurs ont résumé cette histoire par un « *beaucoup d'esbroufe mais peu d'évidence* » (*Therapies 2020, 75, 363*).

Une dernière vérification consistait à regarder si la survenue de Covid-19 était plus fréquente chez les patients recevant ces médicaments de façon chronique pour des indications autres et validées : lupus, rhumatismes inflammatoires... C'est ce qu'ont fait les équipes de dermatologie et du groupe scientifique d'intérêt ANSM-CNAM EPI-PHARE à partir des données de la base d'assurance maladie. Par comparaison aux 155 689 témoins

non exposés à ces médicaments, les 54 873 patients exposés n'ont pas eu, après ajustements, de risque d'hospitalisation plus élevé (HR = 1.15 (0.86-1.55)). Il en est de même si on regarde les risques d'intubation ou de décès (*Ann Rheum Dis 2020, August*).

Chloroquine et hydroxychloroquine dans Covid-19 n'ont donc pas d'effet préventif dans la Covid-19 : enfin le clap de fin de fin !

The End

Passons maintenant à autre chose dans l'intérêt des malades.

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Bilan d'activité 2019 du Centre de PharmacoVigilance CRPV - Toulouse

En 2019, le CRPV de Toulouse a pris en charge près de 3700 dossiers concernant le médicament, ses effets indésirables, ses risques, son bon usage, son usage dans les populations à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, femmes enceintes et allaitantes...) et ses interactions médicamenteuses potentielles.

Ces dossiers ont été répartis en :

- **2161 déclarations d'EIM** (*effets indésirables médicamenteux*): concernant l'ensemble de notre région, ils proviennent pour 23.5% du CHU, 18.8% des médecins libéraux, 4.6% des pharmaciens d'officine, 41.4% des hôpitaux périphériques et cliniques et 8.6% des patients. Une réponse écrite argumentée explicative et proposant une conduite à suivre pratique est adressé à la suite de chaque déclaration ;
- **1517 questions réparties en :**
 - ◇ **1031 aides au diagnostic d'EIM,**
 - ◇ **408 aides à la prescription et évaluations du risque pendant la grossesse,**
 - ◇ **78 aides à la prescription et évaluations du risque pendant l'allaitement,**
- **11 déclarations d'erreurs médicamenteuses**

Le CRPV de Toulouse propose également à l'hôpital Purpan une **consultation de PharmacoVigilance** où un médecin pharmacologue reçoit et examine tous les patients adressés pour effet indésirable médicamenteux, ordonnances complexes, prise en charge de la pathologie iatrogène...

Par ailleurs, le CRPV de Toulouse, avec le CEIP-A et l'ensemble du Service de Pharmacologie Médicale de Toulouse, propose chaque trimestre, avec la collaboration des pharmacologues médicaux de Montpellier, le « **Bulletin d'Informations de Pharmacologie** » **BIP Occitanie** : à retrouver sur le site www.bip31.fr

Le CRPV de Toulouse travaille également en **recherche clinique** pour mieux caractériser la balance bénéfices risques et les effets indésirables des médicaments anciens et nouveaux : il a ainsi publié en 2019, 62 travaux de recherche clinique et effectué 49 présentations à des congrès nationaux ou internationaux de médecine et de pharmacologie.

Nous rappelons que le CRPV de Toulouse assure une triple mission (*Voir éditorial Bip Occitanie 2019, 3*):

1. **Une Activité Clinique de proximité pour les médecins et leurs patients** avec :
 - a. *Gestion des EIM* : les CRPV sont des *Services Hospitaliers d'aide au diagnostic et la prise en charge des patients souffrant d'EIM*.
 - b. *Information et la formation* des professionnels de santé (et aussi désormais des patients) sur les EIM, la balance bénéfices risques des médicaments (nouveaux mais aussi anciens) et finalement le « *Bon Usage du Médicament* » (BUM) pour « *Prescrire juste au lieu de juste prescrire !* ».
2. **Une activité d'expertise en pharmacologie clinique de haut niveau** avec :
 - a. *Recueil des EIM* à partir de la notification spontanée, *leur évaluation*;
 - b. *en collaboration avec l'agence du médicament (ANS) et l'ARS*, participation à la politique de santé publique de lutte contre la *iatrogénie médicamenteuse*.
3. **Une activité de Recherche Clinique moderne** en pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie.

Comment vos observations peuvent aboutir au retrait d'un médicament

Docteur Véronique Pinzani – Montpellier

L'acétate d'ulipristal commercialisé sous le nom d'Esmya[®] avait pour indication de réduire la taille des fibromes utérins chez les femmes qui n'ont pas encore commencé la ménopause en bloquant les effets de la progestérone.

En 2015, une première observation d'hépatite fulminante fut rapportée au Portugal suivi en 2017 par deux notifications françaises et une allemande. Ces notifications ont conduit dès fin 2017 à un signal sur l'hépatotoxicité de ce médicament transmis par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament), auprès de l'EMA (agence européenne des médicaments). Ce signalement a été suivi par une réévaluation de son rapport balance bénéfices - risques par le PRAC (comité européen de pharmacovigilance).

En février 2018, l'EMA a conclu qu'il existait un risque de lésions hépatiques rares mais graves avec l'acétate d'ulipristal pour le traitement des fibromes utérins, et a recommandé des tests de la fonction hépatique au moins tous les mois chez les femmes exposées. En mai 2018, la commission européenne a maintenu une balance B/R favorable moyennant des mesures de réduction du risque et des restrictions d'utilisation.



https://www.e-sante.fr/files/styles/pano_xxl/public/images/breve/7/1/0/5489017/visuette_focus.jpg?

En février 2019, en France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis défavorable au maintien de la prise en charge d'Esmya[®]. En mars de cette année, le PRAC a recommandé aux femmes d'arrêter d'utiliser l'acétate d'ulipristal de 5 mg pour les fibromes utérins en attendant un examen approfondi du risque de lésion hépatique. Et en septembre 2020, le PRAC a finalement confirmé le risque hépatotoxique grave de ce médicament dans le traitement du fibrome utérin et a recommandé le retrait définitif de son AMM européenne.

Il convient par ailleurs de savoir que ce médicament est également commercialisé comme contraceptif d'urgence sous le nom d'EllaOne[®] : cette indication est maintenue. Aucun cas de lésion hépatique grave n'a été signalé avec EllaOne[®] à ce jour, et aucun élément n'a été identifié par l'EMA en faveur d'un risque hépatique dans le contexte d'utilisation d'EllaOne[®].

Référence : [https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-5-mg-retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-5-mg-retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-Point-d-information/(language)/fre-FR)

Fièvre Médicamenteuse

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

La fièvre d'origine médicamenteuse fait classiquement partie du diagnostic différentiel de toute fièvre. Il s'agit cependant d'un effet indésirable peu reconnu. Son évocation précoce est importante car elle permet d'éviter les examens secondaires inutiles.

Il n'existe malheureusement pas de critères de diagnostic définitif de fièvre médicamenteuse et aucun signe clinique ou valeurs de laboratoire n'est spécifique à un état fébrile secondaire un médicament. Seul un test de réexposition positif (rechallenge positif) permet de confirmer définitivement le diagnostic. En cas de suspicion, l'arrêt immédiat du médicament est recommandé.

