

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2021 28(3): 51 - 71

Octobre 2021

SOMMAIRE

⇒ Editorial

- * « Innovant »: vous avez dit Médicament(s) innovant(s)?

⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

⇒ Pharmacologie Clinique

- * Interaction AVK - Statines : une revue systématique
- * Preuve de concept (Proof of concept) : une « preuve » à géométrie variable qu'il s'agisse du « bénéfique » ou du « risque »!
- * Premier bilan sur la commercialisation des gliflozines en France

⇒ Pharmacovigilance et PhamacoEpidémiologie

- * Caftors et hypertension artérielle
- * Administration de fer intraveineux : les hypophosphatémies sont fréquentes et parfois sévères
- * Les 7 S des Glucocorticoïdes!
- * Neuropathie et amiodarone : y penser!
- * Affections neurologiques associées à la ciclosporine : ne pas ignorer l'hypertension intracrânienne
- * Syndrome d'arrêt aux antidépresseurs : quel est le profil des médicaments les plus impliqués?
- * Glifozines, insuffisance cardiaque et effets indésirables
- * Attention aux crises de somnambulisme médicamenteuses!

⇒ Médicament et Covid – 19

- * Infodémie, une épidémie qui n'épargne personne
- * Tout ce que vous voulez savoir sur les vaccins Covid-19
- * Suivi de Pharmacovigilance des vaccins Covid-19
- * Hypertension artérielle et vaccins Covid-19
- * Ivermectine et covid-19 : le point final?
- * L'administration de plasma de malades convalescents chez les patients ambulatoires à haut risque avec Covid-19 est-elle efficace?
- * Etude en Israël de la sécurité du vaccin Pfizer tozinameran Comirnaty®
- * Une étude Américaine sur les péricardites myocardites post vaccins Covid-19
- * Revue sur les thrombocytopénies immuno-thrombotiques induites par le vaccin Covid-19 avec thrombose du sinus veineux cérébral

⇒ Addictovigilance

- * Chez les patients substitués par buprénorphine ou méthadone, le tramadol et la codéine ne sont pas conseillés en cas de douleur : arguments pharmacologiques

⇒ Médicaments & Reproduction

- * Nouveaux médicaments de la mucoviscidose et grossesse
- * Le paracétamol : un perturbateur endocrinien?

⇒ Sur d'autres bonnes tables

⇒ Brèves de l'ANSM

⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux

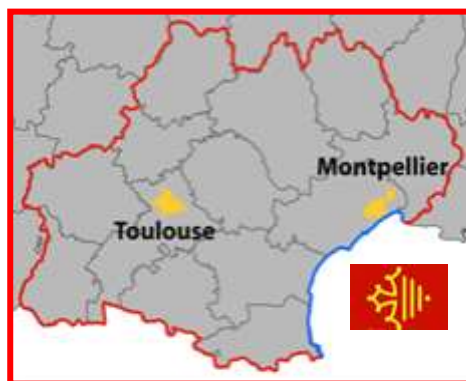
Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161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

« Innovant » : vous avez dit Médicament(s) innovant(s) ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Depuis quelques années, on parle dans les réunions, les congrès, la littérature ou les agences de régulation de « médicaments innovants ». Les définitions varient selon les sources et le terme « innovant » est souvent associé à la notion de « nouveauté » ou à la nécessité d'un « accès précoce à l'innovation ».

BIP OCCITANIE souhaite partager avec ses lecteurs quelques réflexions sur ce sujet.

Le mot « innovation » est trompeur. De quoi parle t'on ? D'innovation technologique comme un nouveau procédé de fabrication ? D'innovation pharmacodynamique avec un nouveau mécanisme d'action ? D'innovation pharmacocinétique avec un métabolisme du médicament optimisé ? D'innovation pharmaceutique, comme une nouvelle forme galénique ou un nouveau mode d'administration ? Assurément, ces « innovations » ne sont que des nouveautés pas toujours utiles aux malades et leurs médecins, seuls protagonistes qui nous intéressent ici. Le pharmacologue médical appelle « innovation » en matière de médicament, un médicament qui répond à une ou plusieurs des caractéristiques suivantes, et uniquement à celles-ci à l'exclusion de toute autre) par rapport à l'existant (voir <https://prescrire.org/Docu/Archive/docus/DeclarationParis.pdf> Déclaration de ISDB sur progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments) :

Meilleure efficacité clinique, au sens de *effectiveness*, c'est-à-dire efficacité sur des critères cliniques pertinents : 1) morbidité ou mieux 2) mortalité ou 3) pour certaines classes pharmacologiques, qualité de vie ;

Moins d'effets indésirables (critère de *pharmacovigilance*), en faisant la part entre les effets indésirables « graves » et les « non graves ». Il faut aussi rechercher *a priori* les effets indésirables prévisibles à partir des données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique de base (à prendre toujours en compte en plus des seules données des essais cliniques) ;

Meilleure praticité (*commodité d'emploi*). Par exemple, un comprimé plus facile à ingérer qu'une forme existante n'est pas une avancée scientifique majeure justifiant le prix Nobel mais représente à coup sûr une innovation utile aux patients.

On le voit, certains critères souvent mis en avant, comme un médicament issu des biotechnologies ou un nouveau mécanisme d'action, ne font pas partie de cette définition. Bien plus, une action sur une nouvelle cible pharmacodynamique implique une large part d'incertitude qui doit rendre le médecin, le pharmacien et le patient prudents et réservés. Les trop nombreux exemples (hypolipémiants,

rimonabant, hypoglycémiant, antihypertenseurs...) sont connus de tous.

Bien évidemment, ces réflexions ne signifient une opposition à l'accès précoce à l'innovation. Reprenons un texte de la Revue Prescrire à ce sujet : « *Qui pourrait être contre « un accès précoce à l'innovation » ? Personne, si l'innovation était toujours un progrès. Mais en réalité, innovation ne signifie pas progrès. Et il faut souvent du temps pour faire la différence. Certains acteurs pensent ou tendent à faire penser que les autorités de santé, c'est-à-dire les agences du médicament et les agences chargées de l'évaluation de l'intérêt thérapeutique du médicament, feraient perdre du temps par leur travail « bureaucratique ». Les essais cliniques comparatifs eux-mêmes seraient trop longs, et ralentiraient l'accès aux nouveaux médicaments... Vite fait, mal fait. En réalité, il existe déjà aujourd'hui de nombreuses voies accélérées de mise sur le marché (autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelles, AMM fractionnées, etc.), sans parler des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) avant AMM. Mais cette rapidité est le plus souvent au détriment de la qualité de l'évaluation, car les médicaments ont été évalués sur des critères approximatifs d'efficacité, pendant une durée courte, chez un nombre réduit de patients souvent peu représentatifs. Pas étonnant alors que les autorités aient ensuite du mal à déterminer l'intérêt thérapeutique du médicament, ce qui peut aussi ralentir les décisions de remboursement et de détermination de prix... Si tous les nouveaux médicaments représentaient des progrès tangibles pour les patients, alors oui, il serait légitime de tout faire pour en accélérer l'accès. Innovation : sans aucune garantie de valeur thérapeutique ajoutée »*

https://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20180620_MedicamentsProgresTherapeutique-GarantirAccesMaitriserPrix_LivreBlancInterassociatif.pdf

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a d'ailleurs affirmé : « *Nous reconnaissons que "innovant" ne veut rien dire de plus que "nouveau" ».*

Soyons donc prudents par rapport à ce vocable aujourd'hui galvaudé, non pas dans un esprit frileux vis-à-vis de la nouveauté, mais pour nos patients. Nous devons d'abord rappeler qu'il reste tous les jours à bien utiliser les médicaments existants (et ce n'est pas facile !). Ensuite, nous pouvons rêver à un monde pharmacologique futur où toutes les nouveautés seraient de vraies « innovations », c'est-à-dire d'un monde sans *me too*... Ce n'est pas encore, malheureusement, pour demain...

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. 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 vertige

Quel est votre hypothèse diagnostique ? 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)

- **Hydrochlorothiazide** : diurétique thiazidique hypokaliémiant
- **Périndopril** : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), hyperkaliémiant, bien évalué sur le plan clinique (« effectiveness ») ;
- **Vérapamil** : inhibiteur des canaux calciques cardiotrope et donc avec des actions chronotropes, dromotropes et inotropes négatives ;
- **Pravastatine** : inhibiteur de l'HMG CoA réductase, hypolipémiante. Seule statine, avec la simvastatine, à avoir fait la preuve de son efficacité en terme de mortalité totale (à la différence des autres statines : atorvastatine...);
- **Aspirine** : antiagrégant plaquettaire ;
- **Alfuzosine** : antagoniste alpha adrénergique, présenté comme « sélectif » de certains sous type de récepteurs alpha 1 adrénergiques de l'arbre urinaire.

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

Le tableau est celui d'une chute chez la personne très âgée. Il faut suspecter, en premier (réflexe iatrogène d'abord), une cause médicamenteuse liée à l'addition récente d'un nouveau médicament, l'alfuzosine. Cet antagoniste alpha1 adrénergique est responsable de vasodilatation, à l'origine, chez ce patient âgé avec donc une altération du baroréflexe et recevant déjà 3 antihypertenseurs du malaise avec chute.

C'est l'occasion de rappeler que la prétendue « sélectivité » pour certains récepteurs (ou même sous types de récepteurs) alpha1 adrénergiques de l'uretère ou de la vessie de cette famille pharmacologique n'est qu'un argument marketing. Ici, comme ailleurs, « la sélectivité n'existe pas » : il ne s'agit que de données in vitro, dans le tube à essai, non applicable en pratique clinique. Soyons donc prudents et ne nous laissons abuser par des arguments promotionnels non pertinents en clinique.

