



BIP

Occitanie



Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2020 27(4): 59 - 83

Décembre 2020

SOMMAIRE

⇒ **Editorial**

- * Peut-on « tolérer » les effets « secondaires » des médicaments?

⇒ **Hommage au Docteur Dominique Hillaire-Buys**

⇒ **L'ordonnance de Bip Occitanie**

● **Pharmacologie Clinique**

- * « Les prescriptions médicamenteuses dans le rhume de l'adulte d'origine virale »
- * Quelle efficacité des acides gras oméga-3 dans le risque cardiovasculaire ?
- * Gabapentine dans les douleurs pelviennes chroniques chez la femme
- * Important avis de la HAS sur la Prescription des IPP
- * Colchicine et Insuffisance Coronarienne

● **Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie**

- * Méningites aseptiques d'origine médicamenteuse (MAOM)
- * Effets indésirables dermatologiques : ne pas négliger la voie ophtalmologique
- * Colchicine et risque d'interactions
- * Lévamisole : de graves effets immunomédiés peuvent survenir !
- * Etat des lieux de la déclaration de pharmacovigilance par les médecins généralistes en Occitanie-est (2ème partie)
- * Ototoxicités médicamenteuses
- * Antidépresseurs et risque de saignement
- * Effets neuro-ophtalmologiques des produits sclérosants
- * Alcool et tacrolimus topique
- * Rebond de douleurs articulaires après arrêt d'un inhibiteur de tyrosine kinase ?
Pensez au syndrome de sevrage !

● **Médicaments et Covid-19**

- * Réponses d'experts à vos questions sur les médicaments et le Covid-19
- * Vitamine D et Covid-19 : qu'en est-il vraiment ?
- * Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 : « Primum non nocere »
- * L'huile de foie de morue pour la prévention de la COVID-19 ?
- * L'Agence Européenne organise une conférence publique européenne sur les vaccins COVID : une première en terme de communication ?

● **Addictovigilance**

- * Tolérance* aux effets hypnotiques, difficultés de sevrage, effets atropiniques : ne pas utiliser la doxylamine au long cours
- * Médicaments antihistaminiques : mésusages et détournements
- * Ordonnances suspectes repérées en officine : Principaux résultats issus de l'enquête OSIAP 2019
- * La clonidine a-t-elle encore une place dans le sevrage de la dépendance opioïde ?
- * Fentanyl d'action rapide sous pharmaco-surveillance : alerte sur le mésusage

● **Médicaments & Reproduction**

- * Bédacuiline : une persistance dans l'organisme et une accumulation dans le lait maternel plus d'un an après l'arrêt !
- * Surveiller les « filles DES » et leur descendance : une nécessité plus que jamais d'actualité
- * Doit-on compléter les femmes enceintes en vitamine C pour prévenir un risque d'infection sévère à Covid19 ?

● **Pharmacologie Sociale**

- * L'élixir du Marseillais et le Roi

⇒ **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>

⇒ 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 Médicaments 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

Peut-on « tolérer » les effets « secondaires » des médicaments ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

En Médecine en général et en Pharmacologie Clinique en particulier, le choix des termes utilisés est primordial. Il permet la bonne compréhension du problème médical, sa transmission aux autres soignants et finalement la « juste prescription ». Les exemples sont nombreux. Nous nous limiterons aujourd'hui seulement de façon non exhaustive à quelques termes de Pharmacovigilance concernant les effets des médicaments.

Le premier terme est celui *d'effets indésirables médicamenteux*, défini par l'OMS comme une « réaction nocive et non voulue à un médicament (...) se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme ». Le mot « nocif » évoque le caractère délétère et bien évidemment les effets indésirables ne sont pas désirés (« voulus ») par le médecin (ou le patient).

A l'opposé, les *effets secondaires* sont ceux expliqués par les propriétés pharmacodynamiques latérales des médicaments. Ainsi, les imipraminiques antidépresseurs seront sédatifs en raison de leurs propriétés latérales anti H1 ou entraîneront une sécheresse buccale par suite de leur action atropinique (antimuscarinique). On le voit, ces effets secondaires ne peuvent absolument pas résumer les risques d'un médicament. Bien au contraire, les effets secondaires peuvent parfois être bénéfiques et même recherchés, comme le sont les effets antiagrégants de l'aspirine ou l'érection provoquée par l'inhibiteur de la phosphodiesterase (de type 5), le sildénafil, initialement développé comme antiangoreux (pour ses propriétés vasodilatatrices du lit coronaire)...

On entend aussi souvent parler de *tolérance* d'un médicament. Rappelons la seule signification médicale de ce mot : « diminution des effets alors que l'exposition se poursuit à dose constante ». Il n'est donc pas question ici dans cette définition internationalement validée de médicament bien ou mal « toléré ». Pour envisager cette question, on précisera si le médicament détermine ou non des « effets indésirables » (graves ou non).

Alors, oui, utilisons le seul mot d'effets indésirables (et non pas d'effets désagréables, fâcheux ou secondaires), car ces « effets secondaires » ne sont pas si « secondaires » pour nos patients ! Et utilisons aussi le vocable effets indésirables (en les détaillant, c'est plus précis et utile) sans « tolérer » des mots inadaptés ! Comme l'écrivait Marguerite Beaudry (romancière canadienne née en 1926) : « *C'est sérieux, les mots qu'on emploie. Il faut chercher le mot juste afin d'être bien sûr de penser selon une vérité profonde. Les mots aident à la découvrir* ».

NB : Il en est de même en anglais où on parlera d'« *Adverse Drug Reactions* » et non pas de « *Side Effects* » et ou on ne « tolérera » pas le mot « *tolerance* »...



Hommage au Docteur Dominique Hillaire-Buys



Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Depuis septembre 2020, notre collègue et amie Dominique Hillaire-Buys a fait valoir ses droits à la retraite.

Une retraite bien méritée après une vie professionnelle hospitalière et universitaire intense et passionnée.

Experte en pharmacologie fondamentale et clinique, elle aura toujours impressionné ses interlocuteurs, ses collègues et ses nombreux élèves par sa connaissance quasi-encyclopédique de la pharmacologie et la maîtrise de toutes ses subtilités. Nous avons tous, moi le premier, énormément appris à ses côtés.

Tout au long de sa carrière, elle a mis tout son dynamisme et son engagement à 200% dans chacune de ses missions, l'alerte de pharmacovigilance, l'expertise, la formation, l'enseignement, la recherche, l'information et l'aide des professionnels de santé, ... tout en gardant toujours le patient au centre de ses préoccupations.

En prenant la direction du CRPV en 2011, son action a contribué à faire rayonner la pharmacovigilance française et à

la faire avancer dans le domaine de la qualité et des bonnes pratiques, tant au niveau local que national. C'est aussi à cette époque que j'ai commencé à travailler à ses côtés, en commençant notamment par le dossier de la pioglitazone, au cours duquel elle a fait la démonstration de sa rigueur scientifique et de sa détermination et m'a transmis sa passion de la pharmacologie.

Nombreux sont ceux qui ont collaboré avec elle au sein du CHU, comme à la faculté de Médecine où elle laissera aussi sa marque au conseil de gestion comme dans l'esprit de certaines d'étudiants avec ses enseignements pleins de pédagogie et d'humour (il n'était pas rare qu'ils se terminent par des applaudissements !).

Dominique restera donc un modèle et un guide pour tous ses collègues et je suis très heureux d'avoir l'honneur de prendre sa suite. Au nom de l'équipe du CRPV de Montpellier, je la remercie chaleureusement, pour son enseignement et son accompagnement tout au long de ces années et pour toutes ses actions pour la pharmacovigilance française. Nous lui souhaitons tous de bien profiter de sa retraite qui, j'en suis sûr ne sera pas inactive. Dominique n'a d'ailleurs pas totalement arrêté de travailler, elle a en cours des travaux de recherche et de publications, poursuit son travail d'expert sur certains dossiers pour l'ANSM et nous espérons également la retrouver dans ses pages.

Merci Dominique !

Docteur Catherine Sgro – Directrice Honoraire du CRPV de Dijon

Je n'ai pas envie de vous faire le panégyrique professionnel de la collègue qui part en retraite.

J'ai envie de vous parler de mon amie, la Dominique que je connais, la rousse et pétulante pharmacologue. Formée à l'ancienne, respectueuse et reconnaissante à ses maîtres, parmi lesquels le regretté professeur Paul Montastruc qu'elle vénère, et ainsi armée de solides bases de pharmacologie fondamentale, elle a suivi la voie de la recherche et de l'enseignement, formant de nombreux étudiants, participant à plus de 230 publications. Elle a mis ses compétences et son talent au service de la Pharmacovigilance en acceptant la Direction du Centre de Pharmacovigilance de Montpellier. Experte Pharmacologue à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire, elle a donné à la Pharmacovigilance Française ses lettres de noblesses. Grâce à ses connaissances approfondies, à sa rigueur intellectuelle, et à son absolue honnêteté intellectuelle elle a prévu et alerté sur de nombreux risques des médicaments. Elle a démontré avec intelligence, et un discernement impressionnant lors de ses expertises, l'explication mécanistique des effets indésirables dans de nombreux dossiers dont celui des glitazones et de l'ifosfamide permettant ainsi aux autorités de santé de mettre en œuvre une véritable action de prévention des

risques et de sécurisation des médicaments au service des patients.

Mais tout cela n'aurait pas pu aboutir face aux embûches de la vie professionnelle, sans une volonté, une ténacité et un courage exemplaires qui lui ont également permis de triompher des nombreuses difficultés et fractures (au sens propre et figuré) personnelles et familiales qui ont jalonné son chemin. De tout cela, sans jamais capituler et sans en faire état, elle a su faire un beau parcours professionnel et humain. Son sens de l'amitié, de la convivialité et son humour dévastateur ont largement participé à la créativité, la cohésion et la force scientifique du Réseau des Centres de Pharmacovigilance Français.

Pour tout cela, et aussi pour sa confraternité, sa fidélité en amitié, je la remercie sincèrement et avec émotion, en mon nom personnel, et au nom de tous ceux qui ont eu la chance d'être formés et de travailler avec elle.

C'est avec une grande confiance que je la vois aborder maintenant une époque plus paisible et je lui souhaite de profiter de la vie avec sa famille. Je sais qu'elle le fera avec optimisme et énergie, comme dans sa vie professionnelle.

A bientôt Dominique !

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 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 » !*

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

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

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

Atorvastatine Tahor® : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, hypolipidémiant le plus prescrit en France même s'il n'a pas démontré son efficacité en terme de mortalité totale (uniquement en terme de mortalité cardiovasculaire ce qui n'est absolument pas suffisant car, comme le dit le Pr Funck-Brentano, Pharmacologue Médical à Paris « il est rare d'aller chez le médecin pour lui dire qu'on ne veut pas mourir du cœur... » ! Privilégier la pravastatine;

paracétamol + tramadol Ixprim® : association d'un antalgique de niveau 1 et d'un antalgique (opiacé et inhibiteur de la recapture de la sérotonine) de niveau 2 qui n'est pas le médicament de référence selon l'OMS : privilégier l'association codéine + paracétamol, mieux évalués et avec moins d'effets indésirables ; D'ailleurs, une telle association de niveau 2 n'est pas justifiée dans le cas de Monsieur G. : en rester au paracétamol, à doses suffisantes ;

Diclofenac Voltarene® : AINS inhibiteur préférentiel de la COX 2, comme les coxibs ;

Lactulose Duphalac® et autres : laxatif osmotique hypoamoniémiant agissant en majorant au niveau colique l'hydratation des selles, facilitant ainsi leur évacuation ;

Trimébutine Debridat® : agoniste enképhalinergique à action périphérique majorant la motricité intestinale. Agit aussi comme bloqueur des canaux sodiques ce qui entraîne une inhibition de la libération du glutamate.