Des auteurs suisses (*Rev Med Suisse. 2019;15:1516*) ont recherché parmi les 70 médicaments les plus vendus en ambulatoire dans leur pays de 2008 à 2016 les médicaments pouvant provoquer de la fièvre : il s'agit de l'amoxicilline, l'atorvastatine, la rosuvastatine, l'oméprazole, le pantoprazole, le rivaroxaban, le salbutamol et la trazodone. Ce type d'effet indésirable n'est pas toujours indiqué dans le RCP.

Si on raisonne par classe pharmacologique, on peut rajouter à cette liste de nombreux anti-infectieux à usage systémique (pénicillines, céphalosporines, aminosides,

fluoroquinolones, antituberculeux, antiparasitaires...), des antinéoplasiques et immunomodulateurs ainsi que plusieurs neuropsychotropes (antiépileptiques, neuroleptiques, antidépresseurs...).

Les mécanismes en sont divers (hypersensibilité, altération de la thermorégulation, action pharmacologique directe, idiosyncrasie) mais souvent mal connus.

En cas de doute, il convient d'interroger et déclarer à votre centre de pharmacovigilance qui vous renseignera et vous aidera au diagnostic et à la prise en charge du patient.



Le Bâillement d'origine médicamenteuse

Reda Radouli et Docteur Margaux Lafaurie - Toulouse

Le verbe *bâiller* vient de *bailler*, qui tire son origine du latin *batacular* = être béant, ouvert, lui-même dérivé de *batere* signifiant *béer* et relevant de l'onomatopée *bat-*, imitant ainsi le bruit du bâillement. Le bâillement est un mouvement d'étirement musculaire généralisé avec un cycle respiratoire paroxystique (de 5 à 10s) avec contraction de l'ensemble des muscles du cou et de la mâchoire. Le bâillement est un comportement stéréotypé complexe décrit depuis l'Antiquité, dont la signification physiologique semble être la stimulation de la vigilance et le maintien de l'éveil. D'un point de vue social, il est porteur d'une signification d'ennui ou de fatigue. En réalité, il peut survenir au cours de processus physiologiques (faim, hypoglycémie, somnolence, etc.) ou pathologiques (maladies neurologiques, infectieuses, métaboliques, psychiatriques).

Plusieurs neurotransmetteurs peuvent être à l'origine de la stimulation du bâillement : la dopamine active la production d'ocytocine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, qui à son tour stimule la transmission cholinergique dans l'hippocampe, entraînant l'induction de bâillements par stimulation des récepteurs muscariniques. A côté des circonstances physiologiques citées plus haut, certains médicaments peuvent générer des bâillements avec en particulier les antidépresseurs sérotoninergiques, les agonistes dopaminergiques (indiqués dans l'hyperprolactiné-

mie ou le Parkinson) et les opiacés. On retrouve aussi, plus rarement, les antiarythmiques ou les inhibiteurs calciques. La régression est en général favorable après l'arrêt du médicament.

Un effet indésirable méconnu, sous-estimé, à avoir en tête et à déclarer à son CRPV !



Etat des lieux de la déclaration de pharmacovigilance par les médecins généralistes en Occitanie-Est (partie 1)

Docteur Thibault Charles-Donatien et Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Les médecins généralistes (MG) représentent 45% de l'ensemble des médecins en activité et parmi l'ensemble des médicaments utilisés dans le système de soins, 80% seraient prescrits par les médecins généralistes. On estime que 1 à 2% des consultations en médecine générale concerne un effet indésirable médicamenteux mais seules 5% des déclarations de pharmacovigilance proviennent des médecins généralistes.

Dans l'objectif d'un état des lieux de la notification par les médecins généralistes en Occitanie-est, nous avons, dans un premier temps, quantifié les notifications des MG et analysé leurs caractéristiques.

En Occitanie-Est, entre 2010 et 2019, 494 effets indésirables médicamenteux ont été déclarés par des MG soit 6,0% des déclarations de tous les professionnels de santé et 41% des déclarations des médecins. On observe que ces taux ont beaucoup progressé durant la période d'étude (ils étaient de 10,2% et 67,7% respectivement à la fin de la décennie). Rapporté au nombre de MG, le taux de notification était de 15,8 notifications par an pour 1000 MG pour l'ensemble de la période. Ce taux a également fortement progressé sur la période témoignant probablement d'une sensibilité croissante des MG aux problématiques de pharmacovigilance. Néanmoins, ce taux est 2,6 fois inférieur

à la moyenne nationale (40,9 notifications par an pour 1000 MG). On observe donc une sous-notification plus importante qu'ailleurs en France malgré une densité médicale plus importante en Occitanie -Est. D'ailleurs, hormis l'Hérault, les départements qui avaient les taux de notification les plus élevés étaient les départements où la densité médicale était la plus faible. Si l'on considère qu'une densité médicale faible est corrélée à une charge de travail plus élevée, ces observations questionnent l'hypothèse selon laquelle la sous-notification résulte d'un manque de temps lié à la charge de travail des MG. Concernant le profil d'effets indésirables et les classes de médicaments concernés, on ne retrouvait pas de caractéristiques différentes des notifications des MG par rapport aux notifications des autres professionnels de santé. Concernant la pertinence des cas rapportés, plus de 50% des notifications des MG étaient graves ou inattendus et près de 10% étaient graves et inattendus (considérés comme « cas marquants »). On observe donc que, qualitativement, les notifications émises par les MG jouent un rôle important dans la détection des signaux de pharmacovigilance.

(suite au prochain BIP)

Le tramadol peut-il vraiment déterminer des hyponatrémies?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Avec les diurétiques (furosémide, thiaziques), les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, sartans), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) antidépresseurs et autres, le tramadol est souvent cité parmi les médicaments pouvant aggraver ou déterminer des hyponatrémies. En effet, ce médicament possède des propriétés à la fois d'agoniste opiacé mu et aussi d'IRS. Cependant, dans la majorité des publications, des facteurs intercurrents (chirurgie, vomissements, autres médicaments ...) peuvent être trouvés dans les observations ce qui pose la question de la véritable imputabilité de l'antalgique *seul*.

Le CRPV de Toulouse a donc étudié les observations d'hyponatrémie sous tramadol enregistrées dans la base

mondiale de pharmacovigilance VigiBase®. S'il existe une association significative entre exposition au tramadol et survenue d'hyponatrémie lorsqu'on étudie l'ensemble de la base de pharmacovigilance, toute relation disparaît après suppression des médicaments connus pour donner une hyponatrémie et que l'on étudie le tramadol *seul*.

Ainsi, il semble que la majorité des observations d'hyponatrémie sous tramadol reconnaissent généralement une autre cause, généralement médicamenteuse. Le tramadol *seul* semble donc rarement en cause dans les observations cliniques hyponatrémie (*Br J Clin Pharmacol. 2020 DOI: 10.1111/bcp.14401*).