3-Réflexe de Pharmacovigilance

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

En Midi-Pyrénées, je déclare en utilisant:

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

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Madame M. 54 ans est suivie depuis 4 ans pour une maladie de Parkinson bien contrôlée sans fluctuations motrices invalidantes sous levodopa + benzeraside 250 3 fois par jour. Son neurologue a ajouté au fil des années de la paroxétine pour un état dépressif mineur et du bromazépam pour une anxiété latente et parfois invalidante (posologies usuelles). A l'occasion de la découverte de pressions sanguines artérielles élevées à plusieurs consultations, vous avez diagnostiqué une HTA et placé la patiente sous nicardipine et métoprolol (posologies usuelles). Un mois plus tard, lors de la consultation de contrôle qui montre une pression sanguine artérielle normale, la patiente indique qu'elle dort désormais très mal avec de nombreux cauchemars inquiétants. Elle a essayé de prendre des « somnifères » mais rien n'y fait.

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

Réponse dans le prochain Bip Occitanie

Pharmacologie Clinique

Interactions AVK – Statines : une revue systématique

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

L'utilisation concomitante d'antagonistes de la vitamine K (AVK) et de statines est fréquente. Les directives cliniques sur cette combinaison de médicaments sont divergentes. L'équipe de pharmacoépidémiologie du Pr. Pottegard à Odense, Danemark a réalisé une revue systématique pour évaluer l'effet de l'initiation aux statines sur la coagulation chez les utilisateurs d'AVK.

En suivant les directives PRISMA, ils ont appliqué deux stratégies de recherche large pour l'interaction médicamenteuse entre les AVK et les statines dans Embase et Pubmed. Plus de 8 600 résultats ont été obtenus. Dans l'échantillon final, 8 études ont été incluses.

L'AVK le plus fréquemment utilisé dans les études était la warfarine, tandis que la simvastatine était la statine la plus fréquemment utilisée. Toutes les études incluses ont montré une augmentation mineure de l'effet anticoagulant des AVK après l'initiation d'une statine pendant le traitement par AVK. Les augmentations rapportées du rapport international normalisé (INR) moyen allaient de 0,15 à 0,65.

Les auteurs concluent : « L'effet anticoagulant de l'initiation d'une statine chez les patients traités par AVK est probablement d'une pertinence clinique limitée mais doit être évalué individuellement » (*Eur J Clin Pharmacol* 2021, 77, 1435).

Preuve de concept (Proof of concept) : une « preuve » à géométrie variable qu'il s'agisse du « bénéfique » ou du « risque » !

Docteur Dominique Hillaire-Buys - Montpellier

Si on vous demande aujourd'hui ce qu'est la preuve de concept, vous vous direz « je connais » la réponse mais quand vous voudrez l'expliquer... cela sera bien moins simple !!

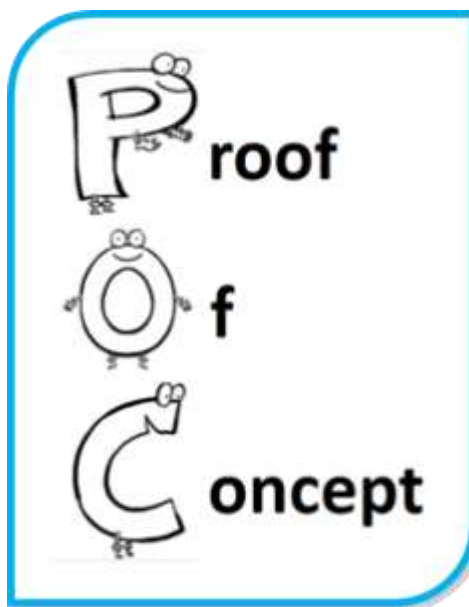
Si vous vous placez sur le plan de l'efficacité (bénéfice), ce n'est déjà pas si clair et assez « discordant » selon que vous soyez un chercheur, un industriel du médicament, une autorité de santé, un professionnel de santé sur le terrain, un patient,... Toutes ces personnes étant amenées à « travailler » ensemble, il est clair que ce concept peut amener un certain état de cacophonie, de confusion et d'incompréhension entre les différents objectifs propres à chaque catégorie d'intervenant. Des essais *in vitro* aux essais pré-cliniques, jusqu'aux essais cliniques de phase II (au mieux quelques centaines de patients) ou de phase III (au mieux quelques milliers de patients), le sens chronologique linéaire du développement d'un médicament n'a que comme objectif de « faire » un médicament qui « marche » !!

À l'heure actuelle, où la balance bénéfices/risques est le « credo » de ces mêmes intervenants, il est alors licite de s'interroger sur la « preuve de concept » en terme d'effets indésirables/pharmacovigilance. Il est très intéressant de remarquer que le « développement » chronologique et linéaire d'un médicament ne prend pas en compte dans la plupart des cas les données *in vitro* ou pré-cliniques

concernant les effets indésirables potentiels (mécanisme(s) d'action, pseudo-sélectivité, métabolisme,...) et que l'on demande, en contradiction complète avec le fameux « principe de précaution », de « prouver » les effets qui sont « attendus » eu égard de ces données expérimentales dans de grandes cohortes/études épidémiologiques qui arrivent bien évidemment très très tard après la commercialisation... Pour sûrement un grand nombre d'intervenants dans le « milieu » du médicament, où une certaine « perversion du langage » règne, ce n'est pas « bien grave » nous avons « déplété » les susceptibles...

Il serait enfin temps en 2021 d'avoir des attitudes plus éthiques avec une vision plus élevée des choses. Cela permettrait peut-être de mieux « prévenir » la survenue potentielle des effets indésirables. Par une véritable définition de critères entrants dans la démarche de « preuve de concept de

risque de survenue d'un (des) effet(s) indésirable(s) » en étudiant sans ambiguïté des données qui devraient être accessibles à tous à savoir : TOUTES les données *in vitro*, pré-cliniques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques... Une approche plus spécifique et plus éthique du suivi des patients pendant les phases de développement pourrait en découler...et désamorcer un certain nombre de « surprises » ultérieures !!!



Premier bilan sur la commercialisation des gliflozines en France

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

La première gliflozine commercialisée en France était la dapagliflozine Forxiga® 10 mg et Xiduo® (en association à la metformine) en avril 2020. Elle a été suivie par l'empagliflozine en mars 2021 (Jardiance®, Synjardy®).

Pour rappel, les gliflozines sont des médicaments du diabète de type 2, inhibiteurs du transporteur rénal sodium-glucose 2 (SGLT2). Leur action entraîne une glycosurie (jusqu'à 100 g/j) ayant pour conséquences une diminution de la glycémie et un effet diurétique (*Pharmacol Res 2017;118:71*). Leur action pourrait aussi réduire le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (*N Engl J Med 2015;373:2117*).

Depuis sa commercialisation, le suivi de pharmacovigilance de la dapagliflozine n'a pas identifié de nouveau signal important. Ont été relevées des pratiques de mésusage, notamment chez des patients diabétiques de type 1 (une indication non autorisée en France, où seule la forme dapagliflozine 10 mg est disponible). L'observation de cas de cétoacidose grave chez ces patients pourrait témoigner d'un sur-risque, cet effet étant par ailleurs connu avec cette classe pharmacologique. On observe aussi une utilisation chez des patients insuffisants rénaux alors que les gliflozines ne sont pas recommandées en cas d'insuffisance rénale sévère. L'effet glycosurique des gliflozines étant

dépendant de la fonction rénale, le patient diabétique insuffisant rénal peut perdre en partie le bénéfice du médicament tout en s'exposant à un risque de détérioration de sa fonction rénale ainsi qu'à des effets de déplétion volumique (hypotension, chutes).

Ce suivi a également permis de recenser quelques cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier), d'infections génitales ou urinaires graves, d'amputation distale des membres inférieurs et d'acidocétose diabétique, des effets sévères et connus avec les gliflozines. D'autres effets suspectés tels que les cancers de la prostate, du sein ou de la vessie, les fractures osseuses, les atteintes hépatiques, n'ont pas été observés mais devront faire l'objet d'une attention particulière dans les prochaines années.

Malgré les interrogations sur le risque rénal, une nouvelle indication a toutefois été accordée à la dapagliflozine dans le traitement de la maladie rénale chronique. Aussi, les deux gliflozines sont maintenant indiquées dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. Ces nouvelles indications vont élargir la population cible des gliflozines dans l'avenir et invitent au maintien d'une grande vigilance, d'autant que les modalités de prescription (réservée à certains spécialistes) pourraient également se voir assouplies.

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Caftors et hypertension artérielle

Alix Delage (Interne des hôpitaux), Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

Les caftors appartiennent à une nouvelle classe de médicaments pour palier au déficit de la protéine CFTR dans la mucoviscidose. Ils sont indiqués dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène, ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène CFTR spécifiée dans l'AMM. Ils agissent en modulant la protéine CFTR de deux façons différentes : les correcteurs (Lumacaftor LUM, Telezacaftor TEZ, Elexacaftor ELX) agissent directement sur la protéine *F508del*-CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires, en augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire. Les potentialisateurs (Ivacaftor IVA) potentialise l'activité de la protéine CFTR et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR à la surface cellulaire. Les essais cliniques et des études en vie réelle ont montré une élévation de la pression artérielle, pouvant aller jusqu'à un diagnostic d'hypertension artérielle (Sergeev V et al. 2019; Dagenais RVE et al. 2020) avec une incidence estimée à est en moyenne estimée entre 1‰ à 1%. L'étude PROGRESS (Konstan MW et al. 2017) sur l'association LUM/IVA a montré une augmentation moyenne

statistiquement significative de 5.1mmHg de la pression artérielle systolique et de 4.1mmHg de la pression artérielle diastolique.

