

BIP

Occitanie



Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2020;27(2): 14 - 36

SOMMAIRE

Jun 2020

⇒ **Editorial**

- * **La Prescription Médicamenteuse Sobre**

⇒ **La citation du mois de Jean Cocteau**

⇒ **Pharmacologie, Médicaments et Covid-19**

⇒ **L'ordonnance de Bip Occitanie**

● **Pharmacologie Clinique**

- * Inhibiteurs de Protéines Kinases indications hors cancer
- * Colchicine : de nouvelles données en cardiologie
- * Diurétiques et IEC dans l'HTA: toujours et encore
- * Anticoagulant oral et Remplacement valvulaire aortique percutané
- * Déprescription, la méthode des 3S et S pour arrêter les médicaments
- * Médicaments issus de champignons

● **Pharmacovigilance et Phamacoépidémiologie**

- * Saignements sous statines : un effet indésirable à connaître
- * Que faire face à une réaction aux points d'injections d'un traitement par héparine?
- * Ulcérations buccales et médicaments immunosupresseurs : multiples étiologies et un potentiel effet dose-dépendant pour certains?
- * Un effet indésirable à ne pas méconnaître sous ticagrelor : des dyspnées mais aussi des apnées du sommeil!
- * Dose critique et topographie en Pharmacovigilance
- * Extravasation des médicaments non cytotoxiques : à surveiller!
- * Syndrome de libération de cytokines d'origine médicamenteuse, en bref
- * Un nouvel effet indésirable (EI) à connaître : états dépressif et idées suicidaires sous AC monoclonaux
- * Allergie aux produits de contrastes iodés et à la pénicilline : une étiquette qui colle à la peau
- * Changer le paradigme de la Pharmacovigilance : à propos des inhibiteurs des checkpoints immunitaires
- * Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP) et démence
- * Acétate de cyprotérone et méningiome : à propos de cas chez des sœurs jumelles homozygotes
- * Maladie de Takayasu sous etanercept : réaction paradoxale?
- * Midostaurine et photosensibilité

● **Addictovigilance**

- * Tramadol : 3 mois de durée maximale de prescription
- * L'ecstasy peut-elle être à l'origine d'une insuffisance cardiaque ?
- * Mésusage du fentanyl en France
- * Usage détourné, abus et trafic du clonazépam : où en est-on depuis 2011 ?
- * Stratégies de sevrage des antalgiques opioïdes faibles : des stratégies différentes entre spécialistes de la douleur et spécialistes des addictions

● **Médicaments & Reproduction**

- * Métopimazine et grossesse : des données non inquiétantes !

● **Dopage**

- * La rage des stéroïdes

⇒ **Brèves des Agences du médicament**

⇒ **ASMR des Nouveaux Médicaments**

⇒ **A vos agendas !**

**Déclaration
des Effets Indésirables
Médicamenteux**

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



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

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

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Fax : 05 61 25 51 16

E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Déclaration en ligne :

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

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

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

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

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

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

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

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

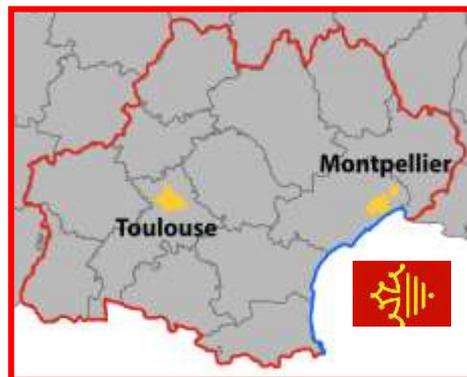
E-mail : dopage@chu-toulouse.fr

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

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

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

Toulouse



Montpellier



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

- **Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie 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

La Prescription Médicamenteuse Sobre

Doyen Honoraire Bernard Guiraud-Chaumeil - Toulouse

La bonne médecine est un acquis toujours en quête d'amélioration. Porteuse d'espoir, n'est-elle pas sur le point de devenir un commerce encadré?