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

Cette ordonnance illustre à merveille le risque prescription en cascade : prescription d'un médicament B pour soulager les effets indésirables (EI) du médicament A ; ajout du médicament C pour les EI du médicament B...

Il est donc de bonne règle de prescription en pharmacologie clinique de ne pas additionner les médicaments pour lutter contre les EI des médicaments déjà sur l'ordonnance. En cas d'EI non supportables le patient, il convient 1/de changer de médicament et 2/de déclarer au CRPV. Si cette modalité s'avère impossible, il faut avec patience et méthode expliquer (plusieurs fois) au patient la notion de bénéfices risques.

Méfions nous des médicaments présentés comme « correcteurs ». Ils « corrigent » peu et apportent aussi leur cortège d'EI.

Il convient aussi, alors, avec grande patience et en prenant du temps, de **déprescrire**. Chez Monsieur G., l'arrêt progressif de l'atorvastatine (responsable des douleurs) remplacé la pratique du vélo d'appartement et de la marche a permis la cessation de paracétamol + tramadol (avec son risque de chutes chez le sujet âgé), de l'AINS et des deux médicaments de la constipation (due aux propriétés opioïdes du tramadol).

« Primum non nocere » !

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

* Cette ordonnance a été reprise de La Revue Prescrire 2020, 442, 633 que nous remercions.

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Monsieur H. 35 ans, psychotique, grand fumeur (3 paquets par jour !) est hospitalisé en urgence pour une crise convulsive généralisée survenue deux semaines après un sevrage tabagique complet. Vous apprenez qu'il est traité par clozapine. Sa mère vous assure qu'il prend très

régulièrement et très scrupuleusement sous sa surveillance étroite tous les jours son traitement.

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

Réponse dans le prochain Bip Occitanie

Pharmacologie Clinique

« Les prescriptions médicamenteuses dans le rhume de l'adulte d'origine virale »

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

C'est le titre d'un rapport récent de l'**Académie Nationale de Médecine** signé par plusieurs ORL et pharmacologues. Bip Occitanie souhaite en présenter les grandes lignes. Deux grandes notions sont proposées :

1. Tout d'abord, les auteurs soulignent la multiplicité des termes nosographiques utilisés pour désigner finalement la même entité clinique. Ils proposent de regrouper cette affection sous le seul terme d'**Infection Virale des Voies Aériennes Supérieures (IVVAS)** (à l'exclusion du rhume d'origine allergique) ;
2. Le rapport revoit ensuite l'ensemble des données d'efficacité et de pharmacovigilance des grandes classes médicamenteuses (trop) prescrites dans cette pathologie :



- a. Les **antibiotiques**, première classe prescrite, ont une efficacité modeste tout en pouvant induire des effets indésirables et des résistances. Leur prescription doit être réservée aux formes avec forte probabilité de surinfection bactérienne ;
- b. Les **corticoïdes** n'ont pas démontré par voie locale leur efficacité (résultat d'une méta analyse). Par voie générale, aucune donnée ne justifie leur prescription (même avec les antibiotiques...);
- c. Les **antihistaminiques H1** n'ont pas pu montrer d'effet cliniquement notable (résultat d'une méta analyse) ;
- d. Les **AINS** n'ont d'efficacité que sur les symptômes généraux du rhume ;

- e. L'**ipratropium** Atrovent® un bronchodilatateur atropinique (prescription hors AMM) semble efficace sur la rhinorrhée mais pas sur l'obstruction nasale ;
- f. Les « **décongestionnants** » par voie nasale ou orale ont une certaine efficacité symptomatique mais exposent à des effets indésirables très rares mais gravissimes pouvant survenir même chez les sujets jeunes. Ces effets indésirables expliqués par leurs propriétés vasoconstrictrices alpha-adrénergiques sont les AVC ou les infarctus avec des cas mortels rapportés. Tous ces médicaments devraient n'être délivrés que sur ordonnance, ce qui n'est pas le cas actuellement malheureusement. Leur balance bénéfices risques reste défavorable ;
- g. Le **sérum physiologique** est un produit avec peu de risques mais pour lequel les preuves d'efficacité restent faibles.

Parallèlement, l'**Agence Française du Médicament (ANSM)**, tout en rappelant que le rhume guérit spontanément en 7 à 10 jours (on enseigne classiquement aux étudiants l'aphorisme suivant : « un rhume traité guérit en 8 jours, un rhume non traité disparaît en une semaine ! »), recommande aux patients, pour améliorer leur confort, de :

- Humidifier l'intérieur du nez avec des solutions de lavage adaptées : sérum physiologique, sprays d'eau thermale ou d'eau de mer ;
- Boire suffisamment ;
- Dormir la tête surélevée ;
- Veiller à maintenir une atmosphère fraîche (18-20°C) en aérant régulièrement les pièces.

Quelle efficacité des acides gras oméga-3 dans le risque cardiovasculaire ?

Professeur Jean-Louis Montastruc-Toulouse

Les effets des acides gras oméga-3 acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) sur le métabolisme lipidique ont pu suggérer un effet favorable chez les patients à risque cardiovasculaire.

L'essai clinique randomisé STRENGTH a étudié les effets cardiovasculaires d'une formulation d'acide carboxylique d'EPA et de DHA (oméga-3 CA) chez les patients sous statine avec dyslipidémie athérogène et risque cardiovasculaire élevé. Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle comparant les oméga-3 CA à l'huile de maïs et incluant plus de 13 000 patients. La principale mesure d'efficacité était un composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortels, d'accidents vasculaires cérébraux non mortels, de revascularisations coronariennes ou d'angors instables nécessitant hospitalisation.

L'essai a été arrêté prématurément sur la base d'une analyse intermédiaire indiquant une faible probabilité de bénéfice clinique des oméga-3 CA par rapport au comparateur d'huile de maïs. Le critère d'évaluation principal a été observé chez 785 patients (12,0 %) traités avec des oméga-3 CA contre 795 (12,2 %) traités avec de l'huile de maïs (RR = 0,99 [95 % IC, 0,90-1,09]). Un taux plus élevé d'événements indésirables gastro-intestinaux a été observé dans le groupe oméga-3 (24,7%) par rapport aux patients « maïs » (14,7%).

Ainsi, chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par des statines, l'ajout d'oméga-3 CA, par rapport à l'huile de maïs, aux thérapies de fond habituelles n'a pas entraîné de différence significative dans le résultat composite des événements cardiovasculaires majeurs. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation de cette formulation d'acides gras oméga-3 pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque (*JAMA November 15, 2020. doi:10.1001/jama.2020.22258*)



parinat.com/bienfaits-omega-3-nutrition

Gabapentine dans les douleurs pelviennes chroniques chez la femme

Professeur Jean-Louis Montastruc-Toulouse

La Gabapentine Neurontin® est un analogue chimique de l'acide gamma-aminobutyrique, n'agissant cependant pas sur les voies gabaergiques cérébrales mais sur les canaux ioniques du SNC. Elle est commercialisée, d'une part comme antiépileptique (épilepsies partielles, seule ou associée) et d'autre part dans les douleurs neuropathiques périphériques. Dans les douleurs post zostériennes, elle est une alternative à l'antidépresseur imipraminique amitryptiline Laroxyl®. Elle reste peu évaluée dans les algodystrophies. Ses principaux effets indésirables sont neuropsychiques avec somnolence, sensations vertigineuses, confusion, risque suicidaire, abus et dépendances...



https://www.e-sante.fr/files/styles/pano_xxl/public/images/article/4/1/8/5518814/6775639-inline.jpg?tok=00W0B-Ku

différence n'a pu être mise en évidence par rapport au groupe placebo (153 autres femmes) sur le score de douleur utilisé (NRS pain score). Sous gabapentine, les participantes ont présenté plus d'événements indésirables (essentiellement des sensations vertigineuses et des troubles visuels) que sous placebo (7% versus 2%).

Les auteurs concluent en disant qu'ils n'ont pu mettre en évidence de différence dans cet essai (ce qui est la seule façon de conclure : on parle pas d'essai « négatif », c'est un non sens) et que compte tenu du surcroît d'événements indésirables et du risque d'abus, il convient de privilégier d'autres médicaments (plutôt que cette utilisation hors AMM de la gabapentine) dans la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques chez la femme.

On ne peut qu'être d'accord avec les auteurs.

Important avis de la HAS sur la Prescription des IPP

« Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits »

« 16 millions de patients, soit environ un quart des Français, sont traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) avec une progression du volume de consommation au cours des 5 dernières années. Plus de la moitié des usages ne serait pas justifiée. Ces traitements sont souvent prescrits de manière trop systématique ou sur des durées trop longues. Tout en maintenant un avis favorable à leur remboursement, la HAS formule des recommandations pour promouvoir leur bon usage »...

« La HAS estime urgent et prioritaire de favoriser une prescription raisonnée et d'engager une dynamique de « déprescription » de ces médicaments.

Le mésusage concerne principalement les trois situations cliniques qui suivent.

- Les IPP sont prescrits inutilement dans 80% des cas en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque de complications gastroduodénales. Or cette prescription n'est justifiée que chez les patients à risque : personnes de plus de 65 ans, antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, association à un antiagrégant plaquettaire.
- La durée de prescription dans le traitement du RGO est trop longue : il est recommandé de prescrire les

IPP pour une durée initiale de 8 semaines maximum. Il est ensuite nécessaire de procéder à une réévaluation régulière de la poursuite du traitement en tenant compte du soulagement obtenu chez les patients, du profil de tolérance et des résultats des examens complémentaires. Après cette période de 8 semaines, la posologie sera éventuellement réduite et une fibroscopie est nécessaire si les symptômes persistent.

- Les prescriptions d'IPP sont trop fréquentes chez les personnes les plus âgées et les nourrissons ou les jeunes enfants :
 - la pertinence de leur utilisation chez les personnes âgées, souvent polymédiquées et fragiles, notamment en cas de traitement prolongé, doit être attentivement évaluée, en raison des risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les IPP sont rarement justifiés et ils ne sont pas utiles en cas de régurgitation non compliquée ». (Communiqué de presse de la HAS du 12 11 2020 <https://t.co/t1K6oWrxOU>)

Colchicine et Insuffisance Coronarienne

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Des travaux cliniques récents ont montré que la colchicine réduit le risque d'événements cardio-vasculaires chez les patients ayant présenté il y a peu un infarctus du myocarde. Cet effet serait en rapport avec les propriétés anti-inflammatoires de ce médicament dont il convient de rappeler par ailleurs les effets anti mitotiques et son risque hématologique en cas d'exposition prolongée à fortes doses. Des auteurs australiens et hollandais ont étudié la colchicine chez les patients souffrant d'insuffisance coronarienne chronique.