Du point de vue pharmacocinétique, les caftors modulent principalement l'action du CYP3A4 et donc pourraient interagir avec les médicaments métabolisés par cette voie. Comme certains antihypertenseurs (bisoprolol, carvedilol, amlodipine, lercanidipine, nicardipine, nifédipine).

Certains caftors inhibent faiblement le CYP3A4 (IVA, TEZ, ELX) pouvant majorer les effets antihypertenseurs. A l'inverse, le LUM étant inducteur du CYP3A4, on peut s'attendre à une minoration des effets antihypertenseurs. A l'inverse, le verapamil et le diltiazem étant de puissants inhibiteurs du CYP3A4, une réduction des effets des IVA, TEZ et ELX sont à prévoir.

Lors de l'instauration de ces médicaments, un monitoring de la pression artérielle et la surveillance des effets indésirables lors d'association avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4 s'avère utile.

Administration de fer intraveineux : les hypophosphatémies sont fréquentes et parfois sévères

Docteur Virginie Bres - Montpellier

L'hypophosphatémie compliquant une perfusion de fer parentérale a été rapportée pour la première fois en 1982 (*Nippon Naika Gakkai Zasshi. 1982;71:1566*). Depuis, de nombreuses études ont confirmé que l'incidence de l'hypophosphatémie sévère est très élevée après l'administration de certaines formulations de fer par voie intraveineuse (FFIV) chez les patients dont la fonction rénale est normale. Plus important encore, les cas symptomatiques restent très nombreux : faiblesse musculaire, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, convulsions (*Adv Ther. 2021;38:3531*).

Bien que la plupart d'entre eux surviennent généralement après des doses répétées, il est désormais clair que des symptômes peuvent apparaître après une seule dose. Des études comparatives ont établi que ce phénomène se produit presque exclusivement après l'administration de carboxymaltose ferrique Ferinject® avec toutefois une incidence faible mais non négligeable avec l'hydroxyde ferrique-saccharose (Venofer® et génériques). Bien que le

mécanisme précis par lequel les FFIV peuvent provoquer une hypophosphatémie reste incomplètement compris, la littérature suggère que certaines d'entre elles peuvent augmenter l'excrétion urinaire du phosphate via une augmentation de la concentration de FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) circulante active (*Ther Clin Risk Manag. 2020;16:245*).

Le plus souvent modérés et asymptomatiques, ces troubles peuvent parfois être sévères et entraîner des conséquences potentiellement graves sur le métabolisme osseux. L'ostéomalacie sous fer IV, en particulier avec le carboxymaltose ferrique est un effet indésirable mal connu et probablement également mal déclaré. Chez les patients recevant des FFIV, une surveillance attentive des taux de phosphate sérique avant et après le traitement pourrait réduire la survenue des cas symptomatiques. Cette vigilance est particulièrement importante lors du relai hôpital-ville et doit, en cas de trouble avéré, s'accompagner d'une déclaration de pharmacovigilance.

Les 7 S des Glucocorticoïdes !

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Nous proposons aux lecteurs de BIP Occitanie un moyen simple pour retenir les effets indésirables (on dit « indésirables » et non « secondaires » car ces effets ne sont secondaires que pour ceux qui n'en souffrent pas !) des glucocorticoïdes :

1. *Sugar* : les corticoïdes sont hyperglycémiant,
2. *Soft bones* (os « mous ») car ils induisent une ostéoporose lors d'utilisation chronique,
3. *Sick* avec une réduction des capacités immunitaires et un risque infectieux,
4. *Sad* en raison de leur effet dépressogène (même si on connaît leur action psychostimulante à forte dose),
5. *Salt* puisqu'ils entraînent une rétention salée et hydrique,
6. *Sex* avec réduction de la libido,
7. *Swollen* (« gonflé ») avec prise de poids et rétention hydrique.

Neuropathie et amiodarone : y penser !

Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Bien qu'il s'agisse d'un effet indésirable connu, il n'est pas évident de penser à première vue à une neuropathie iatrogène chez un patient âgé, traité depuis des dizaines d'années par de l'amiodarone, dont le seul effet indésirable pris en charge est une hypothyroïdie. Alors que ce patient rapportait une faiblesse musculaire lentement évolutive depuis plusieurs années, ressentie à la marche avec une fragilité de l'équilibre, mais intéressant également les mains, celle-ci était préférentiellement attribuée à un déficit musculaire lié à l'âge et la sédentarité chez un patient initialement très actif. Une aggravation sévère récente motivait la réalisation d'un électromyogramme qui conclut à une polyneuropathie axono-démýélinisante sensitivomotrice longueur dépendante sévère.

Les neuropathies périphériques et myopathies sont des effets indésirables de l'amiodarone peu fréquents pouvant survenir après quelques mois à parfois plusieurs années de traitement. Elles généralement réversibles à l'arrêt du traitement, avec une récupération potentiellement

incomplète, très lente et susceptible de se manifester plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Les neuropathies médicamenteuses avaient fait l'objet d'une publication de pharmacovigilance en 2008 qui rappelait l'imputabilité bien connue de certains médicaments, dont l'amiodarone. Sur les 1 100 notifications analysées alors dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre 1995 et 2005, 14,8% impliquaient un médicament du système cardiovasculaire, où les anti-arythmiques représentaient la classe majoritaire (47 cas avec l'amiodarone) (*Presse Med. 2008;37:935*). Les neuropathies médicamenteuses sont le plus souvent de nature axonale sauf avec l'amiodarone qui cause des neuropathies démýélinisantes et où une hypothyroïdie souvent associée peut également expliquer la neuropathie. Le tableau clinique est le plus souvent celui d'une neuropathie longueur-dépendante, sensitive avec hypoesthésie et que ces neuropathies sont d'autant plus graves et moins réversibles que leur diagnostic est tardif (*Lettre Neurol. 2002 ;6,5*).

Affections neurologiques associées à la ciclosporine : ne pas ignorer l'hypertension intracrânienne

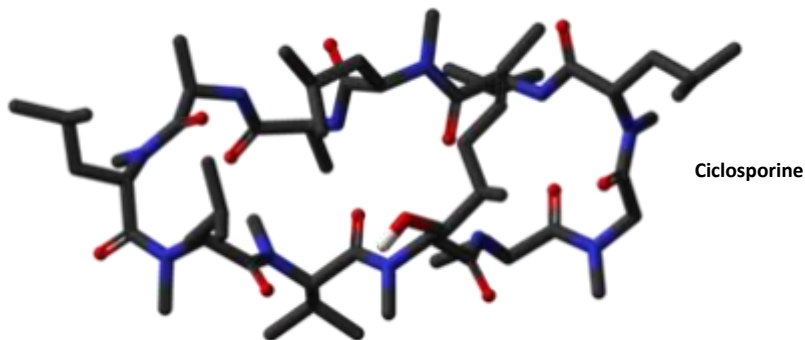
Méline Rigoni (interne des Hôpitaux), Docteur Virginie Bres - Montpellier

Nous avons récemment été interrogés sur le rôle potentiel de la ciclosporine dans la survenue d'une hypertension intracrânienne (HTIC) chez une jeune patiente de 6 ans récemment allogreffée de moelle osseuse. Traitée à la posologie de 70 mg deux fois par jour pour la prévention du rejet, elle s'est plaint environ 3 semaines après l'instauration de la ciclosporine, de céphalées bifrontales intermittentes et persistantes. L'IRM et la ponction lombaire ont mis en évidence une HTIC immédiatement prise en charge par Diamox® (acétazolamide) à la posologie de 5mg/kg/j.

Si les troubles neurologiques associés à la ciclosporine sont fréquents et très rapportés, les HTIC demeurent un effet indésirable méconnu. Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (HII) ou *Pseudotumor cerebri* ont été décrits au cours des trois dernières décennies mais sont rarement signalés (*Bras Nefrol* 2010;32:136). Le RCP du Néoral® mentionne des « œdèmes du disque optique incluant œdème papillaire, avec possibilité de troubles visuels secondaires à une hypertension intracrânienne bénigne » à une fréquence qualifiée de « très rare ». Une revue des bases de pharmacovigilance et de la littérature permet toutefois d'identifier

quelques observations et de préciser leur présentation. Les symptômes principaux sont les céphalées, les nausées, les vomissements, la réduction de l'acuité visuelle et la diplopie. Selon les sources, le délai de survenue des HII varie largement, de 10 jours jusqu'à plusieurs mois après l'instauration de la ciclosporine. Après l'arrêt, l'évolution est généralement favorable en quelques jours (*Italian Journal of Pediatrics*. 2010,36:14, *Pediatric Dermatology*. 2015,32:237, *BMC Pediatrics*. 2013,13:167) Bien que le mécanisme ne soit pas connu, l'effet ne semblerait pas lié à la dose et pourrait survenir aux doses thérapeutiques. Plusieurs auteurs rapportent un remplacement de la ciclosporine par tacrolimus et/ou mycophénolate mofétil sans récurrence.

Pour notre jeune patiente, il a été décidé de remplacer la ciclosporine par du tacrolimus. Le traitement par acétazolamide a été maintenu et les symptômes ne sont pas réapparus. Compte tenu de la survenue d'effets neurologiques indésirables chez 0,5 % à 35 % des patients traités par ciclosporine, il faut prêter attention aux plaintes non spécifiques, surtout lorsqu'elles sont accompagnées d'altérations visuelles.



Syndrome d'arrêt aux antidépresseurs : quel est le profil des médicaments les plus impliqués ?