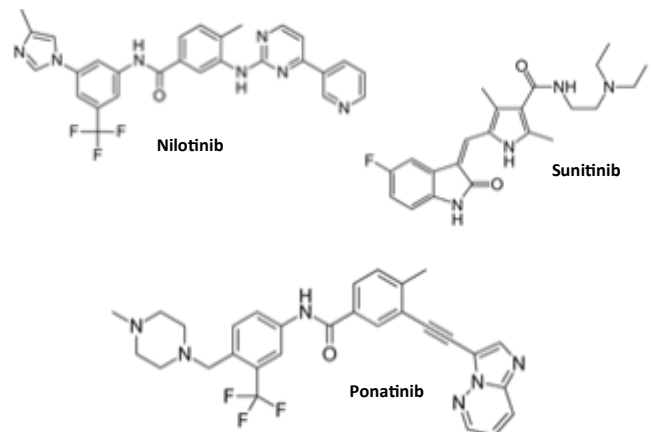
Inhibiteurs de protéines kinases et risques thromboemboliques

Samuel Thuriot (externe en pharmacovigilance) et Docteur François Montastruc - Toulouse

Depuis 2001 et l'avènement de l'imatinib Glivec®, les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) font partie des choix médicamenteux pivots de certains cancers. Cependant, les données de pharmacovigilance ont révélé que *ces IPK étaient associés à un risque thromboembolique* artériel et/ou veineux. En effet, certains IPK tels que le Sunitinib Sutent®, ont *une activité inhibitrice sur le récepteur au VEGF* (le facteur de croissance endothélial vasculaire). Cette inhibition pourrait entraîner une dysfonction endothéliale et une hypertension artérielle expliquant l'association au risque thromboembolique. Dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques, ces risques thromboemboliques sont particulièrement décrits pour les IPK: nilotinib Tasigna® et le ponatinib Iclusig®. Le ponatinib présente une affinité significative pour le VEGFR pouvant expliquer ces effets indésirables. Le nilotinib favoriserait également l'athérosclérose et augmenterait le risque d'évènements thromboemboliques mais les mécanismes sont encore mal connus.

En pratique, *les facteurs de risques cardiovasculaires pouvant être modifiés doivent être activement surveillés* chez

les patients recevant des IPK et plus particulièrement du nilotinib, du ponatinib ou du sunitinib. En cas de complications thromboemboliques, il est important de déclarer l'effet indésirable au CRPV qui vous aidera pour la prise en charge des patients après avoir déterminé l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable



Excès de mortalité sous azithromycine ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

En dehors bien sûr de la Covid (où, rappelons le, elle n'a jamais démontré son efficacité), l'azithromycine est l'antibiotique le plus prescrit aux Etats-Unis. À la suite de plusieurs signaux de pharmacovigilance, des auteurs américains ont voulu étudier le risque de mort subite en comparaison avec l'amoxicilline (pas connue pour ce type d'effets indésirables).

Il s'agit d'une cohorte rétrospective entre 1998 et 2014 de patients de 30 à 74 ans avec utilisation d'un score de propension pour contrôler les facteurs confondants. Les auteurs ont étudié le risque de mort d'origine cardiaque ou de mort soudaine cardiaque sur plus de 7 millions d'exposition. L'azithromycine est associée à une élévation significative du risque de mort cardio-vasculaire (HR=1.82;

95%CI : 1.23-2.67) mais pas de mort soudaine cardiaque (HR=1.59; 95%CI : 0.90-2.81) durant les 5 premiers jours d'exposition sans augmentation du risque du 6^e au 10^e jour. Des résultats similaires sont retrouvés pour les morts non cardio-vasculaires durant les 5 premiers jours d'exposition : mortalité cardio-vasculaire (HR=2.17; 95%CI : 1.44-3.26) et mortalité totale (HR=2.00; 95%CI : 1.51-2.63). (*JAMA Network Open. 2020;3(6):e208199. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8199*)

Malgré les limites méthodologiques de cette étude (biais résiduel notamment), ce travail alerte sur un sujet méconnu, la sécurité cardiovasculaire des antibiotiques en général, de l'azithromycine en particulier. A prendre en compte lors de la prescription de cet antibiotique chez les patients à risque cardiovasculaire.

Les encéphalopathies graves dues à l'ivermectine sont-elles circonscrites aux zones d'endémie à l'onchocercose et la loase ?

Jeremy Campillo – Montpellier

L'ivermectine fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, mais nous savons qu'elle agit sur les canaux chlore dépendant du glutamate présent sur les muscles et le pharynx des vers engendrant un effet microfilaricide (destruction des embryons du ver) et un effet embryostatique. Depuis sa découverte dans les années 1980, l'ivermectine est utilisée dans le traitement de la gale, de l'anguillulose et de l'acarodermatite à travers le monde. Elle a également permis de changer la vie de millions de personnes grâce à son efficacité sur l'onchocercose, une infection filarienne endémique dans certaines régions d'Afrique. Initialement considéré sans danger, des cas d'encéphalopathies parfois mortels ont été rapportés dès 1991. Quatre ans plus tard, il est mis en évidence que l'ivermectine peut provoquer des signes neurologiques graves pouvant conduire au décès chez des individus infectés par de fortes charges parasitaires de loase, une autre filariose. La question suivante se pose alors : de telles encéphalopathies peuvent-elles apparaître en Europe, où la loase et l'onchocercose ne sont pas endémiques ? Nous mettons en évidence, par l'analyse de la base internationale de pharmacovigilance Vigibase®, 23 cas d'encéphalopathies graves survenus hors-Afrique. Parmi ces cas, les indications pour l'utilisation d'ivermectine étaient la gale dans 8 cas, l'anguillulose dans 4 cas, l'acarodermatite dans 4 cas, l'onchocercose dans 1 cas, la rosacée dans 1 cas et 5 cas sans indication thérapeutique rapportée. En 2020, il est rapporté

chez un enfant de 13 ans, des symptômes neurologiques importants 2 heures et demi après une prise unique d'ivermectine pour traiter une gale. Une analyse génétique a mis en évidence une mutation non-sens du gène ABCB1 chez ce patient (NEJM 383 ;8 - 2020) pouvant être à l'origine de ces manifestations neurologiques. Il est important de rester alerte sur ces manifestations dans un contexte de traitement par ivermectine et être prêt à proposer un génotypage du gène ABCB1.



<http://www.astrium.com/images/uploads/images/maladies/parasites.jpg>

Fracture atypique du col du fémur et bisphosphonates

Docteur Virginie Brès et Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Vous nous avez rapportés le cas d'une patiente de 85 ans présentant une ostéoporose traitée par risédronate depuis janvier 2019 puis par dénosumab en avril 2019. En janvier 2020, elle a été prise en charge aux urgences pour une fracture diaphysaire du fémur droit suite à une chute de sa hauteur.

Les bisphosphonates (BP) et le dénosumab sont indiqués pour réduire le risque de fracture de la hanche et de fracture ostéoporotique. Toutefois, des fractures fémorales atypiques peuvent survenir chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et traitées par ces médicaments. Ce risque est inscrit dans les informations du produit (RCP) de tous les BP depuis 2011 et du dénosumab (Prolia®) depuis 2013.