Il s'agit d'un essai clinique avec tirage au sort, en double insu, comparant des patients avec une maladie coronarienne chronique recevant, d'une part 0,5 mg par jour de colchicine et d'autre part du placebo. Le critère principal d'évaluation était un critère composite: décès cardio-vasculaires, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique ou revascularisation coronarienne post ischémique.

L'essai a inclus 5 522 patients suivis en moyenne 28,6 mois. Le critère principal d'évaluation est survenu chez 6,8 % des patients du groupe colchicine et 9,6% du groupe placebo, ce qui correspond à une incidence de 2,5 vs 3,6 événements pour 100 personnes année avec un HR de 0,69 (intervalle de confiance à 95 % 0,57–0,83). Les critères secondaires

d'évaluation, et notamment la survenue secondaire d'infarctus du myocarde, étaient également significatifs. Il existait moins de mort de causes non cardio-vasculaires sous colchicine que sous placebo (*NEJM 2020, 383,19*).

Les auteurs concluent à un risque plus faible d'événements cardio-vasculaires sous colchicine que sous placebo. Intéressant et à suivre car nous savons qu'un premier essai doit toujours être confirmé par un second.



Colchicine

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Méningites aseptiques d'origine médicamenteuse (MAOM)

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

La méningite aseptique d'origine médicamenteuse (MAOM) est une cause rare de méningite, souvent insuffisamment prise en compte en pratique quotidienne. Une récente étude franco-britannique rapporte les principales caractéristiques cliniques et biologiques de ces MAOM.

Ce travail a inclus les études réalisées chez l'homme et publiées en anglais ou en français entre 1995 et 2017 ont été incluses dans ce travail. Les données cliniques et biologiques des sujets ont été comparées à celles de patients atteints de méningite virale documentée.

Dans cette étude, 151 rapports de cas ont rempli les critères d'inclusion. Les AINS étaient la cause la plus fréquente (n=49) suivis des antibiotiques (n=46), de la

biothérapie (n=19) et enfin des immunomodulateurs (n=15). La présentation clinique et biologique de la MAOM variait en fonction du médicament en cause, notamment en ce qui concerne l'intervalle entre l'exposition et la présentation et la pléiocytose du LCR. Les symptômes cliniques associés à la méningite étaient plus fréquents dans la méningite virale que dans le MAOM, à l'exception de la fièvre et des signes d'encéphalite. L'examen du LCR dans le MAOM révèle une augmentation du nombre de globules blancs et une proportion accrue de neutrophiles et de protéines, par rapport à la méningite virale (*Thérapie* 2020, 75, 605).

Ainsi, les caractéristiques cliniques et biologiques des MAOM varient selon les médicaments impliqués et diffèrent de celles des méningites virales. A connaître et à déclarer à son CRPV.

Effets indésirables dermatologiques : ne pas négliger la voie ophtalmologique

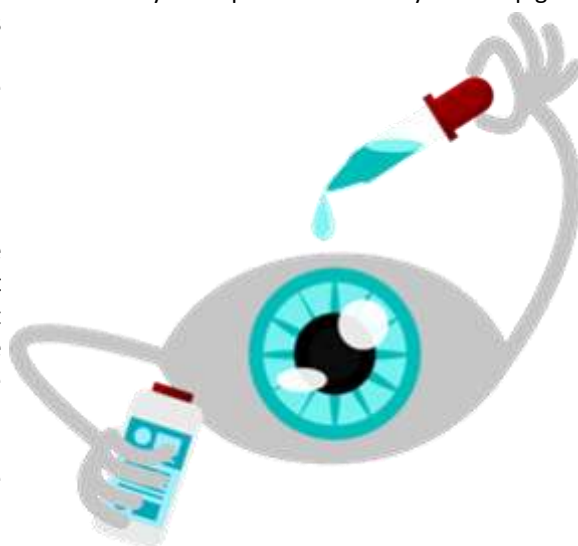
Marion Aracil, Docteur Christelle Philibert – CRPV – Montpellier

Les préparations ophtalmiques, comme les collyres et les pommades sont des médicaments couramment utilisés, disponibles en vente libre et sur ordonnance. Ils sont utilisés dans diverses indications allant du glaucome à la sécheresse oculaire. Contrairement à ce qu'on pourrait penser, leur utilisation n'est pas anodine car elle peut entraîner l'apparition d'effets indésirables locaux ou systémiques notamment dermatologiques parfois sévères. De multiples facteurs tels que le larmoiement, le drainage de la solution et les barrières anatomiques (cornée, conjonctive et sclérotique) diminuent la biodisponibilité des médicaments. Toutefois, le médicament ophtalmique peut exercer à la fois des effets locaux et systémiques. Après l'instillation de la goutte oculaire, moins de 10 % de la dose appliquée pénétrera dans la cornée pour atteindre le tissu intraoculaire alors que la majeure partie sera absorbée dans la circulation générale en quelques minutes par l'intermédiaire de la conjonctive hautement vascularisée ou du système capillaire des conduits lacrymaux.

Les effets indésirables observés sont variés et vont dépendre de la composition de la préparation ainsi que du patient. Ainsi, des atrophies cutanées au niveau des paupières lors de l'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques ont été rapportées. On considère qu'environ 20%

des dermatites périorbitaires sont causées par des traitements ophtalmologiques, que ce soit par le principe actif (timolol, dorzolamide) ou par les excipients (alcool polyvinyl, thiomersal, cocoamidopropyl bétaine). Dans certains cas de réintroduction, une dermatite eczématiforme généralisée a été diagnostiquée avec prick-tests positifs. Des cas d'érythème pigmenté fixe (opadine), de réaction lichénoïde (timolol) ont également été publiés dans la littérature. Dans les cas les plus graves, il arrive que l'utilisation de préparations ophtalmiques entraîne une nécrolyse épidermique toxique (sulfamide, dorzolamide, timolol, latanoprost) ou une réaction anaphylactique (chlorure de benzalkonium, fluoresceïne) (*Australasian Journal of Dermatology*, 2014, 55, 95).

En conclusion, les préparations ophtalmiques peuvent être la cause de réactions dermatologiques sévères. Il est souvent difficile d'identifier l'agent (médicament ou excipient) en cause, d'autant que les patients ne déclarent pas toujours l'utilisation de produits ophtalmiques. Il faut donc, chez tout patient présentant un effet indésirable cutané, réaliser un historique médicamenteux approfondi, en prenant en compte les médicaments pris sur ordonnance et en automédication et en considérant toutes les voies d'expositions.



Colchicine et risque d'interactions

Avec l'aimable autorisation du CRPV de Tours

« Malgré les différentes alertes émises par l'ANSM sur les risques de surexposition en cas de traitement par colchicine, des cas de surdosage évitables et potentiellement fatals continuent d'être rapportés en France. Les équipes des CRPV de Rennes et de Brest ont utilisé le système inter régime de l'assurance maladie pour essayer de quantifier la part des prescriptions de colchicine présentant une contre-indication et son éventuel impact en terme d'hospitalisation.

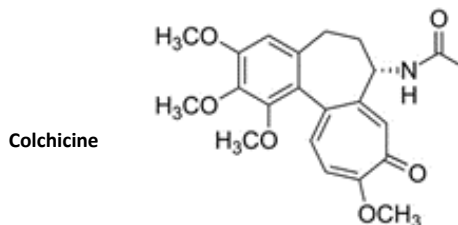
Entre 2013 et 2016, 77 000 patients ont eu au moins un remboursement d'une spécialité de colchicine, soit près de 205 000 ordonnances. Parmi elles, 1 021 soit 0,5 % présentaient au moins une contre-indication. La majorité (51 %) concernait une interaction avec la pristinaamycine suivie de l'azithromycine (15 %), la clarithromycine (15 %) et la roxithromycine (12 %). Dans les 15 jours suivant la prescription simultanée de colchicine et d'un médicament contre-indiqué, 53 hospitalisations ont été recensées.

En effet, de nombreux professionnels de santé ne connaissent pas le risque d'interaction pharmacocinétique de la colchicine qui implique le cytochrome P450 3A4 et la PgP. Une inhibition de ce cytochrome ou de cette glycoprotéine conduit à un surdosage massif en colchicine, surdosage dont l'évolution peut être fatale. La PgP, un transporteur membranaire d'efflux, est présente notamment au niveau des entérocytes, des cellules tubulaires rénales et des hépatocytes. Son inhibition augmente la biodisponibilité de la colchicine et diminue sa clairance, essentiellement biliaire, mais également rénale. Pour mémoire, la colchicine est contre-indiquée avec la pristinaamycine et avec tous les autres macrolides (en dehors de la spiramycine), car ils sont tous inhibiteurs enzymatiques. A noter que l'association de la colchicine à d'autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 et de la PgP, comme la ciclosporine, le fluconazole ou le vérapamil sont déconseillés en raison également du risque de surdosage ou de majoration des effets indésirables dose-dépendants. Compte tenu de l'usage souvent banalisé

de la colchicine et de son regain d'intérêt, en particulier en gériatrie et en cardiologie, les médecins et pharmaciens doivent garder à l'esprit qu'il s'agit d'un poison du fuseau, dont elle a tous les effets toxiques : la diarrhée constitue le premier signe clinique de surexposition, suivie de la toxicité hématologique (thrombopénie puis pancytopenie), puis l'insuffisance rénale et hépatique, enfin la toxicité cardiaque majeure.

La marge thérapeutique (rapport entre la dose efficace et la dose toxique) très étroite de la colchicine et sa grande sensibilité aux modifications du métabolisme hépatique doivent conduire à la plus grande prudence lors de sa prescription (respecter les posologies préconisées en fonction de l'âge et anticiper tout risque d'interaction pharmacocinétique).

(Thérapies 2020 ; Actual Pharmacosurv 2020, 117, 6).



Lévamisole : de graves effets immunomédiés peuvent survenir !

Jeremy Campillo – Montpellier

Prescrit initialement comme antihelminthique vétérinaire et humain, le lévamisole, grâce à son action immuno-modulatrice, est également prescrit dans certaines maladies auto-immunes et en tant qu'adjuvant potentialisateur de chimiothérapie combiné au 5-fluorouracile. Il est également détourné comme produit de coupe de la cocaïne. En France, il ne possède plus d'AMM mais seulement deux ATU nominatives pour le sevrage de la corticothérapie et le syndrome néphrotique cortico-dépendant. L'administration de lévamisole peut engendrer de multiples effets indésirables. La littérature scientifique rapporte des cas graves de leuco-encéphalopathies multifocales inflammatoires (LEMI), des vasculites leucoclastiques (VL) et des agranulocytoses. Le mécanisme de ces trois effets serait probablement immunologique puisque les premiers effets

apparaîtraient 1 à 2 semaines après la première prise mais immédiatement après une seconde administration. Les LEMI associent une démyélinisation cérébrale et des lésions de la matière blanche engendrant ataxie, confusion, dysphagie, aphasie et faiblesse motrice. Les VL associent un purpura rétifforme et une nécrose cutanée, on note l'apparition d'auto-anticorps ANCA. L'agranulocytose semble survenir préférentiellement chez les femmes et notamment chez celles HLA-B27 positives. Ces effets sont particulièrement décrits dans le contexte de toxicomanie mais également chez des patients présentant une indication classique au lévamisole. Il est primordial d'imputer le lévamisole, même lorsqu'il s'agit d'un produit de coupe, lors de la survenue de ces effets !