Jean-Baptiste Quilichini (étudiant en Médecine), Docteur François Montastruc - Toulouse

Le syndrome d'arrêt aux antidépresseurs regroupe un ensemble de symptômes pouvant survenir à l'arrêt d'un médicament antidépresseur, lors d'un changement de posologie ou bien lors de la substitution d'un antidépresseur par un autre. Ce syndrome regroupe un ensemble de symptômes physiques (courbatures, fatigue, nausées, céphalées, palpitations, diarrhées etc...) et psychiatriques (agitation, confusion, diminution des capacités de concentration, sensations de choc électrique, troubles du sommeil etc...). Une reprise inutile du médicament antidépresseur peut être évitée en gardant à l'esprit l'existence de ce syndrome. Toutefois, il est parfois difficile de le distinguer d'une rechute de l'épisode dépressif.

Le délai de survenue est variable, de 36h à 4 jours (il peut s'étendre jusqu'à six semaines dans certains cas). Il semblerait aussi qu'un arrêt brutal du médicament, des doses

élevées ou une durée de traitement longue soient des facteurs favorisant la survenue d'un syndrome d'arrêt. D'après une analyse réalisée dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, la paroxétine, la desvenlafaxine (non commercialisée en France), la venlafaxine et la duloxétine seraient associées à un risque plus important de déclarer un syndrome d'arrêt (risque augmenté d'un facteur deux à trois en fonction du médicament) par rapport aux autres antidépresseurs sérotoninergiques. Dans l'attente d'études complémentaires sur le sujet, pour prévenir ce syndrome, on ne peut que conseiller de favoriser la prescription d'antidépresseurs à demi-vie longue (>24h) et d'éviter autant que faire se peut l'utilisation de paroxétine (IRS), venlafaxine (IRSN) et de duloxétine (IRSN).

Glifozines, insuffisance cardiaque et effets indésirables

Alix Delage (interne en médecine des Hôpitaux), Docteur Margaux Lafaurie - Toulouse

Les gliflozines, dapagliflozine et empagliflozine, sont des médicaments inhibiteurs du co-transporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ayant donc une action glycosurique réduisant ainsi la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline.

Initialement indiquées dans la prise en charge du diabète de type II (seules ou en association avec la metformine) et du diabète de type I en association à une insulinothérapie (uniquement la dapagliflozine), l'empagliflozine et la dapagliflozine possèdent désormais une indication dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection diminuée. Ces médicaments possèdent aussi en effet une action natriurétique entraînant une réduction de la volémie, la pression sanguine artérielle et la pré- et post- charge cardiaque. A noter que dans l'étude évaluant l'efficacité de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque DAPA-HF, 43,5% des patients avaient un diabète de type II associé. Le critère de jugement principal de cette étude était un critère composite (aggravation de l'insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire) et une diminution significative a été retrouvée avec la dapagliflozine versus placebo en adjonction au traitement standard.

En 2021, dans ses nouvelles recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque, la Société Européenne de Cardiologie recommande l'adjonction de la dapagliflozine ou l'empagliflozine au traitement standard par trithérapie IEC ou ARA2, anti-aldostérone et B-bloquant (*European Heart Journal* 2021, 42, 3599).

Attention aux crises de somnambulisme médicamenteuses !

Tanguy Taillefer de Laportalère (interne des hôpitaux), Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Accident de la route, accident domestique ou même homicide, voici quelques situations graves décrites lors de crises de somnambulisme. Les médicaments figurent, sans surprise, parmi les étiologies de ces parasomnies.

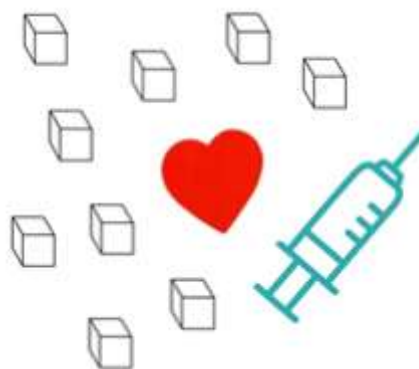
Le système de pharmacovigilance australien (*Austr Advers Drug reaction Bull* 2007, 26, 2) avait déjà alerté sur le risque de somnambulisme associé au zolpidem Stilnox®. Plus récemment, une revue de la littérature (*Sleep Med Rev*, 2018, 37, 105) a analysé les cas publiés de somnambulisme d'origine médicamenteuse. Les auteurs rapportent que les apparentés aux benzodiazépines mais aussi les benzodiazépines, les antidépresseurs sérotoninergiques, les antipsychotiques de deuxième génération ou certains bêtabloquants étaient associés à des crises de somnambulisme.

Le mécanisme pharmacologique à l'origine de ces perturbations du sommeil reste inconnu à ce jour. Il impliquerait les systèmes GABAergique et sérotoninergique. La prise en charge de ces troubles est paradoxale. Quand elle est médicamenteuse, elle implique des benzodiazépines (*Sleep Med Rev*, 2009, 13, 295) elles-mêmes responsables de somnambulisme! A ce propos, aucun médicament n'a fait l'objet d'une évaluation clinique robuste d'efficacité dans cette indication.

Il convient donc, devant une augmentation prévisible de la prescription de ces deux médicaments, de rester vigilant quant à leurs effets indésirables.

BIP Occitanie dans son numéro d'avril 2021 vous alertait sur le risque rare et grave de survenue d'acidocétose diabétique et d'infections urogénitales graves dont la gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) avec la dapagliflozine. Rappelons ici que les gliflozines exposent aussi à des déshydratations, des insuffisances rénales et des hypotensions artérielles. Des signaux concernant un risque de fractures, d'amputations, de troubles hépatiques, d'accidents cardiovasculaires, de cancer de la vessie ont également été émis.

Restons (pharmaco)vigilants !



Ainsi, nous alertons les prescripteurs sur le risque de somnambulisme associé à ces classes médicamenteuses et leurs conséquences parfois graves, en notant que dans la majorité des cas, l'arrêt du traitement conduit à une amélioration des symptômes.



Médicament et Covid – 19

Infodémie, une épidémie qui n'épargne personne

Lucas Aghnatis (Interne des Hôpitaux) et Docteur François Montastruc - Toulouse

D'après l'OMS : l'infodémie est un excès d'informations de tout type, y compris fausses ou trompeuses lors d'une épidémie. Elle entraîne confusion, comportements à risque et méfiance ce qui peut intensifier ou prolonger les épidémies.

Lors de cette pandémie du COVID-19, la méconnaissance pharmacologique et méthodologique du grand public, des médias a pu favoriser la diffusion d'informations erronées. L'infodémie n'a pas épargné la sphère scientifique avec en septembre 2020 près de 34 000 articles sur le SARS-Cov2 mais seulement 50 publications d'essais cliniques randomisés de thérapies potentielles (*JAMA Oncol*, 2021, 7, 171). A ceci s'ajoute un faible score de qualité méthodologique de nombreux articles COVID-19 (*Nature Communications*, 2021, 12, 943).

C'est ainsi qu'on a pu voir apparaître et diffuser de nombreuses informations erronées. Le schéma de propagation est souvent le même : une étude fondamentale (in vitro, animale) met en avant des hypothèses. Elle est reprise par une personne particulière ou les médias ce qui engendre un emballement médiatique. Par la suite, des études observationnelles potentiellement biaisées (biais de temps immortel, voir *anciens BIP Occitanie*) peuvent prolonger l'impact sur l'utilisation des médicaments. On constate alors des pratiques à risque avec parfois à la clé des conséquences graves (comme les troubles du rythme cardiaque avec l'hydroxychloroquine). Il faut compter environ 6 à 10 mois entre l'hypothèse initiale et la parution d'études robustes qui confirment ou infirment cette hypothèse. Autant de temps qui laisse la porte ouverte à des dérives sur l'usage des médicaments.

L'infodémie est multifactorielle et les moyens de lutte le sont aussi. L'OMS suggère une triple action au niveau institutionnel, scientifique mais aussi individuel : il faut communiquer au grand public des informations fiables, faire de la vulgarisation scientifique en se basant sur des données de qualité et garder un esprit critique. C'est dans ce sens que BIP Occitanie œuvre pour apporter une analyse indépendante sur le médicament tout au long de la pandémie et aider les professionnels de santé à faire un choix éclairé sur la masse d'information disponible.



<https://xn--traduirecre-heb.com/wp-content/uploads/2020/05/infodemie.jpg>



Tout ce que vous voulez savoir sur les Vaccins Covid-19

Est dans le numéro 4 de la revue THERAPIES : données des essais cliniques, organisation du suivi de pharmacovigilance, actualités des effets indésirables et de pharmacovigilance, données de pharmaco-épidémiologie, utilisation chez la femme enceinte...

<https://www.sciencedirect.com/journal/therapies/vol/76/issue/4>

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance renforcé des vaccins contre le SARS-CoV-2, veuillez trouver un point de situation sur l'actualité de la surveillance des effets indésirables rapportés en France au 30/09/2021.

Plus de 92 483 000 injections ont été réalisées en France:

Plus de 73 774 900 injections avec le vaccin COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)

Plus de 9 888 200 injections avec le vaccin SPIKEVAX (Moderna)

Plus de 7 785 100 injections avec le vaccin VAXZEVRIA (Astrazeneca)

Plus de 1 034 600 injections avec COVID-19 VACCINE (Janssen)

Depuis le début de la vaccination, tous vaccins confondus, **90 236 cas d'effets indésirables** ont été recueillis.

Concernant le vaccin COMIRNATY, les principaux points marquants sont :

⇒ Les nouveaux signaux potentiels faisant l'objet d'une surveillance particulière sont les pancréatites aiguës, thrombopénies (en plus des thrombopénies immunologiques), hématomes spontanés, échecs vaccinaux, méningoencéphalites zostériennes, polyarthrites rhumatoïdes, néphropathies glomérulaires, troubles menstruels et syndromes inflammatoires multisystémiques.

⇒ Lors de la dernière période de suivi, un nouveau signal a été soulevé concernant le Syndrome de Parsonage-Turner (amyotrophie névralgique) qui va désormais faire l'objet d'une surveillance spécifique.