Depuis 50 ans, elle évolue à grand pas et progresse sans cesse. En 1830, le stéthoscope de Laennec fut la technologie la plus populaire pour écouter les poumons respirer. Depuis 1975, le scanner permet, si nécessaire, de les voir de l'intérieur. La vaccination de Jenner a mis 200 ans pour faire disparaître la variole de la planète. Les antibiotiques depuis 1943 permettent de guérir en quelques jours la plupart des maladies infectieuses bactériennes. Les progrès éblouissent.

Est-il nécessaire de rappeler la phrase d'Albert Einstein? : « Le jour où la technologie dépassera nos relations humaines le monde aura une génération d'idiots » !

En février 1993, pour la première fois, dans un article, j'ai associé l'adjectif sobre au mot de médecine. La médecine sobre est la médecine du progrès. Plus efficace demain que hier, sans aucune restriction, elle choisit le chemin le plus court, le plus nécessaire, mais aussi le plus responsable des deniers collectifs. La sobriété est une qualité reconnue pour son élégance. Elle est le fruit de l'intelligence et de la raison humaines. Elle n'a rien d'artificielle....

Elle pourrait être à l'origine de la confiance moderne liant le médecin, l'équipe médicale et la population.

Vingt-cinq ans plus tard, cependant, l'évolution n'est pas celle que l'on pouvait espérer. Ecouter intelligemment le patient, l'examiner cliniquement intelligemment, recourir à bon escient aux examens techniques, en rester maître, réfléchir au moment de prescrire auraient dû demeurer le cœur de la bonne médecine. La Médecine est devenue ruisselante d'images et de chiffres superflus. Est-elle toujours bonne? Elle n'est pas devenue sobre.

Les citoyens sont devenus de plus en plus soucieux de tirer profit des nouveautés, de plus en plus consommateurs, de plus en plus exigeants. Les médecins et les équipes de professionnels de santé sont dévalorisés, de plus en plus

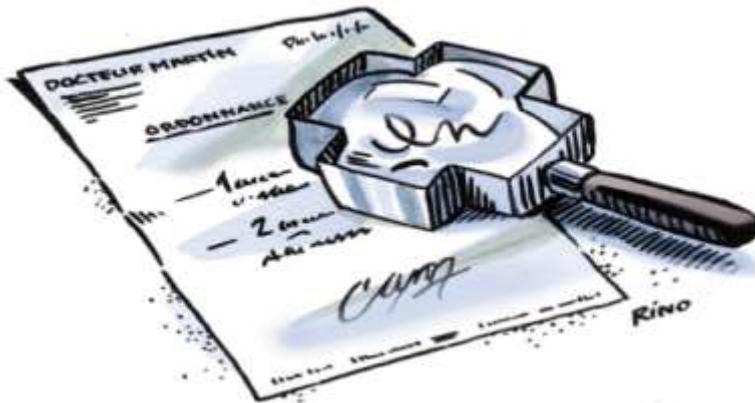
considérés comme des techniciens de santé servant des machines. Intelligemment, avec courage, ils doivent réagir, peut-être prendre la tête de la réforme. Echapper à la main mise d'une bureaucratie envahissante est un impératif. Eviter la tutelle des puissants fabricants des nouvelles technologies en est un autre. Pour dispenser diagnostics et prescriptions, ils ont par dessus tout à garder, par leur savoir responsable et leur intelligente humanité, la confiance de ceux qui ont besoin d'eux.

Le diagnostic est le premier temps de décision médicale. Annoncé, expliqué, compris par le malade, il ouvre le temps de l'espoir et de l'efficacité thérapeutique. Dans bien des domaines, la guérison des cas graves est devenue possible. Nombre de maladies chroniques sont devenues supportables. Pour autant, la mort reste toujours au bout du chemin. Son recul est l'espoir.