Etat des lieux de la déclaration de pharmacovigilance par les médecins généralistes en Occitanie-est (2^{ème} partie)

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

Dans une première partie de cet état des lieux de la notification par les médecins généralistes (MG) en Occitanie-est, nous faisons le constat que seulement 5% des déclarations de pharmacovigilance proviennent des MG et avons quantifié les notifications des MG d'Occitanie-Est et analysé leurs caractéristiques (cf. BIP Occitanie 2020 n°3).

Cette seconde partie présente les résultats principaux d'une enquête réalisée entre octobre et décembre 2019 par questionnaire en ligne proposée à plus de 2000 MG d'Occitanie-Est au sujet de leurs connaissances sur le système de pharmacovigilance et les missions des CRPV. Parmi les 152 MG ayant répondu, 53% avaient déjà contacté le CRPV ; 57% ignorait la possibilité de déclarer au CRPV par téléphone (ce qui réduit pourtant considérablement le temps de déclaration des MG souvent surchargés) ; 66% ne connaissaient pas l'existence du portail national de signalement en ligne et une minorité des MG méconnaissait les objectifs et enjeux de la déclaration pour la pharmacovigilance (ce qui sous-entend que ce n'est pas une méconnaissance de ces enjeux qui explique la sous-notification des MG). On peut toutefois noter que ces chiffres pourraient être sous-estimés par le biais de participation (les répondants peuvent être plutôt ceux qui ont un intérêt pour la pharmacovigilance).

Parmi les freins à la déclaration, 66% évoquent le manque de temps (d'après la littérature, une notification est estimée

entre 5 à 20 minutes mais ce peut être plus court pour les notificateurs habitués) ; 44% évoquent la difficulté d'établir la causalité et ont donc la fausse impression qu'elle est nécessaire ; 22% évoquent l'inutilité de déclarer les effets connus même graves et ont donc la fausse impression que la déclaration des effets graves attendus n'a pas d'intérêt ; 25 % évoquent la méconnaissance du circuit de déclaration et 25% ont l'impression qu'il est trop complexe.

Enfin, la majorité (55%) estimait ne pas être suffisamment formée en pharmacovigilance. Il est donc utile de rappeler les notions fondamentales et pratiques de la déclaration de pharmacovigilance : **il faut déclarer les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament, surtout les effets graves (i.e. nécessitant au minimum une hospitalisation) ou inattendus (non mentionnés dans le RCP) même si cette susceptibilité est faible : le CRPV vous répondra sur l'évaluation de l'imputabilité. Un simple message ou appel téléphonique suffit pour déclarer.**

Premier maillon de la sécurisation de l'utilisation des médicaments, la déclaration de pharmacovigilance est une action de santé publique pour tout professionnel de santé. Regardez la courte vidéo explicative (<3 min) réalisée par le CRPV de Montpellier sur quoi, comment et pourquoi déclarer en pharmacovigilance.

Ototoxicités médicamenteuses

Anne-lise Le Tolquenec et Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

La prise de certains médicaments dits ototoxiques peuvent provoquer des lésions au niveau l'oreille interne, détruisant généralement les cellules ciliées de la cochlée et altérer les fonctions auditives et/ou vestibulaires. L'altération du centre auditif peut favoriser l'apparition d'acouphènes ou de surdité de perception (atteignant les fréquences aiguës) et troubles de l'équilibre. Les atteintes sont le plus souvent bilatérales, mais des atteintes unilatérales ont été décrites (*Oto-Rhino-Laryngologie*, 2012, 7, 1). Les symptômes peuvent apparaître immédiatement ou des mois plus tard. Les facteurs de risques liés à l'ototoxicité sont divers : la dose administrée, la durée du traitement, la sensibilité individuelle (génétique), l'association de plusieurs médicaments ototoxiques, ou une insuffisance rénale.

Parmi les médicaments par voie systémique fréquemment associés à une ototoxicité, on note les antibiotiques aminosides (ex : amikacine, gentamicine, streptomycine, etc) dont l'ototoxicité est généralement irréversible. Parmi les antinéoplasiques, le cisplatine est le plus ototoxique de manière également généralement irréversible. D'autres médicaments provoquent une atteinte auditive plus souvent réversible à l'arrêt du traitement : les macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine, etc), la vancomycine à forte dose, la quinine et ses dérivés

(chloroquine, hydroxychloroquine), les diurétiques de l'anse, ainsi que des médicament courants tels que l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier ibuprofène et naproxène).

La perte auditive précoce due à un médicament ototoxique par voie systémique peut passer inaperçue ou être ignorée par le patient, d'où l'intérêt de leur dépistage en cas d'exposition à un médicament potentiellement ototoxique.



Antidépresseurs et risque de saignement

Adrien Maire, Docteur Véronique Pinzani – Montpellier

Selon l'OMS, la dépression est la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde et sa prévalence est estimée à environ 10% en France. Les médicaments utilisés en 1^{ère} intention sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa : venlafaxine, milnacipran, duloxétine), viennent ensuite les antidépresseurs imipraminiques (amitriptyline, clomipramine, imipramine,...) et les inhibiteurs de monoamine oxydase A (IMAO-A : iproniazide, moclobémide). Tous ces médicaments ont en commun d'augmenter la transmission sérotoninergique.

La sérotonine ou 5hydroxy-tryptamine (5-HT) est un dérivé du tryptophane, principalement localisée dans les cellules entérochromaffines de l'intestin, les neurones sérotoninergiques du système nerveux central (SNC) et dans les granules denses des plaquettes sanguines.



Si le rôle de la 5-HT comme neurotransmetteur dans le SNC est bien établi, son implication dans l'hémostase est moins souvent évoquée. En effet, les médicaments cités ci-dessus peuvent altérer l'agrégation plaquettaire notamment par déplétion de la sérotonine intraplaquettaire (*Journal of Internal Medicine*, 2007, 261, 205 ; *Annales de biologie clinique*, 2014, 72, 607).

Les événements hémorragiques liés à l'utilisation de ces médicaments peuvent se manifester par des ecchymoses, des hématomes, des épistaxis, des pétéchies ou des hémorragies gastro-intestinales engageant le pronostic vital. Ce type d'effet peut également être observé dans une moindre mesure avec d'autres médicaments qui augmentent le taux de sérotonine, comme le tramadol ou le linézolide. Ces médicaments doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients

prédisposés aux saignements, tout comme les patients traités par anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS, sachant que l'association d'AINS et d'ISRS multiplie le risque de saignement digestif par 6 (*BMJ*, 2015, h3517).

Effets neuro-ophtalmologiques des produits sclérosants

Docteur Pascale Palassin, Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Nous avons été destinataires d'une notification d'un cas de cécité définitive d'un œil, précédée d'une migraine avec aura, à la suite d'une sclérothérapie des varices des membres inférieurs par Aetoxisclérol® lauromacrogol 400.

Les agents sclérosants sont utilisés en médecine vasculaire de ville et indiqués dans les formes d'insuffisance veineuse chronique avec des symptômes gênants, à type de varices de petit et moyen calibre, de réponse insuffisante aux mesures hygiéno-diététiques et à la compression veineuse. Ces agents qui présentent globalement un bon profil de sécurité, agissent en entraînant une thrombose et une sclérose veineuse locale par agression de l'endothélium vasculaire et formation de tissu fibreux. Le lauromacrogol 400 peut être utilisé sous forme liquide ou mousse qui présente un temps de reflux écourté, une meilleure occlusion veineuse et un nombre réduit de séances nécessaires pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit précise que l'utilisation de ce type de médicament est réservée à des praticiens expérimentés en anatomie veineuse et préalablement formés à la technique d'injection. Les mises en garde rappellent les risques graves auxquels expose cette technique et incitent la recherche de facteurs de risques, notamment la présence d'un foramen ovale perméable (FOP), dont la prévalence est évaluée à environ

27% dans la population générale. Le FOP est susceptible de permettre la diffusion du produit ou de bulles dans la partie droite du cœur ou la circulation cérébrale (*BMJ Case Rep*, 2011, 2011:bcr0720103148). La recherche d'un FOP est préconisée chez les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle pulmonaire. L'utilisation de ces produits est déconseillée en cas de présence d'un FOP et nécessite l'administration de volumes plus faibles en cas d'utilisation, comme chez les patients migraineux, du fait d'un risque accru d'effets indésirables neurologiques temporaires (troubles visuels et migraine). Dans la littérature, des effets comparables ont déjà été décrits et les auteurs suggèrent que les troubles visuels sont plus fréquemment observés avec la forme mousse. Le mécanisme alors évoqué est celui de bulles d'air pouvant provoquer des embolies artérielles (*Retin Cases Brief Rep*, 2019, 13, 185). Les troubles visuels transitoires et les migraines avec aura pourraient impliquer des médiateurs biologiques comme l'endothéline, libérée par la lyse des cellules endothéliales, des microparticules procoagulantes, des molécules d'adhésion (sélectine P) et la sérotonine, toutes connues pour induire une vasoconstriction des artères rétiniennes (*Phlebology*, 2013, 28, , 123). Bien qu'il s'agisse majoritairement d'effets indésirables rares (incidence de 0,1 à 2%) et transitoires, il convient de rappeler les précautions nécessaires pour éviter, dans la mesure du possible, la survenue de conséquences délétères.

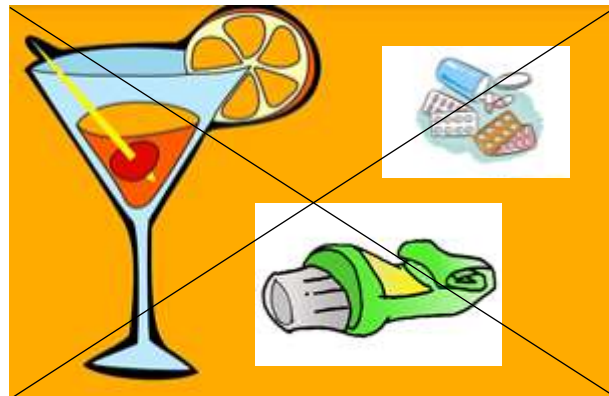
Alcool et tacrolimus topique

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Le tacrolimus topique (Protopic®, Takrozem®), inhibiteur de la calcineurine, est prescrit par les dermatologues et pédiatres dans la dermatite atopique sévère et modérée lors d'une réponse inadéquate aux dermocorticoïdes. Depuis sa commercialisation, des observations de rougeur intense du visage après consommation de boisson alcoolisée ont été rapportées chez environ 6 à 7% des patients suite à l'application du tacrolimus. Cependant, cet effet indésirable ne semble pas être connu.