⇒ Les myocardites et les péricardites sont désormais des signaux confirmés.

⇒ Les cas de myocardite en France sont survenus après la D1 (65,5 %), dans 62,5% chez des hommes, l'âge moyen des sujets était de 44,6 ans (écart type 20.1).

⇒ Les cas de péricardite en France concernent des personnes d'âge médian de 56 ans, et dans 65,3% des femmes. Elles sont survenues dans 10,1% chez des moins de 30 ans et dans 65,4% lors de la première dose (D1). Le délai de survenue est court, avec un temps médian de 7 jours pour la D1, et plus court, de 5 jours à la D2.

⇒ Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination, tant chez les sujets jeunes (12-18 ans) que chez les plus âgés, est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général.

Concernant le vaccin SPIKEVAX,

⇒ Les récents signaux potentiels sous surveillance sont les ictus amnésiques, troubles auditifs, pertes de connaissance, polyarthrites rhumatoïdes, néphropathies glomérulaires, érythèmes polymorphes, troubles menstruels.

⇒ Récemment un nouveau signal a été soulevé concernant le Syndrome de Parsonage-Turner (amyotrophie névralgique) qui va désormais faire l'objet d'une surveillance spécifique.

⇒ Les myocardites et les péricardites sont des signaux confirmés et les profils des cas de péricardite et myocardite sont similaires à ceux retrouvés avec le vaccin COMIRNATY.

Concernant le vaccin VAXZEVRIA :

⇒ Les principaux effets récents surveillés en tant que potentiels signaux sont les colites ischémiques, vascularites, vascularites cutanées, artérites à cellules géantes, colites ischémiques, myocardite, péricardites, pancréatites, troubles du rythme, échecs vaccinaux, pseudopolyarthrites rhizoméliques.

⇒ La survenue de syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation et les syndromes de Guillain-Barré sont des signaux confirmés au niveau européen et constituent un risque très rare avec ce vaccin.

Concernant le vaccin JANSSEN :

⇒ La survenue de syndrome thrombotique thrombocytopénique et troubles de la coagulation constitue également un risque très rare avec ce vaccin, ainsi que les syndromes de Guillain-Barré comme avec le vaccin VAXZEVRIA.

⇒ Un **signal potentiel** a été mis en évidence devant un nombre important de cas **d'échec vaccinal** avec le vaccin Janssen, avec des patients en réanimation ou décédés de la COVID-19, la plupart présentant des comorbidités à risque de forme grave. Ce signal est en cours d'investigation.

⇒ L'EMA a conclu que le vaccin Vaxzevria et Janssen pouvaient entraîner de façon **extrêmement rare** un **syndrome de fuite capillaire** et ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire, mais aucun cas n'a été signalé en France à ce jour

Suivi spécifique de pharmacovigilance chez la femme enceinte.

⇒ Les vaccins actuellement recommandés sont les **vaccins à ARNm (Comirnaty ou Moderna)** et la vaccination est possible dès le 1^{er} trimestre.

⇒ Les fausses couches spontanées (FCS) représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Néanmoins, 2 études américaines récemment publiées n'ont



pas montré de risque augmenté de FCS chez les femmes enceintes vaccinées par rapport au non vaccinées.

⇒ Les événements thromboemboliques, les contractions utérines douloureuses et les morts in utero sont sous surveillance particulière avec le vaccin COMIRNATY ; les morts in utero sont également surveillées avec le vaccin MODERNA.

⇒ Cinq cas de HELLP syndrome sous COMIRNATY ont été rapportés. Ce syndrome concerne 0,5 à 0,9 % des grossesses en population générale, il associe une thrombopénie, une cytolysé hématique et une hémolyse.

Toutes ces situations sont par ailleurs retrouvées en population générale et aucun lien avec le vaccin n'est établi pour le moment. A ce jour, il n'y a pas de signal particulier dans cette population.

[Un suivi particulier de pharmacovigilance a été mis en place chez les jeunes \(12-18 ans\).](#)

⇒ Depuis le 15 juin 2021, la vaccination chez les sujets les plus jeunes (12-18 ans) est possible avec le vaccin Comirnaty et depuis le 28 juillet 2021 avec le vaccin

Spikevax. Au 16 septembre 2021, plus de **4,7 millions** d'entre eux **ont reçu au moins une injection**. Au total, 656 cas (dont 224 graves) ont été rapportés après la vaccination.

Aucun signal spécifique n'a été identifié chez les sujets les plus jeunes. Au vu des données analysées, le profil de sécurité du vaccin Comirnaty et Spikevax chez les jeunes de 12 à 18 ans est largement comparable à celui des adultes.

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/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

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.

Point de situation Pharmacovigilance des vaccins Covid-19 du 1/10/2021 - CRPVs Occitanie

Hypertension artérielle et vaccins Covid-19

Professeurs Béatrice Duly-Bouhanick et Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Parmi les effets indésirables « inattendus » (c'est-à-dire non prévus par les propriétés pharmacodynamiques des vaccins Covid-19), figure l'HTA. Les équipes d'HTA, Epidémiologie, Médecine du Travail et Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse ont analysé les données de la banque de pharmacovigilance de l'OMS pour préciser les caractéristiques cliniques et pharmacodynamiques de cet effet indésirable.

Parmi plus de 90 000 notifications concernant les vaccins Covid-19, 1 776 étaient des HTA. Elles survenaient en moyenne au delà de 55-60 ans et dans ¾ des cas chez la femme. Nous avons mis en évidence un risque de notification d'HTA plus élevé avec le vaccin Pfizer (tozinameran Comirnaty®) qu'avec le vaccin Janssen (Vaxzevria®), dans la population générale mais aussi dans les différents groupes d'âge. De plus, ces hausses tensionnelles sont observées, non seulement dans les premières 24h, mais aussi, de façon intéressante et nouvelle, dans 85% des cas de façon retardée : 39% après 24h, 26% au delà de 48h et 20% après 3 jours (*Eur J Clin Pharmacol 2021 doi.org/10.1007/s00228-021-03197-8*).

Un effet indésirable qui n'est pas « secondaire » ! Ces premières données, qui demandent à être confirmées, justifient une surveillance des sujets vaccinés, qu'ils aient ou non des antécédents d'HTA ou un traitement antihypertenseur en cours et tout particulièrement les sujets à risque durant les jours suivant la vaccination.

Bien évidemment, la mise en évidence de cet effet indésirable ne remet absolument pas en cause la balance bénéfices risques très favorable de tous ces vaccins. En l'absence de médicament préventif ou curatif, se vacciner reste à ce jour le seul moyen de se prémunir de cette maladie grave et potentielle mortelle, la Covid-19.



Ivermectine et Covid-19 : le point final ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Après l'hydroxychloroquine, les médias et les réseaux sociaux se sont intéressés à l'ivermectine dans la Covid-19 ?

Qu'en est-il vraiment ?

Tout d'abord, car cela est capital et indispensable avant toute étude clinique pharmacologique, il faut affirmer qu'il n'existe pas de preuve définitive, en pharmacologie expérimentale, de l'efficacité de cet antihelminthique. Certes, *in vitro*, on peut voir une certaine action sur Sars-Cov 2 mais à des concentrations trop élevées pour être vraiment obtenues *in vivo*...

Un essai clinique récent a cherché à déterminer si l'ivermectine pouvait être efficace dans le Covid-19 léger (*JAMA* 2021;325:1426). Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle monocentrique colombien. Les participants potentiels à l'étude ont été identifiés par un échantillonnage aléatoire simple à partir de la base de données électronique du département de la santé de l'État concernant les patients présentant des symptômes de Covid-19 confirmé en laboratoire pendant la période d'étude. Au total, 476 patients adultes présentant une maladie légère et des symptômes depuis 7 jours ou moins (à domicile ou hospitalisés) ont été inscrits entre le 15/7 et le 30/11/2020, et suivis jusqu'au 21/12/2020. Ils ont été tirés au sort pour recevoir de l'ivermectine, 300 µg/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours (n = 200) ou un placebo (n = 200). Le critère primaire était le délai de résolution des symptômes au cours d'une période de suivi de 21 jours. Parmi les 400 patients randomisés dans la population de l'analyse primaire (âge

médian, 37 ans), 398 (99,5%) ont terminé l'essai. Le délai médian de résolution des symptômes était de 10 jours (IQR, 9-13) dans le groupe ivermectine et 12 jours (IQR, 9-13) dans le groupe placebo (HR = 1,07 [IC 95%, 0,87 à 1,32], NS). Au 21^{ème} jour, 82% des patients du groupe ivermectine et 79% des patients du groupe placebo avaient résolu leurs symptômes. L'événement indésirable le plus fréquent était le mal de tête, signalé par 104 patients (52 %) sous ivermectine et 111 (56 %) avec placebo. L'événement indésirable « grave » le plus fréquent était une défaillance multi-organique, survenue chez 4 patients (2 dans chaque groupe).

Les auteurs concluent : « Chez les adultes atteints de Covid-19 léger, un traitement de 5 jours par ivermectine, comparé au placebo, n'a pas amélioré de manière significative le temps de résolution des symptômes. Les résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'ivermectine pour le traitement du Covid-19 léger ».

Cette conclusion, encore une fois en plein accord avec les données pharmacologiques de base (ce qui peut d'ailleurs faire discuter le caractère éthique de l'essai...) est en accord avec les résultats de l'évaluation Cochrane en date de mai 2021 qui ne trouve aucun argument pour l'ivermectine quelle que soit la forme clinique de la Covid-19 et quel que soit le type de traitement : préventif ou curatif.

N'exposons donc pas nos malades à un médicament inactif qui est associé, comme tout médicament, à un risque d'effets indésirables, parfois « graves » !