L'heure est à la prescription médicale. Ce deuxième temps décisionnel est devenu le temps essentiel de l'efficacité médicale. Il a à s'exprimer aussi avec savoir, intelligence et sobriété. Là se trouve le progrès!

Fini le temps des potions sans effet ou dangereuses. Fini le temps des croyances colportées et sans preuve. Fini le temps de l'ordonnance rédigée à la va-vite entre deux portes. Fini le temps des ordonnances de complaisance. Un médicament ne peut être prescrit que lorsqu'il correspond bien aux besoins du patient et à son état du moment. En bien connaître le mécanisme d'action est une nécessité. L'heure est au savoir démontré. Elle est aussi aux évaluations rigoureuses des médicaments et aux recommandations régulièrement modernisées. La prescription médicale devient utile, efficace et au juste coût, adaptées aux besoins. Ainsi, elle démontre sa maîtrise des risques immédiats ou à long terme mettant le malade à l'abri d'effets indésirables dangereux.

La médecine est une science. Elle est aussi un art du cœur et de l'esprit. La sobriété de la prescription médicale est le fruit moderne de cette science et de cet art.



La citation du mois

« Le verbe aimer est difficile à conjuguer : son passé n'est pas simple, son présent n'est qu'indicatif, et son futur est toujours conditionnel. »

Jean COCTEAU



Pharmacologie, Médicaments et Covid-19

Le numéro précédent de BIP Occitanie a traité de la pharmacologie des médicaments du Covid-19. A retrouver sur le site www.bip31.fr Les données restent d'actualité.

Vous pouvez consulter et interroger à ce sujet le site de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) www.sfpt-fr.org qui donne en temps réel toutes les données validées les plus récentes pour optimiser sa pratique de prescription chez les patients Covid-19.

Vous pouvez aussi retrouver des articles de synthèse dans la revue « Therapies » www.em-consulte.com avec notamment des revues générales actualisées sur:

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine (propriétés pharmacologiques, efficacité, risques...)
- Le bilan des effets indésirables en général, cardiaques en particulier, de l'hydroxychloroquine à partir des données françaises du réseau des CRPV

- L'utilisation des médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les patients Covid-19
- Les relations diabète, médicaments du diabète et Covid-19
- L'hydroxychloroquine et son utilisation pendant la grossesse
- Le premier bilan de l'exposition aux médicaments des patients hospitalisés en réanimation pour Covid-19 au CHU de Toulouse
- ...



L'Ordonnance de BIP Occitanie

Les ordonnances de BIP Occitanie...en DCI comme il se doit!

Docteur Christine Damase Michel - Toulouse

A. Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie

Madame G, 32 ans, vient d'emménager dans votre quartier. Elle vient vous consulter pour renouveler ses médicaments, aliméazine 5 mg et paroxétine 20mg, qui lui ont été prescrits par le psychiatre qui la suivait lorsqu'elle habitait dans le département voisin. Elle souffrait alors d'anorexie et de troubles du sommeil. Elle vous avoue par ailleurs qu'elle a aussi toujours sous la main un « bâtonnet » de bromazépam pour surmonter les moments difficiles.

Mme G est (manifestement !) enceinte et vous l'interrogez sur le déroulement de cette grossesse (DDR 17 Avril) pour vérifier que tous les examens nécessaires ont bien été réalisés. Puisque c'est l'occasion d'en parler, elle vous dit être un peu inquiète sur les conséquences de la prise de médicaments sur son bébé et vous demande votre avis.

Vous appliquez le raisonnement pharmacologique classique d'évaluation des risques des médicaments pendant la grossesse (pharmacocinétique, pharmacodynamie, pharmacovigilance).

Qu'en pensez-vous ?