Le mécanisme à l'origine de cette réaction n'est pas clairement établi. Trois hypothèses ont été formulées. Tout d'abord, des études in vitro ont montré que les inhibiteurs de la calcineurine et l'alcool entraînaient la libération de neuropeptides, comme la substance P, à l'origine d'un effet "capsaïcine-like". L'association du tacrolimus et de l'alcool renforcerait cet effet et conduirait à une vasodilatation intense. La seconde hypothèse serait liée à la fonction inhibitrice de l'aldéhyde-déshydrogénase des inhibiteurs de la calcineurine. L'accumulation d'acétaldéhyde sur le lieu d'application du tacrolimus lors de la consommation d'alcool pourrait ainsi conduire à une vasodilatation. Ce mécanisme d'action est décrit pour les patients traités au disulfirame après ingestion d'alcool ("effet antabuse"). Enfin la troisième hypothèse serait liée à une action inhibitrice des deux médicaments sur le complexe calmoduline-calcium nécessaire à la contraction des fibres musculaires lisses.

Une fois de plus, cet effet indésirable du tacrolimus illustre le danger de l'association médicaments-alcool!



Rebond de douleurs articulaires après arrêt d'un inhibiteur de tyrosine kinase ?

Pensez au syndrome de sevrage !

Kristelle Verollet et Docteur Pascale Palassin – Montpellier

Les inhibiteurs de l'activité de la tyrosine kinase (ITK) Bcr-Abl (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib) ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en permettant une amélioration majeure de la survie des répondeurs (*J Clin Oncol*, 2016, 34, 2851). Si les recommandations initiales étaient en faveur d'une poursuite du traitement à vie, à partir de 2010 des études suggèrent la possibilité d'un arrêt du traitement, avec surveillance régulière, lors de réponses moléculaires majeures durables, appelées Rémission Sans Traitement (RST). Si les douleurs musculo-squelettiques en cours de traitement par ITK sont des effets indésirables bien connus, elles peuvent se manifester à l'arrêt du traitement constituant un syndrome de sevrage aux ITK « *TKI withdrawal syndrome* ». Ce syndrome survient dans 20 à 30% des cas après l'arrêt du médicament, le plus souvent dans les 2 mois suivant l'arrêt. Sa durée médiane est de 5 à 6 mois, généralement résolutif au cours de la 2^{ème} année mais peut durer plusieurs années. Il se manifeste sous la forme de douleurs musculo-squelettiques, myalgies et arthralgies, pouvant apparaître ou s'aggraver à l'arrêt des ITK. Ces douleurs, généralement de grade 1 ou 2, peuvent être plus sévères voire se présenter sous la forme d'arthrites. Elles affectent particulièrement les épaules, les bras et les mains (*Br J Haematol*, 2019, 187, 337). Bien que les mécanismes moléculaires impliqués ne soient pas encore

clairement élucidés, ils pourraient impliquer des effets hors cible sur les récepteurs aux facteurs de croissance PDGF, affectant l'homéostasie musculaire et/ou le métabolisme osseux. Nous retrouvons seulement 17 cas mondiaux déclarés comme un « syndrome de sevrage (PT) » avec les inhibiteurs de tyrosine kinase dans la base internationale de pharmacovigilance, VigiBase®. Nous supposons que ce nombre est sous-estimé, une partie des arthralgies, aggravées ou non, consécutives à l'arrêt d'un ITK n'étant peut-être pas systématiquement identifiées comme un syndrome de sevrage. Parmi ces 17 cas, 76% concernent des femmes, la moyenne d'âge de survenue est de 60 (+/-7ans). Près de 65% des déclarations concernent l'imatinib, chef de file des ITK, et les autres concernent le nilotinib. A ce jour, il n'existe pas de recommandation spécifique de prise en charge de ce syndrome de sevrage, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement utilisés en première intention, suivis, en deuxième intention, par les glucocorticoïdes à de faibles posologies. En dernier recours et en l'absence de résolution spontanée, après plusieurs mois d'évolution de douleurs invalidantes, la reprise de l'ITK peut éventuellement être envisagée (*Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19, 480).

Médicaments et Covid-19



Vos patients se posent des questions sur leur traitement dans le cadre de la pandémie COVID-19 ?

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique, le collège National de Pharmacologie Médicale, l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, et en lien avec l'ANSM et le Ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), met en place ces pages qui recensent des questions-réponses pour le grand public sur le médicament dans le cadre de prévention de l'épidémie COVID-19.

Donc n'hésitez pas à conseiller à vos patients qui se questionnent sur leur traitement de visiter ce site :

<https://sfpt-fr.org/covid19>

Vitamine D et Covid-19 : qu'en est-il vraiment ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

La vitamine D est une vitamine liposoluble, synthétisée sous l'action des rayonnements UVB et existant sous deux formes : D₂ (*ergocalciférol* chez les végétaux) et D₃ (*cholécalférol* d'origine animale). La vitamine D intervient dans l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et dans leur réabsorption rénale sous l'influence de la parathormone participant ainsi à la minéralisation osseuse.

La Vitamine D agit aussi sur le système immunitaire, activant notamment l'activité des macrophages. Des travaux ont par exemple montré un effet sur la réponse inflammatoire impliquant les cytokines. Ainsi, certains ont recommandé l'utilisation de Vitamine D (à but préventif ?) dans la Covid-19 et ce d'autant plus qu'une association entre basses concentrations de vitamine D et mortalité par Covid-19 a pu être publiée.

Ces données restent cependant uniquement des informations pré cliniques. La recherche systématique effectuée par Bip Occitanie sur le sujet n'a pas permis de déceler le moindre essai clinique permettant de confirmer un éventuel intérêt *clinique* de la Vitamine D dans la Covid-19.

Ce texte est l'occasion de rappeler 3 notions fondamentales de Pharmacologie Clinique, capitales pour assurer la « juste prescription » pour nos patients :

1. Ce n'est paradoxalement pas parce qu'une substance fait défaut dans une maladie que son administration aura un effet bénéfique pour le patient. Les exemples sont malheureusement nombreux...

2. L'intérêt d'une telle prescription ne peut être montrée que par des (au moins 2) essais cliniques bien conduits. La justification finale des prescriptions ne repose pas sur des hypothèses physiopathologiques mais uniquement sur les essais cliniques. Les hypothèses physiopathologiques servent seulement de base pour monter les essais cliniques ad hoc ;
3. Prescrire un médicament sur des seules bases physiopathologiques sans validation d'essai clinique fait, de plus, courir le risque d'effets indésirables parfois graves aux patients concernés.

L'épidémie de Covid-19 ne doit pas faire oublier les bases éternelles de la pharmacologie clinique et de la prescription rationnelle dans le seul intérêt des patients.



Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 :

« Primum non nocere »

(avec l'aimable autorisation des CRPV de **Marseille** et de **Tours**)

Dans le cadre du plan national de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection à SARS-CoV-2, mis en place le 23 mars 2020, une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de COVID-19 a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et le CRPV de Marseille en mai 2020.

Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmenterait l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, qui sert de récepteur au virus et par des données mécanistiques, les AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de l'infection virale. Tous les cas notifiés (analyse portant sur 37 cas sur une période de 2 mois) avaient une infection à SARS-CoV-2 compliquée de pneumonie, dont certaines avec insuffisance respiratoire aigüe nécessitant une prise en charge en réanimation. Parmi ces derniers, les patients ayant pris un AINS pour les symptômes précoces de l'infection avaient des caractéristiques cliniques différentes des cas de réanimation décrits par Santé Publique France (plus jeunes, moins de

comorbidités, évolution plus fréquente vers un syndrome de détresse respiratoire aigüe).

En revanche, les patients prenant des AINS en traitement chroniques avaient des caractéristiques similaires, le surrisque éventuel lié à l'AINS étant à la marge par rapport à celui inhérent au terrain. Ainsi, en cas de symptôme précoce évoquant une infection à SARS-CoV-2, un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatologique peut être poursuivi en raison du bénéfice attendu.

En revanche, en l'absence d'étude clinique en faveur d'un bénéfice des AINS sur les symptômes précoces de l'infection à SARS-CoV-2 et du risque possible d'aggravation, la recommandation est de ne pas utiliser d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19 (toux fébrile, myalgies, syndrome pseudo-grippal...).

Les conclusions de cette expertise ont été suivies et reprises par le Haut-Conseil de la Santé Publique dans son avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le COVID-19. (*Actual Pharmacosurv 2020, 117, 4*) (voir aussi *Thérapies 2020, 75, 355*).

L'huile de foie de morue pour la prévention de la COVID-19 ?

Docteur Justine Bénévent - Toulouse

L'huile de foie de morue est un produit opothérapique utilisé depuis l'antiquité comme remède populaire, puis inscrit à la pharmacopée française au XIX^{ème} siècle. Elle contient des acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne, appelés acide EicosaPentAénoïque (EPA) et acide DocosaHexAénoïque (DHA). A la différence des autres huiles de poisson, l'huile de foie de morue est également riche en vitamine A et en vitamine D.

Parce que les oméga-3 possèdent des propriétés immuno-modulatrices, leurs effets bénéfiques dans la réduction de l'intensité et de la durée de la période inflammatoire critique lors d'infection au SARS-CoV-2 a été envisagée. Plusieurs essais ont mis en évidence une efficacité de la supplémentation orale ou parentérale en EPA et DHA chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2, seul un essai est en cours à ce jour pour évaluer l'efficacité d'une telle supplémentation chez les patients hospitalisés.

En Norvège, une étude observationnelle a révélé que les consommateurs réguliers d'huile de foie de morue étaient moins souvent infectés par le SRAS-CoV-2 que les autres.

Est-ce dû aux propriétés immuno-modulatrices de l'huile ou bien ces résultats sont-ils biaisés par le fait que les consommateurs ont globalement un mode de vie plus sain que les non consommateurs ?

Pour répondre à ces questions, des chercheurs de l'université d'Oslo ont mis en place un essai clinique randomisé pour confirmer ou non l'efficacité de l'huile de foie de morue dans la prophylaxie de la COVID-19.

En attendant les résultats de ces différents essais, aucune donnée fiable, que ce soit concernant l'efficacité ou les effets indésirables, ne permet de recommander la supplémentation en huile de foie de morue pour prévenir les formes sévères de COVID-19.



http://www.memento-mori.fr/objets2/754754_1.jpg

L'Agence Européenne organise une conférence publique européenne sur les vaccins COVID : une première en terme de communication ?

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

La crise pandémique de COVID-19 a réellement bousculé nos sociétés avec évidemment multiples impacts négatifs sur le plan sanitaire et économique. Comme communiqué, plusieurs vaccins vont être commercialisés prochainement, avec un rythme *ultra accéléré* de conception, de développement, d'évaluation et de production, jamais réalisé auparavant. Par ailleurs, on a vu naître aussi des vaccins avec des mécanismes d'action différents de ceux connus classiquement. Tout ceci rassure les autorités sanitaires et la population afin de pouvoir sortir du confinement et toutes les contraintes liées à ce dernier mais peut aussi générer quelques inquiétudes par rapport à la tolérabilité de ces vaccins et leurs effets indésirables. On assiste donc pour la première fois, dans l'histoire du développement et de commercialisation du médicament, à un partage de données publiques entre les « citoyens européens », les laboratoires fabricant des vaccins et les autorités sanitaires européennes. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-organises-public-meeting-covid-19-vaccines>). Cette conférence publique sera organisée le 11 Décembre 2020 avec la possibilité d'inscription de tout citoyen sur le site de l'EMA (European

Medicine Agency) avant le 27 Novembre, et d'intervention en transmettant les questions ou commentaires via un formulaire.