L'administration de plasma de malades convalescents chez les patients ambulatoires à haut risque avec Covid-19 est-elle efficace ?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

On a évoqué, à la suite d'essais en ouvert ou de petite taille, la possibilité d'une efficacité de l'administration précoce de plasma de convalescents rétablis de la maladie à coronavirus 2019 pour prévenir la progression de la maladie chez les patients à haut risque atteints de Covid-19 et souffrant d'une maladie aiguë.

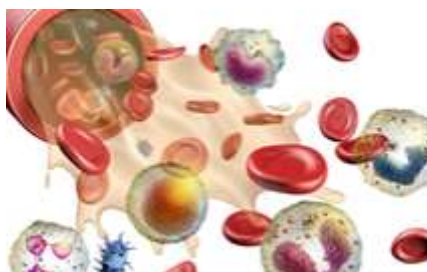
Des auteurs américains ont mis en place un essai avec tirage au sort (randomisé), multicentrique et en simple aveugle avec des patients traités dans un service d'urgence pour des symptômes de Covid-19 et recevant, soit une unité de plasma convalescent avec un titre élevé d'anticorps contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), soit un placebo. Tous les patients étaient âgés de 50 ans ou plus ou présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de progression de la maladie. Le critère principal était composite, évaluant la progression de la maladie dans les 15 jours suivant le tirage au sort.

Au total, 511 patients ont été inscrits (257 dans le groupe convalescent-plasma et 254 dans le groupe placebo). L'âge

médian était de 54 ans et la durée médiane des symptômes de 4 jours. Dans les échantillons de plasma du donneur, le titre médian des anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 était de 1:641. Une progression de la maladie est survenue chez 77 patients (30,0 %) dans le groupe plasma de convalescence et chez 81 patients (31,9 %) dans le groupe placebo (différence non significative). Cinq patients du groupe plasma et 1 patient du groupe placebo sont décédés. Les résultats concernant la gravité de la maladie et le nombre de jours sans hospitalisation étaient similaires dans les deux groupes.

Les auteurs concluent que « l'administration de plasma convalescent de Covid-19 à des patients ambulatoires à haut risque dans la semaine suivant l'apparition des symptômes de Covid-19 n'a pas empêché la progression de la maladie » (*NEJM*, August 18, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2103784).

Encore une démonstration de l'intérêt des essais de pharmacologie clinique bien conduits avant de conclure à l'efficacité d'un médicament sur la foi de quelques observations non comparatives !



Etude en Israël de la sécurité du vaccin Pfizer tozinameran Comirnaty®

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Les essais préalables à l'homologation des vaccins à base d'ARN messenger (ARNm) contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) essais étaient limités par la taille et le nombre de patients. Il était donc nécessaire d'évaluer la sécurité du vaccin à ARNm BNT162b2 (tozinameran) sur une large population.

Cette étude réalisée en Israël a, pour chaque événement indésirable potentiel, dans une population de personnes n'ayant pas reçu de diagnostic antérieur de cet événement, apparié individuellement les personnes vaccinées aux personnes non vaccinées en fonction de variables sociodémographiques et cliniques.

Les groupes vaccinés et témoins comprenaient chacun une moyenne de 884 828 personnes. La vaccination a été le plus fortement associée à un risque élevé de *myocardite* (RR : 3,24 ; IC95 % : 1,55 à 12,44 ; différence de risque, 2,7 événements pour 100 000 personnes ; IC95 % : 1,0 à 4,6), *lymphadénopathie* (RR : 2,43 ; IC95 % : 2,05 à 2,78 ; DDR : 78.4 événements pour 100 000 personnes ; IC95 % : 64,1 à 89,3), *appendicite* (RR : 1,40 ; IC95 % : 1,02 à 2,01 ; DDR : 5,0 événements pour 100 000 personnes ; IC 95 % : 0,3 à 9,9) et *infection à herpès zoster* (RR : 1,43 ; IC95 % : 1,20 à 1,73 ; DDR : 15,8 événements pour 100 000 personnes ; IC95 % : 8,2 à 24,2). L'infection par le CoV-2 était associée à une

augmentation substantielle du risque de myocardite (RR : 18,28 ; IC95 % : 3,95 à 25,12 ; DDR : 11 événements pour 100 000 personnes ; IC95 % : 5,6 à 15,8) et d'autres événements indésirables graves, comme péricardite, arythmie, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, hémorragie intracrânienne et thrombocytopénie.

Les auteurs concluent : « dans le cadre d'une vaccination de masse à l'échelle nationale, le vaccin BNT162b2 n'a pas été associé à un risque élevé de la plupart des événements indésirables examinés. Le vaccin a été associé à un risque excessif de myocardite (1 à 5 événements pour 100 000 personnes). Le risque de cet événement indésirable potentiellement grave et de nombreux autres événements indésirables graves a été considérablement augmenté après l'infection par le SRAS-CoV-2 » (*NEJM, August 25, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2110475*).

Un bon complément des études de pharmacovigilance qui ont été les premières à trouver le signal de myocardite !



Une étude américaine sur les péricardites myocardites post vaccins Covid-19

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Les suivis de Pharmacovigilance ont décrit des cas d'inflammation cardiaque après la vaccination SRAS-CoV-2. Une équipe américaine a rapporté son expérience en analysant les dossiers cliniques des personnes vaccinées dans 40 hôpitaux US utilisant le même dossier médical électronique (DME). Tous les patients ayant reçu des vaccins COVID-19 documentés, administrés au sein du système ou enregistrés dans les registres de l'État à tout moment jusqu'au 25 mai 2021, ont été identifiés. Les patients vaccinés qui ont ensuite été hospitalisés ou admis aux urgences avec un diagnostic de myocardite, myopéricardite ou péricardite ont été identifiés à partir des DME.

Parmi plus de 2 millions de personnes vaccinées, 58,9 % étaient des femmes, d'âge médian 57 ans. 76,5 % avaient reçu plus d'une dose avec 52,6 % le tozinameran Pfizer, 44,1 % le vaccin mRNA-1273 (Moderna) et 3,1 % le vaccin Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson). Vingt personnes ont eu une myocardite liée au vaccin (1,0 [IC 95 %, 0,61-1,54] pour 100 000) et 37 une péricardite (1,8 [IC 95 %, 1,30-2,55] pour 100 000).

La myocardite est survenue en moyenne 3,5 jours (3,0-10,8 jours) après la vaccination (vaccin mRNA-1273, 11 cas [55%] ; vaccin BNT162b2, 9 cas [45%]). Quinze personnes étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 36 ans (26-48 ans). Quatre personnes ont développé des symptômes après la première vaccination et 16 après la seconde. Dix-neuf patients ont été admis à l'hôpital. Tous sont sortis après une médiane de 2 jours (2-3 jours). Il n'y a pas eu de réadmissions ni de décès. Deux patients ont reçu une

deuxième vaccination après l'apparition de la myocardite et aucun n'a vu ses symptômes s'aggraver. Au dernier suivi disponible après l'apparition des symptômes, 13 patients ont vu leurs symptômes disparaître et 7 se sont améliorés.

La péricardite est apparue après la première vaccination dans 15 cas et après la deuxième vaccination dans 22 cas (vaccin mRNA-1273, 12 cas [32 %] ; vaccin BNT162b2, 23 cas [62 %] ; vaccin Ad26.COV2.S, 2 cas [5 %]). La médiane d'apparition était de 20 jours (6-41 jours) après la vaccination la plus récente. Vingt-sept personnes étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 59 ans (46-69 ans). Treize ont été admis à l'hôpital, aucun aux soins intensifs. Le séjour médian était de 1 jour (1-2 jours). Sept patients atteints de péricardite ont reçu une seconde vaccination. Aucun patient n'est décédé. Lors du dernier suivi disponible, 7 patients avaient résolu leurs symptômes et 23 étaient en amélioration.

Le nombre mensuel moyen de cas de myocardite ou de myopéricardite pendant la période pré-vaccinale était de 16,9 (IC 95 %, 15,3-18,6) contre 27,3 (IC 95 %, 22,4-32,9) pendant la période vaccinale, ce qui correspond à un surcroît significatif.

Ce travail montre que, après vaccin, la myocardite s'est développée rapidement chez les jeunes patients, principalement après la deuxième vaccination. La péricardite a touché les patients plus âgés plus tard, après la première ou la deuxième dose (*JAMA August 4, 2021. doi:10.1001/jama.2021.13443*).

Revue sur les thrombocytopénies immuno-thrombotiques induites par le vaccin COVID-19 avec thrombose du sinus veineux cérébral

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Dans le dernier BIP Occitanie, nous décrivions l'expérience française de cet effet indésirable « inattendu » à partir de 27 notifications au réseau des CRPV [https://www.bip31.fr/bip/BIP%20Occitanie%202021%2028\(2\)%2031%20-%202056.pdf](https://www.bip31.fr/bip/BIP%20Occitanie%202021%2028(2)%2031%20-%202056.pdf) Voici maintenant une revue de la littérature réalisée par des auteurs US sur ce syndrome, appelé thrombocytopénie immuno-thrombotique induite par le vaccin (abréviation anglaise : VITT) dont une des caractéristiques est la thrombose du sinus veineux cérébral (TSVC).