1- Analyse des données « intrinsèques » (celles qui caractérisent chaque médicament)

⇒ **Pharmacocinétique** : Il s'agit de vérifier si le médicament traverse le placenta, ayant ainsi « accès » au compartiment embryofœtal et de connaître sa demi-vie ; en effet, on peut considérer qu'il y a exposition au médicament pendant sa prise et pendant le temps nécessaire pour l'éliminer après son arrêt (généralement 7 demi-vies)



- *Passage transplacentaire* : les médicaments pris par cette patiente sont des psychotropes, traversant facilement la barrière hémato-méningée. Ils possèdent donc les caractéristiques leur permettant le passage transplacentaire.
- *Demi-vies* : Elles sont respectivement de 7 à 14h, 24 h, 20 h pour l'alimémazine : la paroxétine et le bromazépam (il faudra donc au moins une semaine au bébé pour les éliminer...).

⇒ **Pharmacodynamie** : L'alimémazine Theralene® est une phénothiazine possédant des propriétés neuroleptiques, antihistaminiques H1, atropiniques et adrénolytiques. La paroxétine Deroxat® est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS). Le bromazépam est une benzodiazépine et, à ce titre, possède une activité anxiolytique, hypnotique, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante.

⇒ **Pharmacovigilance** : L'alimémazine est médicament ancien et les études animales pratiquées à l'époque de sa commercialisation n'ont pas été réalisées selon les règles de sécurité actuellement en vigueur. Paradoxalement, malgré son ancienneté, il existe très peu de données d'évaluation des risques chez la femme enceinte. On peut simplement supposer que le produit a été utilisé sans qu'aucun élément inquiétant ne survienne...

La paroxétine et la classe des benzodiazépines, au contraire, ont été largement étudiées ce qui a permis de démasquer des risques malformatifs éventuels rares après exposition pendant le premier trimestre de grossesse: cardiovasculaires pour la paroxétine et de fentes labiopalatines pour les benzodiazépines. Cependant, ces résultats sont controversés. Par prudence, on prévoit néanmoins de sensibiliser l'échographiste à ces éléments.

2- Analyse des données « extrinsèques » (celles qui concernent cette patiente et les circonstances d'exposition)

Vous avez été informés de la grossesse de Mme G en Décembre, à la lecture de BIP. Elle était enceinte depuis début Mai. Elle a donc été exposée pendant toute la durée de sa grossesse.

La grossesse n'était pas prévue mais, finalement bienvenue, et Mme G veut le meilleur pour son bébé. L'échographie morphologique a été rassurante.

Le risque majeur pour le bébé de Mme G concerne surtout les risques liés à la pharmacodynamie des médicaments qu'elle consomme :

Plusieurs sont sédatifs : « ce qui est censé faire dormir les mamans risque de faire dormir leur bébé ! ».

Certains sont atropiniques (effets sur le péristaltisme intestinal : risque d'iléus paralytique), myorelaxant (risque d'hypotonie du nouveau-né).

Les IRS sont associés à des troubles de l'adaptation néonatale dans près d'1/3 des cas et à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire (5/1000).

La prise de benzodiazépine expose au risque de syndrome d'imprégnation d'autant plus sévère que la demi-vie de la benzodiazépine est longue.

Pour cette raison, vous avez préféré, en Décembre, prescrire à Mme G une benzodiazépine de demi-vie moins longue (comme l'oxazépam dont la demi-vie est de 8h). Enfin, vous l'avez mise en garde contre des prises répétées qui pourraient entraîner un syndrome de sevrage du nouveau-né. L'équipe de la maternité a été informée du traitement de la patiente.

Les fêtes de fin d'année se sont bien déroulées pour Mme G et elle n'a pas éprouvé le besoin de reprendre des benzodiazépines. Elle a accouché par voie basse début Janvier d'une petite fille de 2850 g. Elle est restée un peu plus longtemps qu'il n'est d'usage à la maternité car la petite Léa a été un peu agitée et ne tétait pas bien. Mme G n'a pas souhaité allaiter.