Cette méthode de communication est une première et peut être un tournant dans la manière de partage de données sur les médicaments. Reste à espérer que cette réunion publique sur les vaccins soit la plus transparente possible !



Addictovigilance

Tolérance* aux effets hypnotiques, difficultés de sevrage, effets atropiniques : ne pas utiliser la doxylamine au long cours

Chloé Védrunes et Professeur Anne Roussin – Toulouse

La doxylamine Donormyl® fait partie des antihistaminiques sédatifs (anti-H1 traversant la barrière hémato-encéphalique). Elle possède également des effets anticholinergiques antimuscariniques qui justifient la diminution de sa posologie chez la personne âgée chez qui la demi-vie est allongée et qui est particulièrement sujette aux effets indésirables atropiniques. Son effet sédatif/hypnotique repose sur une action antagoniste des récepteurs cérébraux H1 à l'histamine localisés notamment au niveau de l'hypothalamus postérieur ventrolatéral intervenant dans la régulation de l'éveil.

La doxylamine est à prescription médicale facultative et indiquée dans le traitement de l'insomnie occasionnelle pour une durée limitée à 5 jours. Toutefois, son usage quotidien au long cours est fréquent (des mois, voire des années) et les usagers chroniques présentent des difficultés lors du sevrage ou de la diminution des doses avec un rebond d'insomnie potentiellement lié à une anxiété anticipatoire de réapparition de troubles du sommeil (*Plos one*, 2013, 8, e76499). Ces longues durées d'exposition ne sont pas justifiées. En effet, une tolérance pharmacologique aux effets hypnotiques des anti-H1 se développe en

quelques jours avec pour corollaire une perte de leur effet recherché lors d'un traitement de longue durée. Dans ce contexte de diminution de l'efficacité thérapeutique recherchée, il n'est pas logique d'exposer au long cours les patients au risque d'effets indésirables anticholinergiques muscariniques de la doxylamine, alors que des mesures d'hygiène de sommeil pourraient suffire. Des effets indirects de cette longue période de pandémie COVID-19 sur l'altération de la qualité du sommeil sont retrouvés dans la littérature et des conseils d'experts ont été émis (*Médecine du sommeil*, 2020, 17, 113). En cas de recours à l'automédication par la doxylamine et d'usage prolongé avec difficulté d'arrêt, une diminution très progressive des doses doit être envisagée.

**NDLR : le mot « tolérance » est ici utilisé dans son juste sens et non pas comme synonyme inapproprié d'effets indésirables, comme le rappelle l'éditorial de ce numéro de Bip Occitanie.*

Médicaments antihistaminiques H1 : Mésusages et détournements

Lisa Langlumé, Sophie Roy, Céline Eiden, Hélène Peyrière Centre d'addictovigilance - Montpellier

Les « antihistaminiques H1 » forment une classe de médicaments indiqués principalement dans le traitement de manifestations allergiques. Certaines molécules sont indiquées aussi dans le traitement des troubles du sommeil, anxieux ainsi que des nausées. Certains sont disponibles en vente libre en pharmacie, ce qui les rend facilement accessibles.

Mécanisme d'action

Les antihistaminiques H1 sont des **antagonistes non compétitifs des récepteurs H1 de l'histamine**. Selon les molécules, certains peuvent être : anxiolytiques, anticholinergiques, sédatifs, antinaupathiques ou éventuellement adrénolytiques. De ces effets et du potentiel de passage de la barrière hémato-encéphalique vont dépendre les effets thérapeutiques mais aussi indésirables.

Potentiel d'abus et de dépendance : quelques exemples

L'usage détourné des médicaments antihistaminiques à des fins récréatives a été mis en évidence chez les adolescents et les jeunes adultes par la **consommation de « Purple drank »**¹. Cette « boisson faite-maison » est composée d'un mélange de sirop à base de codéine (dérivé opiacé), de médicaments antihistaminiques (prométhazine le plus fréquemment) et de soda. Dès 2013, des signalements ont été rapportés au réseau français d'addictovigilance : hospitalisations pour des troubles de la vigilance, neurologiques ou du comportement et augmentation des demandes suspectes en pharmacie d'officine de sirop contre la toux et médicaments antihistaminiques. Ces signalements concernaient principalement des adolescents (dès l'âge de 12 ans). Recherché pour ses effets hallucinogènes, euphorisants et anxiolytiques, son usage n'est pas sans risque notamment par l'addition d'effets dépresseurs du système nerveux central pouvant conduire au coma. En janvier 2020, la prométhazine a été classée comme médicament de liste I rendant sa délivrance impossible sans ordonnance.

D'autres données de la littérature ont montré des cas de mésusage avec les médicaments antihistaminiques suivants :

- ⇒ **Mésusage de prométhazine Phenergan®** parmi les populations consommatrices d'opiacés, notamment en association aux opiacés afin de potentialiser leurs effets²
- ⇒ **Dimenhydrate Nausicalm®, Mercalm®** utilisé à forte doses pour leurs effets psychotropes³
- ⇒ **Doxylamine Donormyl®, Lidene®** utilisé dans le traitement des troubles du sommeil, plusieurs patients décrivent des difficultés à l'arrêt du traitement, une consommation dépassant la durée recommandée de traitement, un désir persistant de consommation⁴.

Il convient de rester vigilant sur le risque de mésusage des spécialités contenant des anti-histaminiques H1.

Selon quel mécanisme ?

Des phénomènes de tolérance ont été décrits avec les anti-histaminiques ce qui peut aboutir à un usage abusif voire à une pharmacodépendance. Les mécanismes ne sont pas clairement identifiés à ce jour. Certaines molécules, par leur action au niveau du système nerveux central influencerait la neurotransmission cholinergique, sérotoninergique ou encore dopaminergique ce qui expliquerait le potentiel d'abus et de dépendance. Des études animales suggèrent une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum ventral⁵. Par cette action modulatrice au niveau du système dopaminergique, les anti-histaminiques auraient un effet de renforcement, en particulier chez les personnes ayant déjà un système de la récompense dopaminergique hyperactif⁶.

¹ Garcin L, Le Roch M, Agbessi CA, Lobut JB, Lecoœur A, Benoist G. Purple drank : un dangereux cocktail à connaître [Purple drank: A dangerous cocktail]. Arch Pediatr. 2016;23(11)

² Shapiro BJ, Lynch KL, Toochinda T, Lutnick A, Cheng HY, Kral AH. Promethazine misuse among methadone maintenance patients and community-based injection drug users. J Addict Med. 2013;7(2):96-101

³ Alison G Halpert, Mary C Olmstead, Richard J Beninger, Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate, Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Volume 26, Issue 1, 2002, Pages 61-67.

⁴ Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. PLoS One. 2013;8(10):e76499. Published 2013 Oct 3

⁵ Dringenberg, H., de Souza-Silva, M., Schwarting, R. et al. Increased levels of extracellular dopamine in neostriatum and nucleus accumbens after histamine H1 receptor blockade. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 358, 423-429 (1998).

⁶ Bernard A. Fischer, Douglas L. Boggs, The role of antihistaminic effects in the misuse of quetiapine: A case report and review of the literature, Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Volume 34, Issue 4, 2010, Pages 555-558,



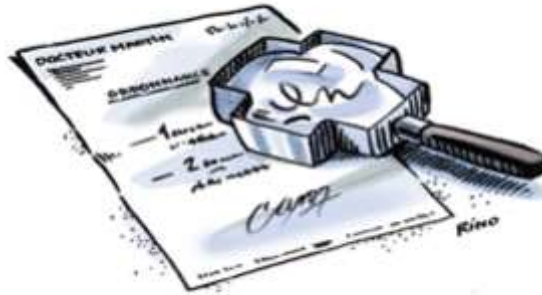
Ordonnances suspectes repérées en officine : Principaux résultats issus de l'enquête OSIAP 2019

**Docteurs Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre –Toulouse
et le Réseau Français d'Addictovigilance**

L'analyse des ordonnances suspectes de falsification présentées en pharmacies d'officine dans le cadre de l'enquête OSIAP (Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible) contribue à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments accessibles sur ordonnance (*Fund Clin Pharmacol 2018;32:306-22*).

En 2019, un record de 2089 ordonnances suspectes a été rapporté par les pharmaciens d'officine français, comportant 3888 citations médicamenteuses. La prégabaline, dont le détournement d'usage a précédemment été rapporté dans le BIP (*BIP Occitanie 2018, 25, 68-89 ; BIP Occitanie 2018, 25, 25-46*), est le médicament le plus cité en 2019 avec près de 500 citations.

Le taux de citation correspondant (à savoir, le nombre de citations rapporté au nombre total d'OSIAP) a été multiplié par 14 entre 2016 et 2019, et a doublé depuis 2018, atteignant 23,8% en 2019. Avec 414 citations (dont 369 de la spécialité Euphon®), les spécialités antitussives contenant de la codéine seule sont les plus citées après la prégabaline. Elles sont suivies par le paracétamol, le tramadol seul ou en



association au paracétamol, puis la codéine associée au paracétamol. Enfin, le fentanyl a été cité plus de deux fois plus qu'en 2018, passant du 21^{ème} au 14^{ème} rang des médicaments les plus cités, majoritairement sous sa forme transdermique et aux doses les plus élevées.

Les profils d'addictovigilance du fentanyl en fonction de la forme galénique (transdermique ou transmuqueuse) ont été rappelés récemment dans le BIP (*BIPOccitanie 2020, 27, 17-41*), avec une recherche d'effets psychiques positifs chez 26% des utilisateurs. Les caractéristiques du mésusage du fentanyl transmuqueux et les risques associés sont synthétisés dans le

bulletin d'Addictovigilance n°16 de septembre 2020 (http://addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_ftm_vf_site.pdf).

Nous remercions vivement les pharmaciens d'officine pour leur participation active à l'enquête OSIAP !

La clonidine a-t-elle encore une place dans le sevrage de la dépendance opioïde ?

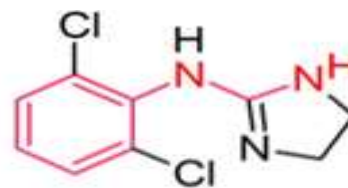
Marie Pillard, Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre – Toulouse

La clonidine est un antihypertenseur adrénolytique d'action centrale qui agit comme agoniste des récepteurs α_2 centraux présynaptiques. Cette action se traduit notamment par une baisse de la pression sanguine artérielle. La bradycardie s'explique par une augmentation du tonus vagal. La clonidine induit également une sédation, une anxiolyse et une analgésie. Les manifestations classiquement induites par le sevrage aux opioïdes (hypertension artérielle, tachycardie, piloérection, douleurs musculaires ou articulaires, crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, troubles du sommeil) ont leur origine dans une stimulation du locus coeruleus, noyau gris central riche en récepteurs opioïdes μ et source de neurones noradrénergiques. En diminuant l'activité des neurones noradrénergiques, la clonidine est capable d'atténuer les symptômes survenant lors d'un syndrome de sevrage opioïde.