De nouveaux travaux viennent à nouveau confirmer ce risque pour les BP (N Engl J Med. 2020;383:743). Dans cette étude, les effets des BP ont été évalués dans une population de 196 129 femmes atteintes d'ostéoporose, pour la plupart traitées par alendronate (Fosamax®) sur une période de dix ans. Les auteurs ont observé 277 fractures atypiques du fémur. Après ajustement, l'analyse montre que les femmes traitées par BP

depuis trois à cinq ans sont près de 9 fois plus susceptibles de présenter ce type de fracture que celles dont le traitement ne dépasse pas trois mois (HR=8,9 ; IC à 95% : 2,8-28,2). Ce risque est multiplié par 20 pour une utilisation pendant 5 à 8 ans (HR=19,9 ; IC à 95% : 6,3-62,5) et par plus de 43 (HR=43,5 ; IC à 95% : 13,7-138,2) lorsque le traitement est pris au-delà de 8 ans. Parmi les autres facteurs de risque, figurent le profil ethnique (environ 5 fois plus de risque chez les femmes asiatiques que chez les femmes caucasiennes), la petite taille, le surpoids et l'utilisation de glucocorticoïdes. L'arrêt du BP a été associé à une diminution rapide du risque de fracture atypique. Les auteurs soulignent que le risque absolu de fracture atypique du fémur augmente considérablement avec la durée du traitement aux BP - en particulier au-delà de 5 ans d'utilisation. Bien que ce risque reste faible par rapport aux risques d'autres fractures ostéoporotiques, surtout chez les femmes caucasiennes, la balance bénéfices/risques semble moins favorable chez les femmes asiatiques.

Hypoglycémies d'étiologie non identifiée : penser aux anti-arythmiques !

Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Les hypoglycémies associées aux anti-arythmiques sont connues depuis de nombreuses années mais restent néanmoins une piste à explorer face à des hypoglycémies répétées quand d'autres causes non pas été identifiées. Nous nous sommes posé la question chez un patient de 76 ans hospitalisé pour une récurrence de syndrome confusionnel. En effet, la mise en évidence d'hypoglycémies sévères précédant les épisodes neurologiques, après avoir écarté d'autres pistes neurologiques, invite à s'interroger sur l'étiologie médicamenteuse. Ce patient, aux multiples antécédents médicaux, présentait dans son traitement habituel une association d'amiodarone et flécaïnide.

Le flécaïnide appartient à la classe Ic des antiarythmiques, selon la classification de Vaughan-Williams. Elle agit par blocage du canal sodique rapide (diminuant ainsi les automatismes anormaux). Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ce médicament ne mentionne pas de troubles de la glycémie. Cependant, il précise que le flécaïnide est métabolisée principalement par le cytochrome P450, CYP2D6. L'amiodarone appartient, quant à elle, à la classe III des antiarythmiques et elle est un inhibiteur puissant du CYP2D6. Elle peut ainsi être responsable d'une diminution du métabolisme du flécaïnide et conduire à un éventuel surdosage potentiellement responsable de l'effet hypoglycémiant. Cette interaction doit conduire à une réduction de la dose de flécaïnide lorsqu'elle est prescrite

association à l'amiodarone.

La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) recense 8 cas d'hypoglycémie grave avec le flécaïnide comme médicament suspect. La moyenne d'âge des patients est de 73 ans. Dans la base internationale de pharmacovigilance VigiBase®, nous retrouvons 373 cas d'hypoglycémie grave avec les antiarythmiques de classe I et III comme médicaments suspects, dont 16 avec le flécaïnide et 41 avec l'amiodarone ; 53% des cas sont observés avec la cibenzoline. La plupart des patients ont plus de 65 ans (83,1%). Une interaction médicamenteuse a été co-rapportée dans 6% des cas.

Le mécanisme selon lequel les médicaments antiarythmiques et, notamment, le flécaïnide induiraient des hypoglycémies repose sur une stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques en inhibant les canaux potassiques ATP-dépendants de manière similaire aux sulfonylurées (*Cardiovasc Res. 1992;26:1095 ; Cardiovasc Res. 1997;34:69*). La vigilance est donc de mise lors de l'association de plusieurs molécules antiarythmiques susceptibles d'interagir d'un point de vue pharmacocinétique et de favoriser la survenue de ce type d'effet, particulièrement chez le sujet âgé.

Gynécomasties médicamenteuses

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Une gynécomastie se définit comme le développement anormal de tissu mammaire chez l'homme. Elle peut survenir de façon physiologique et transitoire à la puberté. Une gynécomastie est à distinguer de la pseudo-gynécomastie adipeuse des patients obèses et des rares cancers du sein masculins. On admet habituellement que dans un cas sur quatre les gynécomasties sont en rapport avec un ou plusieurs médicaments.

C'est ainsi que le centre de pharmacovigilance d'Amiens a voulu étudier dans la base française de pharmacovigilance les observations de gynécomasties médicamenteuses. Parmi plus de 255 000 effets indésirables enregistrés entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2015, 327 (0,31%) correspondaient à des notifications de gynécomasties. Dans 41 % des cas, plusieurs médicaments ont été imputés.

Les classes pharmacologiques les plus fréquemment retrouvées ont été les antirétroviraux (23,5%), les

diurétiques (15,5 %), les inhibiteurs de la pompe à protons (11,9 %), les statines inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (9,1%) les neuroleptiques et médicaments associés (6,5%), les bloqueurs des canaux calciques (6,3 %) et les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (4 %). Le mécanisme pharmacodynamique le plus souvent retrouvé implique un déséquilibre de la balance hormonale avec élévation des taux plasmatiques d'œstrogènes (*Therapies 2020, 75, 225*).

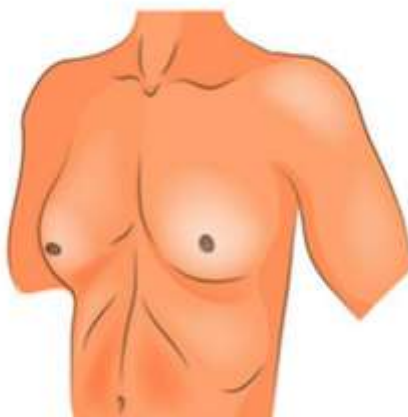
Encore une illustration de la nécessité

1/ de penser médicament « Et si c'était le médicament ? » devant tout patient et

2/ de déclarer à son CRPV qui vous

aidera pour le diagnostic et la prise en charge de votre patient.

Gynecomastie



Tics induits par les médicaments : résultats d'une étude récente de pharmacovigilance

Davy Touafchia , Docteur François Montastruc et Docteur Alexis Revet – Toulouse

Les tics sont des mouvements moteurs ou vocaux, brefs, soudains, stéréotypés, répétitifs et excessifs. Ils ont la particularité de pouvoir être supprimés, quoique de façon transitoire. Leur physiopathologie et leurs étiologies sont complexes et multifactorielles. Comme pour les autres mouvements anormaux, des tics induits par les médicaments ont été décrits, en particulier avec les psychostimulants, les antipsychotiques et les antiépileptiques. Toutefois, la force et la direction de ces associations sont toujours débattues et imparfaitement documentées.

Dans ce contexte, une étude récente réalisée par le Service de Pharmacologie du CHU de Toulouse (Hum Psychopharmacol, 2020) a exploré cette association entre exposition médicamenteuse et survenue de tics au moyen d'une approche en deux étapes, dans deux bases de données de pharmacovigilance. Une première étape a consisté en une analyse clinique des notifications enregistrées dans la Base National de Pharmacovigilance (BNPV) entre janvier 1985 (année de création de la base) et décembre 2018. Les résultats obtenus lors de cette première analyse ont été ensuite explorés dans le cadre d'une analyse dite de disproportionnalité ou analyse cas non-cas, une approche validée en pharmacovigilance qui permet de calculer un signal de risque d'association au moyen d'un indicateur quantitatif appelé *reporting odds ratio* (ROR), dérivé de l'*odds ratio* utilisé notamment dans les études cas-témoin. Cette seconde analyse a été réalisée dans VigiBase®, la base de

pharmacovigilance de l'OMS, entre janvier 1967 et juin 2019.