3-Réflexe de déclaration au CRPV : il s'agit d'une obligation égale. Il faut déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie) les EIM (Effets Indésirables Médicamenteux) suspectés. Pour la région de Toulouse, j'utilise :

- soit la *déclaration en ligne* sur www.BIP31.fr
- soit l'application *smartphone VigiBip* ([à télécharger](#))
- soit le *portail de signalement des événements sanitaires indésirables* : www.signalement-sante.gouv.fr
- soit *l'envoi postal* au CRPV du CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Cette nécessité de déclaration existe même si cet EIM est « attendu », c'est-à-dire déjà indiqué dans le RCP.

B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

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

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

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

Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques classiques devant cette ordonnance.

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

Réponse dans le prochain Bip Occitanie

Pharmacologie Clinique

Inhibiteurs de Protéines Kinases indications hors cancer :

Docteur Fabien Despas - Toulouse

Dans de précédents numéros du BIP, nous avons déjà évoqué le foisonnement des nouvelles AMM des inhibiteurs de protéines kinases (BIP Juin 2019). Le génome humain est composé de 518 gènes codant pour ces protéines largement répandues dans le monde du vivant (240 gènes pour la mouche des fruits, 454 pour le ver nématode, 1792 pour le grain de riz...). Ces médicaments ont des profils d'affinités complexes se liant à plusieurs protéines kinases. Par exemple, le dasatinib présente une affinité significative pour 52 protéines, 42 pour le sunitinib dont 15 protéines sont communes à ces deux médicaments alors qu'ils présentent des indications totalement différentes. Ces derniers temps, nous avons vu apparaître des indications hors champs des pathologies tumorales avec notamment le baricitinib dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde. Certes, cette dernière indication reste dans le champ du control de la prolifération cellulaire... Cependant, les applications vont peut-être aller bien au-delà. En effet : un essai de Phase II a

évalué l'intérêt du nilotinib dans la maladie de Parkinson (late-breaking congrès de l'international Parkinson and Movement Disorders Society, Nice, Sept 2019). Cet essai académique a inclus 75 patients à un stade intermédiaire de la maladie et randomisés en double insu, placebo vs nilotinib 150 mg/j et 300 mg/j pendant 12 mois. Ce médicament franchit la barrière hématoencéphalique, semble intervenir sur le métabolisme de la dopamine, est associé à une réduction des concentrations d'alpha-synucléine, ainsi que des effets anti-inflammatoires. Ce médicament limiterait le déclin des fonctions motrices et non motrices sur l'année d'évaluation. Les résultats d'une autre étude en double insu versus placebo devrait être dévoilée dans le courant de ce mois de décembre 2019.

Affaires à suivre...

Colchicine : de nouvelles données en cardiologie

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

BIP Occitanie a plusieurs fois évoqué la pharmacologie de la colchicine, ce médicament inhibiteur de la métaphase, aux propriétés antimitotiques et anti-inflammatoires, utilisés dans la crise de goutte et désormais dans les péricardites. Sur la base d'un rôle de l'inflammation dans les processus de l'athérosclérose et de ses complications, des auteurs de l'institut du cœur de Montréal ont étudié des faibles doses de colchicine (0.5 mg/j) dans l'infarctus du myocarde.

Plus de 4700 patients ayant présenté dans les 30 jours précédant un infarctus du myocarde ont été inclus dans cet essai clinique avec tirage au sort et double insu comparant cette faible dose de colchicine (ce qui *a priori* réduit le risque d'effets indésirables « graves » de la colchicine : diarrhées, agranulocytose...) et le placebo. Le critère principal était composite (!) incluant les morts d'origine cardio-vasculaire, les arrêts cardiaques ressuscités, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les hospitalisations urgentes pour douleurs angineuses nécessitant une revascularisation coronaire.

Le critère primaire d'efficacité est survenu chez 5,5 % des patients sous colchicine vs 7,1% sous placebo : HR+0.77

(0.61-0.96). Les HR été non significatif pour les morts de causes cardio-vasculaires, les arrêts cardiaques ressuscités ou les infarctus du myocarde analysés séparément. Par contre, on trouvait une significativité pour les accidents vasculaires cérébraux et les hospitalisations pour douleurs angineuses nécessitant une revascularisation coronaire.