La VITT semble similaire à la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), les deux syndromes étant associés à une thrombocytopénie, une thrombose et à la présence d'auto-AC dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (FP4). Contrairement à la VITT, la TIH est déclenchée par une exposition récente à l'héparine. En raison des similitudes entre ces deux effets indésirables médicamenteux et du manque de preuves définitives, les recommandations actuelles suggèrent d'éviter l'héparine et les analogues de l'héparine chez les patients atteints de VITT. D'après les premiers rapports, le sexe féminin et l'âge inférieur à 60 ans

ont été identifiés comme des facteurs de risque possibles de VITT. Le traitement utilise les anticoagulants non hépariniques et la prévention de la formation de complexes auto-anticorps-PF4 par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à haute dose. Les stéroïdes, qui peuvent théoriquement inhiber la production de nouveaux AC, ont été utilisés en association avec les immunoglobulines. Dans les cas graves, il faut recourir aux échanges plasmatiques pour éliminer les auto AC. Les AC monoclonaux, tels que le rituximab ou l'écuzumab, peuvent être envisagés lorsque les autres médicaments échouent. Les transfusions systématiques de plaquettes, l'aspirine et la warfarine doivent être évitées en raison de la possibilité d'aggraver la thrombose et d'amplifier le risque d'hémorragie.

En conclusion, les auteurs soulignent la rareté de cet effet indésirable et rappellent que la vaccination reste l'élément essentiel de la lutte contre la pandémie (*JAMA Cardiol* 2021 Aug 10. doi : 10.1001/jamacardio.2021.3444).

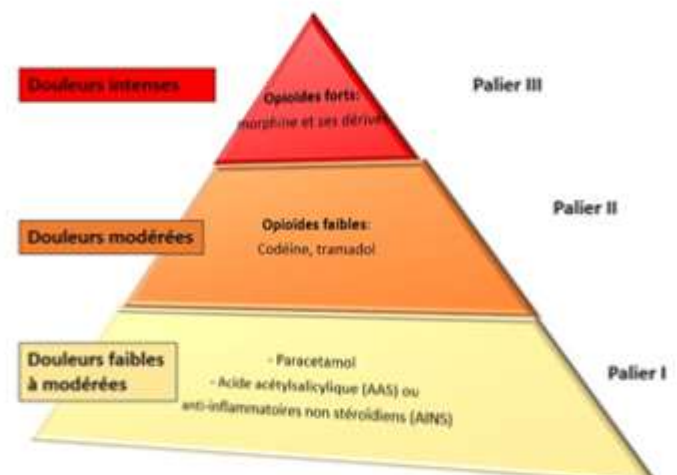
Addictovigilance

Chez les patients substitués par buprénorphine ou méthadone, le tramadol et la codéine ne sont pas conseillés en cas de douleur : arguments pharmacologiques

Myriam Charrier (externe en médecine), Docteur Camille Ponté, Professeur Anne Roussin – Toulouse

Le tramadol et la codéine, agonistes entiers du récepteur opioïde mu, sont des antalgiques dits « opioïdes faibles » (palier II). La codéine est métabolisée en morphine à hauteur d'environ 10% par le cytochrome P450 2D6 soumis à polymorphisme génétique (*BIP Occitanie* 2020, 27, 51). Ce même cytochrome est à l'origine de la production du métabolite M1 (o-desméthyltramadol) du tramadol, qui est aussi un agoniste plus puissant du récepteur mu. Enfin, le tramadol est également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La buprénorphine et la méthadone sont indiquées dans la substitution de la dépendance aux opioïdes (illicites (tels que l'héroïne) ou médicamenteux, y compris le tramadol et la codéine). Même s'il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs mu, la buprénorphine a une affinité très élevée pour le récepteur mu et s'en dissocie très lentement. Ainsi, l'effet antalgique du tramadol et de la codéine lié à leurs effets opioïdes sera diminué (*Rev Med Suisse* 2018, 14, 1280). Sous buprénorphine, comme sous méthadone (un agoniste entier des récepteurs mu), en cas de douleur, il n'est pas justifié d'avoir recours au tramadol ou à la codéine.

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur sous médicament de substitution opioïde reste conditionnée par le type de douleur, son intensité et par le médicament de substitution employé. Pour les douleurs faibles à modérées, les antalgiques de palier 2 ne sont pas conseillés car inutiles (*Douleur analg* 2012, 25, 83 ; *CHU Toulouse, Comité de Lutte Contre la Douleur, www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/39_douleur_et_toxicomanes_substitues_v3.pdf*).



Médicaments & Reproduction



Nouveaux médicaments de la mucoviscidose et grossesse

Lucas Agnatiots (Interne des Hôpitaux) et Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive liée à une anomalie du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), canal permettant des échanges ioniques et jouant sur l'hydratation du mucus. L'espérance de vie des patients ne cesse d'augmenter grâce à l'amélioration de la prise en charge et le développement de nouveaux médicaments. Suite à la publication du Journal Officiel du 03 Juillet 2021, deux nouvelles associations médicamenteuses sont maintenant disponibles en pharmacie de ville. Il s'agit du KAFTRIO® (Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) et du SYMKEVI® (Tezacaftor/ivacaftor) tous deux associés au KALYDECO® (Ivacaftor). L'ivacaftor potentialise la probabilité d'ouverture du canal CFTR. L'elexacaftor et le tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR ; ils augmentent la quantité de protéines CFTR à la surface cellulaire.

Ces médicaments sont prescrits à des patients jeunes et notamment à des femmes en âge de procréer. La question de leur utilisation durant la grossesse est donc légitime.

Il existe un passage transplacentaire des « -caftors » mais les données précliniques ne sont pas en faveur d'un risque malformatif. Seul un risque de cataracte a été observé chez les jeunes animaux traités.

Dans l'espèce humaine, on ne dispose à ce jour que de peu de recul avec ces médicaments, récents, et concernant une pathologie rare. Une étude rétrospective publiée récemment (*J Cystic Fibrosis* 2021, 20, 402) a suivi 45 grossesses traitées par la triple association. 29 femmes ont donné

naissance à un enfant vivant. 7 grossesses étaient toujours en cours au moment de la publication. Les complications maternelles concernent un épisode de cholécystite, une pré-éclampsie ainsi qu'une cholestase. Une malformation congénitale dite « mineure » (coarctation aortique, kyste du plexus choroïde avec urétérocèle et implantation basse des oreilles) a été observée chez trois nouveau-nés mais d'autres facteurs de risque (diabète non équilibré) étaient présents. Par ailleurs, un cas d'augmentation transitoire des transaminases a été rapporté. Deux femmes ont interrompu leur grossesse, non désirée. Le taux de fausses couches était comparable à celui de la population générale des Etats-Unis. 5 des 6 femmes qui avaient interrompu leur traitement l'ont repris en raison d'une détérioration clinique.

Au total, aucune malformation congénitale en relation avec l'exposition n'a été mise en évidence à ce jour. Les rares données de la littérature montrent que l'arrêt du médicament n'est pas sans conséquence. Il peut s'accompagner d'une détérioration de l'état clinique des patientes, et donc avoir des répercussions tant sur la mère que sur l'enfant à naître. Une surveillance de la pression sanguine artérielle est recommandée. Un suivi ophtalmologique et de la fonction hépatique des enfants peuvent être aussi préconisés car des atteintes hépatiques néonatales ont aussi été rapportées.

Le signalement de ces grossesses à un Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament (CRPV), conduisant à l'enregistrement de leurs suivis, est précieux pour améliorer les données sur cette classe de médicaments et mieux vous guider dans la pratique.

Le paracétamol : un perturbateur endocrinien ?

Docteurs Justine Bénévent et Isabelle Lacroix - Toulouse

Le paracétamol est le médicament de choix dans les douleurs légères à modérées et la fièvre chez la femme enceinte. Pourtant, des études récentes suggèrent que le paracétamol serait un perturbateur endocrinien. Il interagirait avec les hormones sexuelles, conduisant, lors d'une exposition *in utero*, à des anomalies de développement de l'appareil reproducteur (cryptorchidie, hypospadias...). Nous vous proposons de faire le point sur cet effet potentiel du paracétamol.

Les données animales montrent une action du paracétamol sur la sécrétion de testostérone mais les effets observés sur le développement de l'appareil reproducteur mâle ou femelle restent controversés. Bien que plusieurs études aient mis en évidence un effet du paracétamol sur le développement de l'appareil reproducteur masculin, l'extrapolation de ces résultats à l'homme est délicate, car il existe des différences de sensibilité au paracétamol entre l'Homme et les rongeurs. Les études cliniques sont également

contradictoires et leur interprétation limitée par la présence de nombreux biais (biais de mémorisation du fait du recueil des données par auto-questionnaires après l'accouchement, non prise en compte des doses et des durées d'exposition fœtale au paracétamol et définitions floues des critères d'évaluation). De plus, les facteurs de confusion pris en compte étaient hétérogènes selon les études et aucune étude n'a pris en compte les facteurs environnementaux, pourtant certainement très impliqués dans les risques d'anomalies génitales.

Ainsi, les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de remettre en cause la balance bénéfices-risques favorable du paracétamol chez la femme enceinte. Il convient toutefois de rappeler que la prise de paracétamol ne doit pas être banalisée pendant la grossesse, et que ce médicament doit être utilisé aux posologies minimales efficaces et sur la durée la plus courte possible.

Sur d'autres bonnes tables

Quelques bonnes pages sur d'autres bonnes tables pharmacologiques

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Nous voulons, dans ces quelques lignes, rappeler aux lecteurs de BIP quelques actualités récentes en leur indiquant une source où ils pourront trouver des données plus détaillées.

Fluoroquinolones et valvulopathies : information de l'ANSM à la suite d'une étude cas/témoins US montrant un risque d'insuffisance mitrale ou aortique 2 fois plus élevé sous fluoroquinolones que sous amoxicilline ou azithromycine. Le mécanisme implique une dégradation du collagène sous fluoroquinolones ce qui rend compte aussi des tendinopathies, anévrismes de l'aorte et décollements rétinien déjà connus avec ces fluoroquinolones (*Prescrire* 2021, 41, 108).