Au total, les résultats de cette étude ont confirmé que l'association la plus forte était retrouvée avec le méthylphénidate et ont observé une association significative avec l'aripiprazole et la rispéridone, deux neuroleptiques, la lamotrigine, un antiépileptique, et la venlafaxine, un antidépresseur. Par ailleurs, un signal fort a été mis en évidence avec le montélukast, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes utilisé dans le traitement de l'asthme, connu pour donner des effets indésirables neuropsychiatriques, mais pour lequel l'association potentielle avec la survenue de tics n'avait pas été décrite auparavant.

Rappelons pour finir que l'association avec le méthylphénidate est d'autant plus complexe à gérer pour les cliniciens que la co-occurrence d'un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et de tics chez un même patient est fréquente, des auteurs ayant même argumenté l'hypothèse selon laquelle ces deux troubles à composante neurodéveloppementale pourraient partager une physiopathologie commune. À cet égard, une récente revue Cochrane (Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6(6)) a insisté sur le fait que, même lorsque ces troubles coexistaient, le méthylphénidate devait pouvoir être prescrit si nécessaire, en soulignant toutefois que les alpha-2 agonistes ou l'atomoxétine pouvaient constituer des alternatives dans les cas complexes.

Coma sous ivermectine chez un enfant de 13 ans

Docteur Claire de Cancaude et Docteur Geneviève Durrieu – Toulouse

Le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse a été interrogé sur la survenue d'un coma soudain après administration d'ivermectine en prévention de la gale chez un enfant de 13 ans sans antécédents médicaux. Ce jeune patient a été hospitalisé en Neuropédiatrie 2h30 après la prise unique de 0,23mg/kg d'ivermectine. Son état s'est rapidement dégradé avec vomissements douleurs abdominales, diplopie binoculaire, signes pyramidaux, ataxie et coma. Son état est resté fluctuant avant une évolution favorable en 48 heures.

Une intoxication à l'ivermectine a été assez vite envisagée en raison des effets neurotoxiques de ce médicament décrits chez l'animal. Cependant un taux plasmatique normal est retrouvé chez ce jeune patient, excluant la piste d'un surdosage.

Une autre hypothèse est alors proposée. Aux doses usuelles, les effets indésirables neurologiques de

l'ivermectine sont rares grâce à la glycoprotéine P (PgP) qui joue un rôle de transporteur d'efflux au niveau de la barrière hémato-méningée et empêche l'entrée du médicament dans le cerveau. Mais, chez certains chiens (Border Collie), en raison de la présence de mutations génétiques de la PgP, l'administration de doses thérapeutiques d'ivermectine provoque des effets indésirables neurologiques graves, parfois mortels.

Un séquençage de la PgP a été effectué pour cet enfant et a retrouvé deux mutations "non-sens" différentes, chacune héritée de l'un des parents. Ces anomalies ont généré deux copies incomplètes de la PgP auxquelles il manquait le domaine C-terminal de la liaison au nucléotide, essentiel pour le transport des médicaments. Il s'agit du premier cas de PgP non fonctionnelle décrit chez l'homme (*N Eng J Med*, 2020 ; 383, 8) mettant en évidence l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire et l'importance de la pharmacogénétique dans l'explication de certains effets indésirables « inattendus ».



Risque d'infections sous Inhibiteurs de la Pompe à Protons et cytochrome P450 2C19

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Outre leur mésusage et leur sur-utilisation, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) exposent, à long terme, à de nombreux effets indésirables : infections, insuffisance rénale, fractures, anémie, hypomagnésémie, hyponatrémie..... Par ailleurs, ces médicaments sont majoritairement métabolisés par le cytochrome P450 2C19 (CYP2C19). Il existe plusieurs polymorphismes génétiques du CYP2C19 qui vont déterminer différents groupes de métaboliseurs: lents, intermédiaires, rapides et ultra rapides. Une étude de cohorte rétrospective (*Pediatrics*. 2019;144 :e20190857) a évalué le risque d'infections respiratoires et gastrointestinales chez des enfants traités par IPP en fonction de leur phénotype CYP2C19.

Un total de 670 enfants avec un âge médian de 7 mois ont été classés en 3 groupes de métaboliseurs: lents et

intermédiaires (ML/MI), normaux (MN), rapides et ultrarapides (MR/MU). Un taux d'infections significativement plus élevé a été observé chez les MN comparé aux MR/MU, 40% vs 33%, $p=0,03$. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les ML/MI et les MN. Après ajustement sur les facteurs âge, sexe, dose des IPP et comorbidités, le risque d'infections reste moindre chez les MR/MU (OR = 0,70, IC95%: 0,50-0,97).

Ce risque doit être confirmé sur une cohorte plus grande en prenant aussi en compte les doses d'IPP, la durée du traitement, l'observance. Néanmoins, ces résultats suggèrent un possible rôle du CYP2C19 dans la survenue des effets indésirables chez les patients traités par IPP.

Addictovigilance

Décès liés aux substances psychoactives en France : résultats de l'enquête d'addictovigilance DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Article rédigé par le Réseau Français d'Addictovigilance

(www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_drames_juin_2020_final.pdf)

Depuis 2002, l'enquête DRAMES recense les cas de décès notifiés par des toxicologues analystes experts judiciaires, des médecins légistes, complétés par les cas recueillis directement par les centres d'Addictovigilance. Cette collecte d'informations concerne l'ensemble du territoire français, même si le recueil n'est pas exhaustif car basé sur le volontariat des experts. DRAMES est le seul outil d'évaluation en France des décès par substances psychoactives avec analyses toxicologiques. Il permet un suivi évolutif au cours des ans permettant de dégager des tendances et de repérer des substances émergentes. Voici quelques messages clefs issus de cette enquête :

1/ les opioïdes médicamenteux (méthadone, buprénorphine, morphine, tramadol...) sont les plus importants pourvoyeurs de décès en France. Chaque année, entre 2013 et 2018, 105 à 163 décès sont imputables à la méthadone. Le nombre de décès méthadone pour 1.000 usagers est supérieur au nombre de décès héroïne pour 1.000 usagers ;

2/ l'héroïne et la cocaïne sont les principales substances illicites impliquées dans les décès ;

3/ le cannabis est responsable de décès par mécanisme cardiovasculaire (infarctus myocardique notamment). En 2018, 20 décès sont directement liés au cannabis, dont 13 fois où il est le seul produit identifié responsable. Dans 18 cas, l'autopsie a retrouvé une pathologie cardiovasculaire connue ou l'a révélée. Depuis 2013, chaque année, 19 à 36 décès sont imputés au cannabis.

4/ En 2018, les autres stupéfiants et autres substances psychoactives ont été impliqués dans 18 décès. Parmi ces substances figurent le plus fréquemment les cathinones (4-MEC, 3-MMC) impliquées dans 8 décès et le GBL ou GHB (8 décès), puis d'autres nouvelles substances psychoactives (« NPS ») (5-APB, 5-MeO-DALT, ocfentanil, éthylphénidate) impliqués dans 4 décès et enfin des substances plus anciennes (éther éthylique, poppers, mitragynine) impliquées dans 3 décès.