Les événements indésirables étaient représentés par de la diarrhée chez 9,7 % des patients sous colchicine vs 8,9% sous placebo (différence non significative). Par contre, il y avait significativement plus de pneumonie grave sous colchicine (0,9 % vs 0,4 % ; P=0,03).

Les auteurs concluent à un risque moindre d'événements cardio-vasculaires ischémiques sous faible dose de colchicine que sous placebo chez les patients ayant présenté récemment un infarctus du myocarde (NEJM 2019,



Colchicine

381,2497).

Un bel exemple de l'intérêt de l'utilisation judicieuse de propriétés pharmacodynamiques intéressantes pour des vieux médicaments ! Essai à confirmer cependant par une deuxième étude.

Diurétiques et IEC dans l'HTA : toujours et encore

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Même si on sait que les médicaments antihypertenseurs préviennent les événements cardio-vasculaires, l'efficacité comparative des différentes classes en vie réelle reste mal connue. C'est sur ce sujet qu'a travaillé une équipe américaine en réalisant une revue systématique et une méta analyse en réseau à partir de la littérature publiée entre 1990 et 2017. Les auteurs ont inclus toutes les études avec au moins 6 mois de suivi incluant les grandes familles d'antihypertenseurs (à l'exception des antihypertenseurs centraux et des alpha bloquants adrénergiques).

Les auteurs ont retenu 46 essais cliniques incluant près de 250 000 patients d'âge moyen 66 ans avec 53 % d'hommes. Par rapport au placebo, les IEC, les anticalciques dihydropyridines et les diurétiques thiazidiques ont réduit les événements cardio-vasculaires en général (25 %), les morts d'origine cardiovasculaire (20 %) accidents vasculaires cérébraux (35 %). Les IEC ont été les plus actifs pour réduire le risque d'infarctus du myocarde (28 %). Parmi les 5 critères

étudiés, les diurétiques sont les seuls à les réduire tous puisque, en plus des morts d'origine cardio-vasculaire, des risques d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral et d'événements cardio-vasculaires en général, ils diminuent aussi la revascularisation. Les autres médicaments se sont montrés moins efficaces avec en particulier l'absence d'effet des bêtabloquants sur les morts d'origine cardio-vasculaire ou la revascularisation et des ARA II « sartans » sur la survenue d'infarctus du myocarde ou la revascularisation (*JAMA 2020, Feb 21*).

Ces données apportent des résultats importants pour la pratique de la « juste prescription » des antihypertenseurs au-delà du simple critère intermédiaire (la valeur de la pression sanguine artérielle). Les grandes classes à retenir sont donc d'abord les diurétiques thiazidiques puis les IEC (« pril ») et les dihydropyridines (anticalciques dont la DCI se termine par « dipine »). Et en plus, l'hydrochlorothiazide est bon marché !

Anticoagulant oral et Remplacement valvulaire aortique percutané

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Le remplacement valvulaire aortique percutané (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) consiste à changer la valve aortique défectueuse par une bioprothèse valvulaire grâce à un cathéter introduit par voie artérielle. Des auteurs suisses ont recherché un effet protecteur de l'anticoagulant oral direct inhibiteur du facteur Xa (« xaban »), rivaroxaban Xarelto®.

Plus de 1 600 patients sans indication établie d'anticoagulation orale après TAVI ont reçu du rivaroxaban (10 mg/j) + aspirine (75 à 100 mg/j durant 3 mois) (groupe rivaroxaban) ou de l'aspirine (75 à 100 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j durant 3 mois) (groupe antiagrégants). Le critère principal était composite (!) regroupant mort et événements thromboemboliques.