Surestimation de l'efficacité des antidépresseurs dans les essais cliniques en raison de nombreux biais : biais de publication (absence de publication de tous les essais), biais de mention des résultats (non publication des résultats négatifs), biais de « baratin » (*spin effect* ou torsion des faits et résultats) et biais de citation (citation des essais les plus favorables au détriment des autres) (*Prescrire* 2021, 41, 146).

Insuffisances rénales aigues par cristallurie avec l'amoxicilline IV. Il faut privilégier notamment une bonne hydratation et un débit lent de perfusion (*Prescrire* 2021, 41, 112).

Médicaments à l'origine d'anévrismes et dissections artérielles : fluoroquinolones, antimigraineux (*triptans*, ergotés), anti VEGF, facteurs de croissance granulocytaires (*gastrims*), immunodépresseurs... (*Prescrire* 2021, 41, 264).

Lopéramide et douleurs biliaires et pancréatites : avec ce médicament, comme avec les autres opioïdes par stimulation des récepteurs opiacés de type mu (*Prescrire* 2021, 41, 666).

Vasoconstricteurs nasaux et neuropathies optiques ischémiques expliquées par leur effet vaso-constricteur absolument pas « sélectif » qui touche aussi la circulation oculaire. Une raison de plus avec les infarctus et AVC de bannir ces médicaments à base de pseudoéphédrine (*Prescrire* 2021, 41, 427).

Médicaments allongeant le QT responsables de torsades de pointes : ils sont nombreux : anti-arythmiques, neuroleptiques, antidépresseurs, médicaments de l'hyperactivité avec troubles de l'attention, antiépileptiques, antibiotiques macrolides ou fluoroquinolones, antirétroviraux, antipaludiques, antifongiques azolés, anti-histaminiques H1, antiémétiques, opioïdes, bronchodilatateurs, médicaments de l'hyperactivité vésicale, androgènes, cytotoxiques... Cet effet indésirable grave, potentiellement mortel, est dose-dépendant et régressif souvent avec la baisse de la posologie ou l'arrêt du médicament. Il est potentialisé par l'association avec les médicaments inhibiteurs enzymatiques, et notamment les macrolides, le tabac de jus de pamplemousse consommé à forte posologie (*Prescrire* 2021, 41, 428).



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

A retrouver aussi sur www.ansm.sante.fr

1-Vénétoclax Venclyto® et syndrome de lyse tumorale (SLT) en cas de leucémie lymphoïde chronique.

Des cas d'issue fatale de SLT ont été rapportés même chez des patients recevant la plus faible dose de vénétoclax utilisée selon le schéma de titration de dose. Il s'agit d'un effet indésirable « attendu ». Le respect strict de la titration de la dose et des mesures de réduction du risque de SLT telles que décrites dans le RCP est requis pour tous les patients. Une carte patient sera fournie aux hématologues pour être remise à chaque patient.

2-Nouvelles conditions de prescription et délivrance des spécialités à base d'acétate de nomégestrol (Lutenyl® et génériques) et d'acétate de chlomidinone (Litéran® et génériques).

Les prescripteurs doivent désormais remettre aux patientes un document d'information présentant le risque de méningiome associé à ces médicaments. Par ailleurs, dès lors que le traitement est poursuivi au-delà d'un an, toute dispensation de ces médicaments nécessitera de présenter une attestation annuelle d'information co-signée par la patiente et son médecin. Ces nouvelles mesures sont obligatoires à compter du 1er juillet 2021 pour les initiations et du 1er janvier 2022 pour les renouvellements.

3-Tofacitinib Xeljanz® et augmentation des événements cardiovasculaires graves et de tumeurs malignes.

L'essai clinique A3921133 dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients âgés de 50 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire a montré une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde par rapport aux anti-TNF-alpha. L'essai a également mis en évidence un surrisque de tumeurs malignes, à l'exclusion du cancer cutané non-mélanome, en particulier le cancer du poumon et le lymphome en comparaison aux anti-TNF-alpha. Chez les plus de 65 ans, les fumeurs ou anciens fumeurs, les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer, le

tofacitinib ne doit être utilisé que si aucune autre alternative médicamenteuse n'est disponible. Les prescripteurs doivent discuter avec leurs patients des risques associés à l'utilisation de tofacitinib, notamment infarctus du myocarde, cancer du poumon et lymphome.

4-Les spécialités à base de fer pour injections intraveineuses ne sont pas toutes interchangeables !

A la suite d'un nouveau cas d'erreur médicamenteuse (à déclarer à son CRPV), avec choc anaphylactique de grade 3, chez un patient après Venofer® à la place de Ferinject®, nous rappelons que les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) ne sont pas interchangeables. Les fers injectables actuellement disponibles sur le marché sont Ferinject® et Venofer® (et ses génériques Fer Arrow®, Fer Mylan®, Fer Panpharma® et Fer Sandoz®). La dose maximale de Ferinject® est de 1 000 mg de fer/semaine et seulement de 300 mg de fer/semaine pour Venofer® et ses génériques.

5-Tramadol buvable et risque de surdosage.

Les firmes fabricantes vont modifier les boîtes de leurs spécialités Topalgic® et Contramal® 100 mg/mL en solution buvable, afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse entraînant des surdosages. Ces médicaments sont utilisés notamment en pédiatrie. Des erreurs médicamenteuses (qui doivent être déclarées à son CRPV) ont été rapportées chez l'enfant avec des conséquences graves et mise en jeu du pronostic vital. Un surdosage en tramadol peut se manifester par des vomissements, un myosis, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions, un syndrome sérotoninergique, un collapsus cardiovasculaire ou une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

6-Bilian du suivi de pharmacovigilance des vaccins Covid-19 par le réseau des Centres 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)

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") & ASMR V du service médical rendu) :

- **Dolutégravir Tivicay®** dans l'extension d'indication pédiatrique :
« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les **enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg** »
⇒ Chez les patients sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase : AMR II
⇒ Chez les patients avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase : ASMR V

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983497/fr/tivicay-dolutégravir-inhibiteur-de-l-intégrase

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

- **Delamanide Delyba®** 50 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication pédiatrique :
« Association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les adultes, les adolescents et les enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984240/fr/delyba-delamanide

- **Facteur X de coagulation humain Coagadex®** 250 UI et 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable indiquée dans l'indication :
« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X. COAGADEX (facteur X humain) est indiqué dans toutes les tranches d'âge »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3281436/fr/coagadex-facteur-x-de-coagulation-humain

- **Fostemsavir Rukobia®** 600 mg, comprimé à libération prolongée indiqué dans :

« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3272198/fr/rukobia-fostemsavir

- **Tucatinib Tukysa®** 50 mg, 150 mg, comprimé pelliculé indiqué :

« En association avec le trastuzumab et la capecitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3273575/fr/tukysa-tucatinib

- **Vénétoclax Venclxyto®** indiqué dans :

« En association avec un agent hypométhylant [...] pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983549/fr/venclxyto-venetoclax

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

- **Brentuximab vedotin Adcetris®** dans indication :
« Traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une greffe autologue de cellules souches (ASCT) ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982806/fr/adcetris-brentuximab-vedotin

- **Burosumab Crysvita®** 10 mg – 20 mg – 30 mg, solution injectable dans l'extension d'indication :

« Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982892/fr/crysvita-burosumab

- **Enzalutamide Xtandi®** dans l'extension d'indication :
« Traitement du cancer de la prostate hormonosensible »

métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983149/fr/xtandi-enzalutamide

- **Luspatercept Reblozyl®** 25 mg – 75 mg, poudre pour solution injectable indiquées dans :

« le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3281288/fr/reblozyl-luspatercept

- **Oxybate de sodium Xyrem®** 500 mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium) dans l'extension d'indication :

« Traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983743/fr/xyrem-sodium-oxybate-de

- **Risankizumab Skyrizi®** 75 mg (risankizumab) dans l'indication :

« le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- ⇒ Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- ⇒ Et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3117688/fr/skyrizi-risankizumab

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

- **Esketamine ESKETAMINE IDD®** 5 mg/ ml et 25 mg/ ml, solution injectable pour perfusion indiquée dans les indications suivantes :

- « Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques ;
- Adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale ;
- Anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence ;
- Contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3282568/fr/esketamine-idd-solution-injectable-pour-perfusion-esketamine

- **Nitisinone Orfadin®** dans l'extension d'indication : « Traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983765/fr/orfadin-nitisinone

- **Ponesimod PONVORY®** pack d'initiation (2mg + 3 mg + 4mg + 5mg + 6mg + 7mg + 8mg + 9mg + 10mg), comprimés pelliculés et PONVORY 20mg, comprimés pelliculés indiquée dans :

« Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3285195/fr/ponvory

- **Ravulizumab Ultomiris®** 300 mg, solution à diluer pour perfusion indiquée dans l'extension d'indication : « traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3202655/fr/ultomiris-ravulizumab

- **saxagliptine Onglyza® et saxagliptine / metformine Komboglyze®** indiquées :

- « saxagliptine est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- ⇒ En monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,

- ⇒ En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984442/fr/onglyza-saxagliptine

- « saxagliptine/metformine est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- ⇒ Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée

- ⇒ En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie

Chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983302/fr/komboglyze-saxagliptine-/metformine

- **Selpercatinib Retsevmo®** indiqué dans :

- « **Cancer bronchique** :

- * Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

- **Cancer de la thyroïde** :

- * Cancer de la thyroïde (CT) avancé hormis le type médullaire et ayant une fusion du gène RET, qui nécessite un traitement systémique après un traite-

ment antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.

* Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé ayant une mutation du gène RET, qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib chez les adultes et des adolescents à partir de 12 ans. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3272191/fr/retsevmo-selpercatinib

- **Upadacitinib Rinvoq®** 15 mg, comprimé à libération prolongée dans l'extension d'indication :
« traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3182936/fr/rinvoq-upadacitinib

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