Protoxyde d'azote (le « proto ») et décisions municipales d'interdiction de son utilisation à des fins psychoactives, pour raison majeure de santé publique

Docteur Camille Ponté, Marine Tambon (interne) et Professeur Anne Roussin - Toulouse

À l'image d'autres municipalités, depuis le 28 septembre 2020, un arrêté de la mairie de Toulouse interdit la détention, l'utilisation à des fins psychoactives et l'abandon de cartouches de gaz de protoxyde d'azote sur le domaine public, ainsi que la vente et la cession aux mineurs.

Le protoxyde d'azote (oxyde nitreux, N₂O) est un gaz à usage médical, utilisé en mélange équimolaire avec l'oxygène (MEOPA) comme antalgique/anesthésique faible/sédatif. C'est aussi un gaz propulseur présent dans des bonbonnes ou des cartouches, en vente libre, utilisé par exemple dans les siphons pour fabriquer la chantilly. L'utilisation détournée à des fins psychoactives pour ses effets hilarants consiste le plus souvent à vider le gaz d'une cartouche à usage alimentaire dans un ballon de baudruche, dont le contenu est ensuite inhalé, à la recherche d'un effet de fou rire et de désinhibition, d'euphorie, d'anxiolyse, d'une altération de l'état de conscience ou des perceptions. Une alerte sur les effets délétères sur la santé d'une consommation régulière de « proto » recensés par le réseau français d'addictovigilance a fait l'objet de communications auprès des professionnels de santé dès le début de l'année 2019 (www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance9_site.pdf) (BIP Occitanie. 2019;26:80). En 2020, les données inquiétantes des cas graves (et notamment



<https://bulletindescommunes.net>

des atteintes neurologiques) analysées par les systèmes français d'addictovigilance et de toxicovigilance ont été à la base d'une proposition de loi visant à encadrer la vente de protoxyde d'azote et à renforcer les actions de prévention auprès des mineurs. Les professionnels de santé sont concernés par ces actions de prévention et d'orientation des usagers problématiques de protoxyde d'azote. En effet, parmi les complications rapportées au réseau français d'addictovigilance, on note des pharmacodépendances avec des usages quotidiens et/ou à des doses massives (jusqu'à 400 cartouches par jour). Le repérage des usagers problématiques de « proto » est important pour proposer une orientation vers des services spécialisés en addictologie. Ont aussi été décrites, des atteintes de la moelle épinière avec déficits sensitifs et/ou moteurs (paresthésies, paraplégies, douleurs neuropathiques, troubles de l'équilibre ou de la marche), dont certaines sont irréversibles. Ces symptômes neurologiques s'expliquent par l'inactivation/carence en vitamine B12 induite par le protoxyde d'azote. L'évolution défavorable des complications neurologiques peut être évitée, par un diagnostic immédiat, un arrêt rapide et total des consommations ainsi qu'une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécialisée en neurologie pour mise en place d'une vitaminothérapie.

Existe-t-il des cas d'abus et de dépendance au sumatriptan injectable (Imiject®) ?

Docteur Camille Ponté et Docteur Maryse Lapeyre-Mestre – Toulouse

Les triptans sont des agonistes des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1B} et/ou 5-HT_{1D}, indiqués dans les migraines et algies vasculaires de la face. La stimulation de ces récepteurs entraîne :

1/ une vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens (via les récepteurs présents au niveau post-synaptique sur les artères cérébrales)

2/ une inhibition de la libération de substances responsables de la douleur et de l'inflammation (via les autorécepteurs présynaptiques).

Le potentiel d'abus du sumatriptan aux doses thérapeutiques (16 mg/jour en sous-cutané maximum) apparaît limité, ne provoquant pas d'euphorie (sensation de bien-être) ou d'effet plaisant chez l'homme comme peuvent l'induire la morphine ou d'autres substances d'abus (*Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:635). Les signaux relatifs à l'abus de triptans concernent essentiellement l'automédication et la prise répétée de ces médicaments, ce qui peut modifier la fréquence des crises de céphalées (en les augmentant). Une étude française a montré que 12% des nouveaux utilisateurs de triptans devenaient des consommateurs de fortes doses/

mésuseurs après quelques mois d'exposition (*Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:801). Le mésusage d'analgésiques (tels que les triptans) peut être un facteur de risque de survenue de douleur chronique et de céphalées chroniques quotidiennes. L'abus médicamenteux est défini par une prise régulière et fréquente : au moins 15 jours par mois pour une prise d'analgésiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) et au moins 10 jours par mois pour une prise d'opioïdes, d'ergotés, de triptans, d'analgésiques associant plusieurs principes actifs et/ou en cas d'utilisation combinée de plusieurs médicaments par le patient. L'abus médicamenteux (y compris de sumatriptan) a été rapporté chez des sujets présentant des algies vasculaires de la face avec des antécédents personnels ou familiaux de migraines ou de céphalées chroniques (*Neurology.* 2006;67:109). Plus largement, l'usage de substances psychoactives (médicamenteuses ou non médicamenteuses) serait plus fréquent chez les sujets souffrant d'algies vasculaires de la face (*Headache.* 2019;59:576). La question d'un sevrage de sumatriptan ne doit se poser qu'en cas de mésusage médicamenteux alors que le patient bénéficie de la posologie maximale et lorsqu'une alternative efficace dans la prise en charge peut être proposée.

Pharmacologie Sociale

Consommation de thé vert et interactions médicamenteuses

Docteur Christelle Philibert – Montpellier

La consommation de thé vert est en constante augmentation en raison de ses vertus anti-oxydantes potentiellement utilisées en prévention des cancers et des maladies cardio-vasculaires. Ces propriétés sont imputables aux flavonoïdes qui le compose et en particulier aux « catéchines » : l'épicatechine gallate, l'épigallate catéchine, l'épicatechine et l'épigalocatechine gallate. Ce dernier représente 50 à 65% du total des catéchines du thé vert. Les consommateurs tendent à se tourner vers des produits à haute teneur en catéchines. La probabilité d'interaction médicamenteuse est alors augmentée.

Nous nous sommes intéressés aux interactions décrites dans la littérature à ce sujet. La plupart des interactions entre des compléments alimentaires et des médicaments fait intervenir les cytochromes P450 (par un phénomène d'induction ou d'inhibition) mais aussi des transporteurs tels que la P-glycoprotéine (P-gp) et les transporteurs OATP (*organic anion transporting polypeptide*) impliqués dans l'absorption ou l'excrétion de certains médicaments (Tableau).

Les données disponibles sur l'interaction du thé vert avec les médicaments à marge thérapeutique étroite, tels que la

warfarine et le tacrolimus, sont des rapports de cas. En revanche, les interactions avec la simvastatine, la rosuvastatine, le nadolol, le sildénafil et la digoxine ont été documentées par des études pharmacocinétiques. Lors de ces études, l'effet du thé vert ou de ses extraits sur l'exposition au médicament (aire sous la courbe, AUC) était léger à modéré, mais une variabilité interindividuelle a été observée. De nouvelles études en particulier concernant la dose et le moment de la prise de thé vert sont nécessaires pour mieux comprendre la pertinence clinique de ces interactions médicamenteuses.