D'après les revues systématiques actualisées (*Cochrane Database Syst Rev 2016,5, CD002024 ; Cochrane Database Syst Rev, 2017,2, CD002025*), la clonidine s'est montrée plus efficace qu'un placebo et aussi efficace que l'instauration puis la diminution progressive de doses de méthadone sur 10 jours, pour améliorer la symptomatologie du sevrage aux opioïdes. Toutefois, en comparaison avec une réduction progressive de doses de méthadone, la clonidine exposait à davantage d'effets indésirables (hypotension, sédation, vertiges,

xérostomie). La buprénorphine Subutex® a présenté une efficacité supérieure à la clonidine en termes de gravité des symptômes, de durée du sevrage et de probabilité d'achèvement du traitement. Certains auteurs soulignent la place de la clonidine dans la prise en charge d'un syndrome de sevrage aux opioïdes lorsque l'accès aux médicaments de substitution opioïdes (méthadone et buprénorphine) n'est pas garanti ou complexe (*Clin Toxicol, 2019, 57, 697*).

En pratique clinique, pour la prise en charge d'un sevrage opioïde, la diminution progressive des doses de l'opioïde est à envisager ou l'instauration de buprénorphine ou de méthadone (lorsqu'ils sont accessibles) sont indiquées et ont fait preuve de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi.



Clonidine

Fentanyl d'action rapide sous pharmaco-surveillance : alerte sur le mésusage

Docteur Valérie Gibaja - Nancy

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

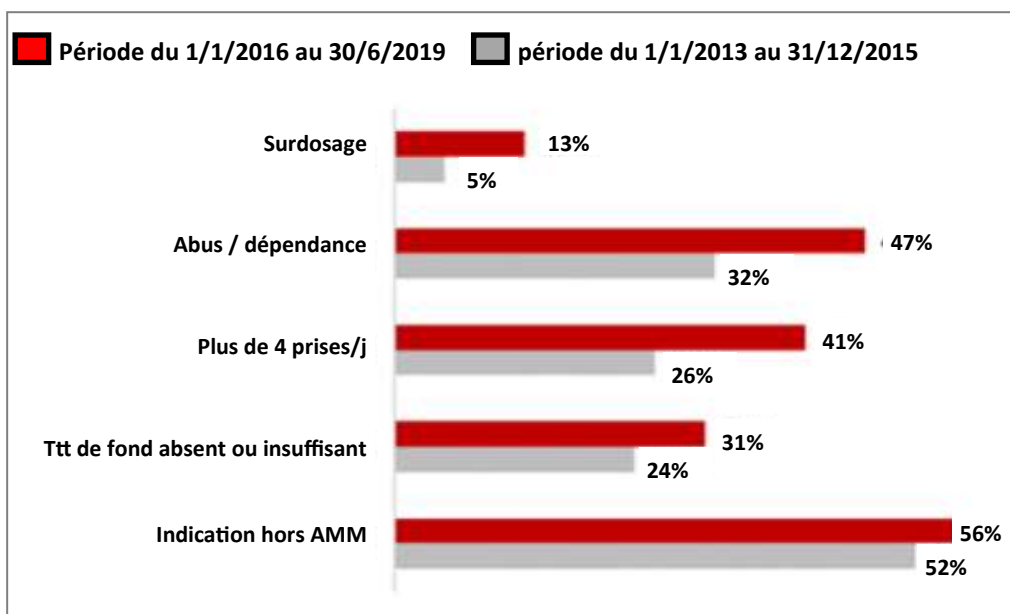
et le Réseau Français d'Addictovigilance

Le fentanyl est un opioïde analgésique puissant utilisé depuis des décennies (*BIP Occitanie 2020;27(2): 33*). Les formes galéniques transmuqueuses permettent d'obtenir une absorption importante et de réduire le délai d'action avec un effet antalgique obtenu en quelques minutes. En pratique, le fentanyl se présente sous des formes buccales (comprimé sublingual, gingival, avec applicateur, film buccal) ainsi qu'en spray nasal. Ces formes d'action rapide ont une indication unique : le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'initiation d'un traitement par fentanyl d'action rapide (FAR) ne peut se faire qu'en association avec un traitement de fond par un opioïde fort, prescrit depuis au moins une semaine et stabilisé. Le schéma posologique est individuel et doit respecter une phase de titration. La pharmacocinétique (délai et durée d'action brefs associés à une forte absorption) augmente le risque de toxicité par surdosage opioïde (dépression respiratoire et centrale directement lié à la dose et mise en jeu du pronostic vital), ainsi que le risque d'abus/dépendance, en raison des prises répétées avec un effet opioïde important.

Le suivi national de pharmaco-surveillance (impliquant les réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance) mis en place depuis 2009 montre que le non-respect des recommandations reste constant depuis le début du suivi : indications hors AMM (56%), absence ou insuffisance de traitement de fond (31%), fréquence de prises supérieure à 4 par jour (au-delà de laquelle le risque de surdosage opioïde est majeur) (41%). Le nombre de surdoses a plus que doublé entre 2015 et 2019 (13% vs 5% entre 2013 et

2015 (*Thérapie. 2020 Sep-Oct;75(5):491-502*). Ces surdoses sont en majorité involontaires (sur-prescription d'opioïdes ou administration excessive par les patients ou les soignants, notamment au-delà de 4 prises). Etant donné la toxicité du fentanyl, chez des patients naïfs ou vulnérables, une première et/ou unique prise de FAR peut être fatale. Les surdoses surviennent également dans un contexte d'abus/dépendance. Parmi les 328 cas signalés entre 2015 et 2019, 47 % des patients présentaient un abus et/ou une dépendance de FAR (Figure).

Les travaux d'addictovigilance ont souligné que la problématique d'abus/dépendance est en augmentation majoritairement chez des patients ayant des douleurs chroniques non cancéreuses pour lesquelles, de surcroît, le fentanyl transmuqueux est inefficace et mal prescrit (*bulletin d'Addictovigilance 2020 ; n°16*). Ainsi 70% de ces cas concernent des patients avec douleurs rhumatologiques ou neuropathiques hors cancer. Pour près de 30 % des cas d'abus/dépendance, le traitement de fond est inexistant ou insuffisant. Les femmes comme les hommes sont concernés et même si le comprimé avec applicateur buccal et les sprays nasaux sont plus fréquemment rapportés, toutes les spécialités de FAR font l'objet de mésusage. Il convient donc d'être particulièrement vigilant sur les modalités de prescription de ces spécialités. L'ensemble des prescripteurs doit être informé des conséquences d'une prescription de FAR non adaptée, et sensibilisé à l'importance d'une prescription de FAR aux seuls patients relevant de l'AMM, toujours en association avec un traitement de fond opioïde stabilisé.



Médicaments & Reproduction



Bédaquiline :

une persistance dans l'organisme et une accumulation dans le lait maternel plus d'un an après l'arrêt !

Docteurs Cosette Le Souder et Marie-André Thompson-Bos – Montpellier

Nous rapportons le cas d'une patiente qui a présenté une tuberculose multi résistante en janvier 2017, nécessitant initialement une pentathérapie par Sirturo® (bédaquiline) 100 mg 2 comprimés x3/ semaine, Zyvoxid® (linézolide) 450 mg x1/jour, amikacine 470 mg x1/jour, Lamprene® (clofazimine) 100 mg x1/jour et Granupas® (acide para-aminosalicylique) 4g x2/jour. Le traitement par bédaquiline (en association avec acide para-aminosalicylique et clofazimine) a été poursuivi jusqu'au 2 mars 2018.

La bédaquiline est indiquée en association avec d'autres médicaments dans le cadre des tuberculoses multi-résistantes à *Mycobacterium tuberculosis*. La demi-vie d'élimination terminale à la fois de la bédaquiline et du métabolite actif *N*-monodesméthyl est d'environ 5 mois (variant de 2 à 8 mois).

Des dosages plasmatiques sont réalisés chez la patiente 6 mois (septembre 2018) et un an (mars 2019) après l'arrêt du traitement, montrant des concentrations plasmatiques résiduelles en bédaquiline respectivement de 240 ng/ml puis 180 ng/mL et des dosages en dérivé *N*-déméthylé de 80 ng/ml puis 40 ng/ml, témoignant de la très lente élimination de la molécule.

Une grossesse est initiée début avril 2019. De nouveaux dosages plasmatiques sont réalisés en juillet (13 SA) et

décembre (32 SA), révélant que la bédaquiline est toujours détectable dans le plasma maternel (concentration plasmatique = 70 ng/ml puis 60 ng/ml et concentration du métabolite = 10 ng/ml puis < 10 ng/ml).

L'accouchement a lieu en janvier 2020, au terme de 39 SA+5 jours. Le bilan biologique du nouveau-né à la naissance révèle une cytololyse (ASAT = 253 UI/l ; ALAT = 51 UI/l ; GGT = 584 UI/l) ; en amélioration au troisième jour de vie (ASAT = 66 UI/l ; ALAT = 35 UI/l ; GGT = 436 UI/l) tandis que les concentrations retrouvées dans le lait maternel sont de 180 ng/ml en bédaquiline et < 5 ng/mL pour le dérivé *N*-déméthylé. La concentration retrouvée dans le lait maternel le jour même de l'accouchement est nettement supérieure à celle dosée dans le plasma maternel, témoignant d'une importante accumulation dans ce compartiment. L'allaitement maternel qui avait été déconseillé dans ce contexte est alors rapidement interrompu.

Ce cas nous rappelle que l'arrêt du médicament ne signe pas l'arrêt de l'exposition à la molécule. Ainsi, dans un contexte de grossesse, il peut exister un risque d'exposition *in utero* pour le fœtus plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'arrêt de certains traitements et une l'accumulation dans le lait maternel compromettant la possibilité d'un allaitement maternel en toute sécurité.

Surveiller les « filles DES » et leur descendance : une nécessité plus que jamais d'actualité

Docteur Christine Damase-Michel -Toulouse

Nous avons relaté à plusieurs reprises les effets à long terme de l'exposition au Diethylstilbestrol (DES) pendant la grossesse chez les patientes traitées et leur progéniture (*BIP31.fr 2015, 22,36 ; BIP31.fr 2011, 18, 48 ; BIP31.fr 2012, 19, 11*). Une équipe Française, de notre région, vient de publier un nouveau cas « troublant » à propos d'une jeune patiente ayant aujourd'hui 18 ans (*Human Reproduction,2020*). Il y a dix ans, alors qu'elle n'est âgée que de 8 ans, elle est hospitalisée pour des saignements vaginaux intenses. Une vaginoscopie met en évidence une masse et l'examen histologique identifie un adénocarcinome du col de l'utérus à cellules claires. Depuis les années 70, ce type de cancer est notoirement associé à l'exposition intra-utérine au DES. L'enfant sera opérée et traitée par radiothérapie pour réduire le risque de récurrence. Aujourd'hui, la jeune femme est en bonne santé.

L'investigation étiologique, qui ne décèle aucun autre facteur de risque, révèle que la grand-mère maternelle de la jeune patiente avait reçu du DES pendant toute sa grossesse après avoir subi plusieurs fausses couches.

Comme le soulignent les auteurs la relation causale entre la prise de DES et la survenue de ce type de cancer très particulier ne peut pas être fermement affirmée. Les caractéristiques de celui-ci conduisent néanmoins à suspecter un effet indésirable du DES au travers des générations !