En conclusion, si une consommation faible à modérée de thé vert semble sans conséquence préjudiciable quant à la survenue d'interactions avec les médicaments à visée cardiovasculaire, certains individus peuvent néanmoins présenter une réponse médicamenteuse réduite ou une toxicité. En cas de consommation importante de thé vert ou de compléments alimentaires « à haute teneur » en catéchines, les risques d'interactions peuvent être plus importants et doit être recherchés.

Tableau. Interactions du thé vert avec les médicaments à visée cardiovasculaire

Médicament	Référence	Type d'étude	Effet rapporté	Mécanisme
Simvastatine	Werba <i>et al.</i> 2014	PK	↗AUC	Inhibition du CYP3A4 Inhibition de la P-gp
Rosuvastatine	Kim <i>et al.</i> 2017	PK	↘AUC	Inhibition de OATP1A2 Inhibition de OATP2B1
Nadolol	Misaka <i>et al.</i> 2014	PK/PD	↘AUC	Inhibition de OATP1A2
Sildénafil	Hegazy <i>et al.</i> 2014	PK	↗AUC	Inhibition du CYP3A
Digoxine	Kim <i>et al.</i> 2018	PK	↘AUC	Non recherché. Action sur la P-gp ?
Tacrolimus	Vischini <i>et al.</i> 2011	Rapport de cas	↗ tacrolémie	Inhibition du CYP3A4 inhibition de la P-gp
Warfarine	Taylor <i>et al.</i> 1999	Rapport de cas	↘ INR	Apport de vitamine K présente dans le thé

Le risque cardiaque de l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine en rhumatologie

Pr Jean-Luc Faillie – Montpellier

Publiée fin août dans le *Lancet Rheumatology*, une méga-étude pharmaco-épidémiologique utilisant 14 bases de données médico-administratives provenant d'Allemagne, du Japon, des Pays-Bas, de l'Espagne, du Royaume-Uni et des États-Unis s'est intéressée au risque d'iatrogénie médicamenteuse grave de près d'un million de patients atteints de rhumatisme articulaire chronique et ayant nouvellement utilisé l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine (Lane et al. *Lancet Rheumatol.* 2020;Aug:21). Les bases de données utilisées sont valides et usuellement utilisées en pharmaco-épidémiologie. La méthodologie appliquée est un modèle du genre et permet de réduire au maximum les biais notamment de confusion (stratification sur score de propension, calibrage à l'aide de résultats de contrôle négatifs, étude de séries autocontrôlées).



© Serhii Yevdokymov - 123RF

Au total, aucun sur-risque d'effets indésirables graves n'a été identifié lors de la comparaison hydroxychloroquine vs sulfasalazine pendant 30 jours de traitement. En revanche, l'utilisation à long terme de l'hydroxychloroquine était associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (HR 1,65 [95%CI : 1,12-2,44]) et l'ajout d'azithromycine à un risque accru de mortalité cardiovasculaire à 30 jours (HR 2,19 [1,22-3,95]), de douleurs thoraciques ou d'angine (1,15 [1,05-1,26]) et d'insuffisance cardiaque (1,22 [1,02-1,45]).

Concernant les troubles du rythme et de la conduction, les seuls effets spécifiques étudiés (« arythmie cardiaque » et « bradycardie ») ont pu être sous-estimés car leur définition nécessitait la récurrence de leur enregistrement dans les bases et, pour l'arythmie, la présence de traitement correcteurs. Ces troubles ont toutefois probablement participé au doublement de la mortalité cardiovasculaire. Aussi, même si la prise en compte des facteurs de confusion était adéquate, on ne peut exclure qu'un biais d'indication (moindre prescription de HCQ +/- AZI aux patients à risque cardiaque) ait pu sous-estimer le risque.

Chez les patients COVID-19, on peut faire l'hypothèse que ce risque cardiovasculaire soit même encore plus important. En effet, les doses d'HCQ utilisées dans la COVID-19 sont plus élevées (et le risque cardiaque est dose-dépendant) et le terrain est très différent, cette infection virale ayant une composante inflammatoire intense à tropisme cardiaque identifié. Il convient donc, comme les auteurs le soulignent, d'être particulièrement prudent dans l'évaluation du risque cardiovasculaire avant prescription d'hydroxychloroquine *a fortiori* lorsqu'elle est associée à l'azithromycine et dans le contexte COVID-19, pathologie pour laquelle ce traitement n'a d'ailleurs pas montré de bénéfices.

L'âge d'or des «nichebusters»: comment une législation imparfaite a contribué à créer un nouveau modèle de profit pour l'industrie pharmaceutique

Mélanie Vasseur, Jacques Hamard (internes) et Docteur François Montastruc - Toulouse

Le modèle économique dit des «blockbusters» (référence aux superproductions hollywoodiennes avec > 1 milliards de dollars de bénéfices), fondé sur la commercialisation de médicaments à destination d'une population-marché la plus large possible, à largement dominé l'industrie pharmaceutique jusqu'aux années 2000, (CMAJ 2011;183,11). Cependant, ce modèle s'est récemment affaibli, notamment via la perte des brevets. L'affaiblissement du modèle des "blockbusters", notamment via la perte des brevets a rendu nécessaire l'invention de nouveaux modèles, comme les « nichebusters ». Les «nichebusters» sont des médicaments prescrits dans des maladies dites graves ou orphelines et destinés à une population restreinte.

La législation européenne sur le médicament a en partie permis l'émergence de ce modèle. Afin d'encourager la production de médicaments dits orphelins (médicament indiqué dans le traitement d'une maladie touchant 5 individus/10 000), des avantages ont été attribués aux firmes

commercialisant ces médicaments. En effet, l'absence de thérapeutique médicamenteuse pour ces maladies permet de négocier des marges plus importantes et en fait donc des médicaments très rentables. Le top 3 des médicaments « nichebusters » les plus chers sont : le alipogène tiparvovec Glybera® 1.2 million de dollars US, le voretigène neparvovec Luxturna® 850 000 dollars, et le glycérol phénylbutyrate Ravicti® 793 000 dollars par an. Les prix sont de plus en plus élevés, et en 2019 le prix de 2,1 millions de dollars US est atteint pour une injection d'onasémogène abeparvovec Zolgensma®. Enfin le médicament orphelin « nichebuster » le plus rentable serait le lenalidomide Revlimid® avec plus de 55 milliards d'euros de revenu depuis 2015 (BM. 2020;370:m2983). Afin de prévenir les dérives, l'OMS a publié en mai 2019 une résolution d'amélioration de la transparence concernant les critères déterminant le prix de médicaments.

Médicaments & Reproduction



COVID-19: des pistes liées au genre ?

Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

Les études publiées à travers le monde sur les caractéristiques de l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 montrent une plus grande vulnérabilité masculine avec une incidence et une mortalité accrues. Les raisons de cette différence restent encore très débattues et plusieurs facteurs ont été évoqués (mode de vie, comportement vis à vis des mesures de prévention,...). Le rôle des hormones sexuelles a aussi été mis en avant avec, à la clé, des essais cliniques impliquant des principes actifs agissant sur les voies de ces hormones (stimulation ou inhibition de leur production, effet agoniste ou antagoniste sur leurs récepteurs)

Le « rationnel » de ces essais repose sur plusieurs constatations ; Les estrogènes augmenteraient les marqueurs et les réponses immunitaires, alors que la testostérone se comporterait plutôt comme un agent immunosuppresseur. Cette dernière augmenterait aussi la protéine nécessaire à l'entrée du virus dans l'organisme, ACE2, dans les muscles

Différence d'effets indésirables selon le genre pour les médicaments utilisés dans COVID-19

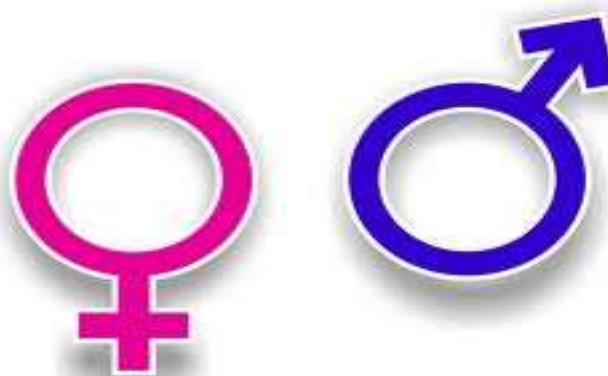
Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

Une étude descriptive récente dans la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigibase®, basée à Uppsala) a mis en évidence des différences pour la survenue des effets indésirables (EI) des médicaments utilisés dans le cadre du COVID-19 (hydroxychloroquine, azithromycine, chloroquine, lopinavir + ritonavir et remdesivir) et selon le genre (*Drug Saf. 2020; https://doi.org/10.1007/s40264-020-01000-8*). Les auteurs ont aussi comparé les EI enregistrés dans cette base de données, des mêmes médicaments utilisés dans un contexte autre que COVID-19. Au total, 2 573 cas ont été enregistrés avec les médicaments COVID-19 (jusqu'au début juin 2020) dont 55 % survenus chez l'homme. Bien que le type d'EI soit similaire, la fréquence de survenue s'avère différente entre les 2 genres avec dans l'ordre décroissant, prolongements QT, diarrhées,

lisses des voies aériennes (et circulante). Les androgènes augmenteraient aussi l'expression de l'autre « porte d'entrée » du virus, TMPRSS2.

On trouve ainsi « à l'essai » (*Strope JD et al. Semin Oncol. 2020 Jun 17;S0093-7754(20)30062-2.*), seuls ou en association, antagonistes LHRH, agonistes des récepteurs aux œstrogènes, SERMs, progestérone, anti-androgènes...

Pas de résultats probants pour l'instant, mais des pistes à suivre !



nausées, hépatites et vomissements dans le genre masculin et diarrhées, prolongements QT, nausées, vomissements et douleurs abdominales dans le genre féminin. Le seul médicament où les EI prédominaient chez la femme étant la chloroquine (54% versus 42% chez l'homme). Par ailleurs, les EI rénaux sont dans le Top 10 des EI chez l'homme alors qu'on ne retrouve pas d'EI hépatique ou rénaux chez la femme. Enfin, le profil d'EI de ces médicaments s'avère différent lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte non COVID-19.

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 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

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

ASMR II (Amélioration "importante") :

- **Givosiran Givlaari**[®], 189 mg/1 mL, solution injectable (givosiran) indiqué dans :
 - « Traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3192159/fr/givlaari

- **Ivacaftor Kalydeco**[®], 25 mg, 50 mg, 75 mg, granulés en sachet dans l'extension d'indication :
 - « traitement des nourrissons âgés d'au moins 6 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de la mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984153/fr/kalydeco

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

- **Apalutamide Erleada**[®], 60 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :
 - « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3144088/fr/erleada

- **Trastuzumab emtansine Kadcyra**[®], 100 et 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - « En monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984794/fr/kadcyra

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

- **Pembrolizumab Keytruda**[®], 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'indication :
 - « Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résecable
 - ◇ **ASMR III** : En monothérapie en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS \geq 20 (restriction de l'indication demandée au remboursement par rapport à l'AMM (CPS \geq 1) :
 - ◇ **ASMR IV** : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) en cas de tumeur exprimant PD-L1 avec un CPS \geq 1. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda

- **Tezacaftor/ivacaftor Symkevi**[®], 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :
 - « En association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus,
 - ◇ **ASMR IV** : homozygotes pour la mutation F508del
 - ◇ **ASMR III** : hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3184804/fr/symkevi/-/kalydeco

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

- **Afamélanotide Scenesse**[®], 16 mg, implant indiqué dans :
 - « Prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyrie érythropoïétique (PPE). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3193022/fr/scenesse

- **Atezolizumab Tecentriq**[®], 1200 mg, solution à diluer (atezolizumab) pour perfusion, dans l'extension d'indication :
 - « En association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentriq

- **Brigatinib Alunbrig®**, 30 mg, 90 mg, 180 mg comprimé indiqués dans l'extension d'indication :
 - « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3120813/fr/alunbrig

- **Cannabidiol Epidyolex®**, 100 mg/ml, solution buvable (cannabidiol), indiqué dans :
 - « En association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3184783/fr/epidyolex

- **Giltéritinib Xospata®**, 40 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :
 - « En monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3192350/fr/xospata

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

- **Acide obéticholique Ocaliva®**, 5 mg et 10 mg sur, indiqué dans :
 - « Traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive ») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983599/fr/ocaliva

- **Alpha-1 antitrypsine humaine Prolastin®**, 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable indiqué dans :
 - « Traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null) et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3196404/fr/prolastin

- **Bélimumab Benlysta®**, 120 et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (bélimumab) dans l'extension d'indication pédiatrique :
 - « En association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983294/fr/benlysta

- **Bromure d'acélinium Eklira Genuair®**, 322 µg, poudre pour inhalation indiqué dans :
 - « Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984927/fr/eklira-genuair

- **Carbétocine Pabal®**, 100 µg/ml, solution injectable (carbétocine) dans l'extension d'indication :
 - « Prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine » après un accouchement par voie vaginale. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2985467/fr/pabal

- **Cladribine Mavenclad®**, 10 mg, comprimé, indiqué dans :
 - « chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983075/fr/mavenclad

- **Daratumumab Darzalex®**, 1800 mg, solution injectable indiqué dans :
 - « En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;

- ◊ En association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ;

- ◊ En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ;

- ◊ En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982754/fr/darzalex

- **Galcanézumab (Emgality®)**, 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli et en seringue pré-remplie indiqué dans :
 - « Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3191590/fr/emgality

- **Eskétamine Spravato®**, 28 mg, solution pour pulvérisation nasale indiqué dans :
 - « en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3192924/fr/spravato

- **Regadénoson Rapiscan®**, 400 microgrammes, solution injectable dans l'extension d'indication :
 - « Médicament est à usage diagnostique uniquement. [...] vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pendant :
 - ◇ La mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984862/fr/rapiscan

- **Tildrakizumab Ilumetri®**, 100 mg, solution injectable en seringue préremplie indiqué dans :
 - « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3190412/fr/ilumetri

- **Tréosulfan Trecondi®**, 1 g et 5 g, poudre pour solution pour perfusion, indiqué dans :
 - « en association avec la fludarabine, est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3196796/fr/trecondi