<https://www.des-is-it.org/uploads/blog/Russian-doll-malformations-appareil-genital-troisieme-generation-Distilbene-diethylstilbestrol.jpeg>

Doit-on compléter les femmes enceintes en vitamine C pour prévenir un risque d'infection sévère à Covid19 ?

Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse

Des études se sont intéressées à l'utilisation de vitamine C en prévention de rhinopharyngites ou également de pneumonies. Elles n'ont pas mis en évidence de diminution des épisodes de rhume (sauf dans certaines populations comme les grands sportifs) mais une légère diminution de la durée des épisodes de rhume. Pour la prévention des pneumonies, une revue Cochrane a analysé 3 études comparatives portant sur un total de 2 335 volontaires. Ces études anciennes ont montré un effet préventif de la vitamine C sur la survenue de cette pathologie. La qualité globale des études était bonne mais les effectifs restaient faibles.

Chez la femme enceinte, les données de la littérature sont nombreuses et plutôt rassurantes quant à un risque tératogène. En cas d'administration de doses de vitamine C trop importantes, l'absorption est saturée et la vitamine C éliminée par voie digestive.

Néanmoins, des études chez le cochon d'inde ont montré que lors d'utilisation de fortes doses de vitamine C pendant la gestation, les petits présentaient une augmentation du métabolisme de la vitamine C (activité

enzymatique stimulée par l'exposition à de fortes doses in utero?). Des auteurs se sont interrogés à propos d'un effet similaire chez l'homme après la survenue de 2 cas de déficit en vitamine C par augmentation du métabolisme chez 2 enfants dont les mères avaient été supplémentées pendant la grossesse avec des doses de plus de 400 mg/j de vitamine C.

Compte tenu de ces données et de l'absence d'études évaluant un potentiel effet préventif de la vitamine C dans la survenue d'infections sévères à Covid19, une supplémentation systématique des femmes enceintes n'est pas recommandée. Cette supplémentation doit toutefois être conseillée chez les femmes enceintes à risque de déficit (alimentation non équilibrée, fumeuse, adolescente, femmes ayant eu des grossesses rapprochées, grossesse multiple...), par précaution à des doses ne dépassant pas 300 mg/j. Par ailleurs, il faut rappeler l'intérêt d'une alimentation équilibrée pendant la grossesse pour éviter d'éventuelles carences en micronutriments. La vitamine C peut être à l'origine de calculs rénaux et ne doit pas être utilisée en cas d'antécédent de lithiase rénale ou d'insuffisance rénale.

Pharmacologie Sociale

L'élixir du Marseillais et le Roi

Docteurs François Montastruc et Haleh Bagheri - Toulouse

Août 1715, le roi Louis XIV se meurt. Le premier médecin du roi Guy Crescent Fagon et le premier chirurgien Georges Maréchal n'ont pas de solution pour soigner la gangrène, qui a entièrement gagné la jambe gauche du roi. Les deux médecins essayent différents traitements (eau de Bourbonne, eau de sauge, frictions de la jambe, herbes aromatiques ou lait d'ânesse ...) sans aucun effet. L'avis des Professeurs de la Faculté de Médecine de Paris n'est pas concluant et la gangrène s'aggrave. Le 25 Août, le roi reçoit les derniers sacrements et commence à faire ses adieux à la cour.

Au matin du 29 Août alors que la mort du roi semble proche, un homme se présente à Versailles, un certain Brun. Il arrive de Marseille ! Ce guérisseur marseillais prétend être capable de guérir le roi, car il possède un élixir efficace contre la gangrène interne. Il n'est pas le premier des guérisseurs à se présenter à Versailles, mais avec sa personnalité il sait attirer l'attention. Les témoins de l'époque le décrivent comme « une espèce de manant fort grossier ». Il arrive donc à convaincre le duc d'Orléans, neveu du roi, de l'efficacité de son élixir. Le duc d'Orléans amène donc le Marseillais à la Cour et le présente aux médecins du roi. Le premier médecin, Fagon ne veut pas d'intervention du

marseillais et le qualifie de charlatan. Les médecins parisiens s'opposent au marseillais car celui-ci ne veut rien dire de son élixir. Le remède miracle pourrait être composé de semence de taureau et... de quinquina (très populaire à cette époque). Finalement avec l'accord des ducs du Maine et de Toulouse, le duc d'Orléans conduit le guérisseur de Marseille au chevet du roi mourant.

Vers 11h du matin, on administre donc 10 gouttes de l'élixir mélangé à du vin d'Alicante. Le roi l'avale sans rechigner malgré l'amertume. Au bout d'une heure, le roi va mieux ; et au grand étonnement des médecins, le souverain a même envie de manger. Le roi prend alors les gouttes de l'élixir toutes les 8 heures. On croit le roi sauvé. Un courtisan témoigne « Son remède fit un tel effet que tout le monde reprit espoir dans la cour ». Les dames saluent déjà le marseillais comme une sorte « d'ange envoyé du ciel pour guérir le roi » et veulent « qu'on jetât tous les médecins de la cour et de la ville dans la rivière ». Mais d'autres, plus méfiants, répondent « qu'il ne fallait regarder l'effet de l'élixir que comme un peu d'huile qu'on remet dans une lampe qui s'éteint ». En effet, le soir lors du changement de pansement, la jambe apparaît plus gangrénée que jamais. L'os est visible

et une odeur très forte se dégage. Le pseudo-médecin Brun essaye de s'expliquer « le mal se trouve plus fort que le remède qui a été donné trop tard » ! Le marseillais disparaît finalement pour échapper à la vindicte des médecins de la Cour...

Le roi Louis XIV meurt 2 jours à la suite des complications de sa gangrène, le 1^{er} septembre 1715.

Cette anecdote autour de la mort de Louis XIV, nous rappelle que l'homme exprime un besoin désespéré de médicaments, en particulier en situation de « crise ».

L'homme adore le médicament malgré les effets défavorables qu'il détermine. Ce désir de médicament expose l'individu et la société. Certains individus « hors-norme » savent utiliser ce désir, on parle alors de charlatan, c'est-à-dire par définition celui qui exploite la crédulité publique, à un grand luxe de discours, de facéties en vantant ses produits, ses drogues, sa science et ses qualités.

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

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

A retrouver aussi sur www.bip31.fr

- **Fluoroquinolones par voie systémique et inhalée :** régurgitation/insuffisance des valves cardiaques. Les fluoroquinolones sont des antibiotiques indiqués dans les infections bactériennes au cours desquelles le pronostic vital peut être engagé. Une étude épidémiologique récente a rapporté une augmentation du risque de régurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients sous fluoroquinolones systémique par rapport aux patients prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine). Plusieurs cas médicalement confirmés de régurgitation/insuffisance d'une valve cardiaque ont été rapportés avec un lien de causalité probable ou possible. Ainsi, chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques. Envisager d'abord d'autres options médicamenteuses.
- **Diméthylfumarate Tecfidera® :** cet immunomodulateur indiqué dans la SEP peut déterminer des leucoencéphalopathie multifocale progressive
- **Fingolimod Gilenya® :** recommandations afin de réduire le risque d'atteinte hépatique dans la SEP.
- **Pirfénidone Esbriet® :** nouvelles recommandations concernant les risques d'atteintes hépatiques.
- **5-fluorouracile (voie parentérale), capécitabine, tegafur et flucytosine :** recommandations européennes concernant la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).
- **Acétate de cyprotérone Androcur® :** restrictions d'utilisation liées au risque de méningiome.

Pour toute question sur les médicaments, leurs bénéfices, leurs risques et leurs prescription, interrogez votre CRPV : coordonnées en page 2 de ce BIP OCCITANIE

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

ASMR II (Amélioration "importante") :

- **Tafamidis Vyndaqel®**, 61mg, capsule molle indiqué dans :
 - « Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2985026/fr/vyndaqel

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

- **Bedaquiline Sirturo®**, 100mg, comprimé, indiqué dans l'extension d'indication :
 - « Dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBMDR) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 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_2984425/fr/sirturo

- **Brentuximab vedotin Adcetris®**, 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion indiqué dans l'extension d'indication :
 - « Traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP). »

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

- **Darolutamide Nubeqa®**, 300 mg, comprimé pelliculé indiqué dans :
 - « Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3212588/fr/nubeqa

- **Nusinersen Spinraza®**, dans une sous-partie de son indication d'AMM :
 - « Traitement des nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983397/fr/spinraza

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

- **Atezolizumab Tecentriq®**, 1200 mg, solution à diluer pour perfusion, indiqué dans un périmètre restreint de l'indication AMM obtenue en mars 2019 :
 - « en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées »

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

- **Ceftaroline Zinforo®**, 600 mg, poudre pour perfusion à diluer pour perfusion :
 - « Traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez les enfants de la naissance à moins de 2 mois »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983642/fr/zinforo

- **Dupilumab Dupixent®**, 300 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli dans un périmètre restreint de l'extension d'indication :
 - « Traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent

- **Extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau (ITULAZAX 12 SQ-Bet)**, lyophilisat oral indiqué dans :
 - « Traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3213245/fr/itulazax

- **Ribociclib Kisqali®**, 200 mg, comprimé pelliculé dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM,
 - « Chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983389/fr/kisqali

- **Siltuximab Sylvant®**, 100 mg et 400mg en poudre pour solution à diluer pour perfusion indiqué dans :
 - « Traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman (MC) multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984554/fr/sylvant

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

- **5-fluorouracile Tolak®**, 40 mg/g, crème indiqué dans :
 - « Traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3215360/fr/tolak

- **Daratumumab Darzalex®**, 1800 mg, solution injectable indiqué dans :
 - « Indisusé 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

- **Ixékizumab Taltz®**, 80 mg, solution injectable indiqué dans les extensions d'indication :

- « Spondyloarthrite axiale (SpAax)

- * Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique) (SA)

- ◆ Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

- * Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)

- ◆ Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ».

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983313/fr/taltz

- **Lénalidomide Revlimid®**, 2,5 mg-5 mg-7,5 mg-10mg-15mg-20mg-25mg, gélule, dans une extension d'indication dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM :

- « En association avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes nonréfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt) »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983681/fr/revlimid

- **Sécukinumab Cosentyx®**, 150 mg, poudre pour solution injectable indiqué dans l'extension d'indication :

- « Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984104/fr/cosentyx

- **Somatropine Norditropine®**, NORDITROPINE FLEXPRO® 5 - 10 - 15 mg / 1,5 ml, solution injectable, NORDITROPINE SIMPLEXX 5 - 10 - 15 mg / 1,5 ml, solution injectable et NORDITROPINE NORDIFLEX® 5 - 10 - 15 mg / 1,5 ml, solution injectable, indiqués dans l'extension d'indication :

- « Retard de croissance lié au syndrome de Noonan »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984245/fr/norditropine

- **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

- **Ustekinumab Stelara®**, 130 mg, solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :
 - « Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant

une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à un médicament biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983689/fr/stelara

- **Vemurafenib Zelboraf®**, 240 mg, comprimé pelliculé en monothérapie, indiqué dans :
 - « Traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983661/fr/zelboraf



*Joyeuses Fêtes de fin d'Année
à toutes et à tous !*