L'essai a été arrêté prématurément (17 mois en moyenne) car le groupe rivaroxaban était associé à un plus grand nombre de décès ou d'événements thromboemboliques: 105 versus 78, HR=1.35 (1.01-1.81). Bien que non significative, on retrouvait aussi une tendance de même sens pour les saignements majeurs, mettant en jeu la vie du patient: 46 versus 31, HR=1.50 (0.95-2.37).

Les auteurs concluent à un risque supérieur de décès ou d'événements thromboemboliques ainsi que de saignements sous l'anti Xa rivaroxaban chez les patients sans indication établie d'anticoagulation orale après TAVI (*NEJM 2020, 382, 120*).



Déprescription, la méthode des 3 S et S pour arrêter les médicaments

Docteur François Montastruc - Toulouse

La déprescription se définit comme l'acte d'arrêter la prescription d'un traitement (pas seulement médicamenteux) inutile ou devenu tel, et *a fortiori* inutilement dangereux en terme de rapport bénéfices-risques. La déprescription a été également définie comme l'acte de « métabolisation (i.e. transformer et éliminer) de la prescription ». Les référentiels de déprescription s'intéressent en particulier aux personnes âgées pour lesquelles la prescription est la plus fréquente et la déprescription la plus difficile. Dans le contexte d'ordonnance avec plusieurs médicaments, la déprescription peut par exemple s'appuyer sur la méthode des 3 S et S (*Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2016;7:133-7*):

1. Sonder et Séparer :

⇒ Sonder l'ordonnance avec tous les médicaments pris par le patient, en analysant les interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques; et

⇒ Séparer les médicaments « essentiels » et « non essentiels » en tenant compte de l'état clinique du patient, de la balance bénéfices/dommages, des préférences du patient (et du coût).

2. Sauvegarder et Supprimer :

⇒ Sauvegarder (conserver ou remplacer) les

médicaments qui sont considérés comme absolument « essentiels » ; et

⇒ Supprimer les médicaments dupliqués, aux propriétés pharmacodynamiques identiques, ainsi que les produits en vente libre, les vitamines, les produits nutritionnels, les médicaments nocifs.

3. Sensibiliser et Superviser :

⇒ Sensibiliser le patient sur les avantages de la déprescription des médicaments en mettant l'accent sur des approches non pharmacologiques améliorant la qualité de vie ; et enfin

⇒ Superviser (ou surveiller) l'adhérence à la déprescription.

La consultation « Pharmacovigilance et Pathologies médicamenteuses » est là pour vous aider dans votre démarche de déprescription (Secrétariat Dr. François Montastruc CHU Toulouse Purpan : 0561772190).

Médicaments issus de champignons

Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

En 1928, le biologiste écossais Alexander Fleming partait en vacances, laissant dans son laboratoire quelques boîtes de Pétri contenant des cultures de staphylocoques. À son retour, il constata que de nombreuses boîtes avaient été contaminées par un champignon microscopique, *Penicillium notatum* (son voisin de paille travaillait sur des moisissures qui entraînait des allergies chez les patients asthmatiques) et qu'autour des colonies de moisissure, le staphylocoque n'avait pas poussé. Cela lui permit d'isoler le premier antibiotique qu'il nomma « pénicilline » et qui révolutionna le traitement des infections bactériennes. C'est probablement l'histoire de médicament issu de champignons la plus célèbre mais il existe de nombreux autres exemples aux propriétés diverses et pas seulement antibiotiques.

La première statine découverte, la lovastatine, est fabriquée par une moisissure appelée *Aspergillus terreus* et se retrouve sous le nom de monacoline K dans la levure de riz rouge qui est utilisée en complément alimentaire comme anti-hypercholestérolémiant (et qui partage les effets indésirables musculaires ou hépatiques des statines).

L'immunosuppresseur ciclosporine, découverte en 1969, est produite par une moisissure du sol appelée *Tolypocladium inflatum*. D'autres médicaments issus de champignons inhibent le système immunitaire, le mycophénolate (extrait de *Penicillium stoloniferum*) ou le fingolimod (*Isaria sinclairii*).

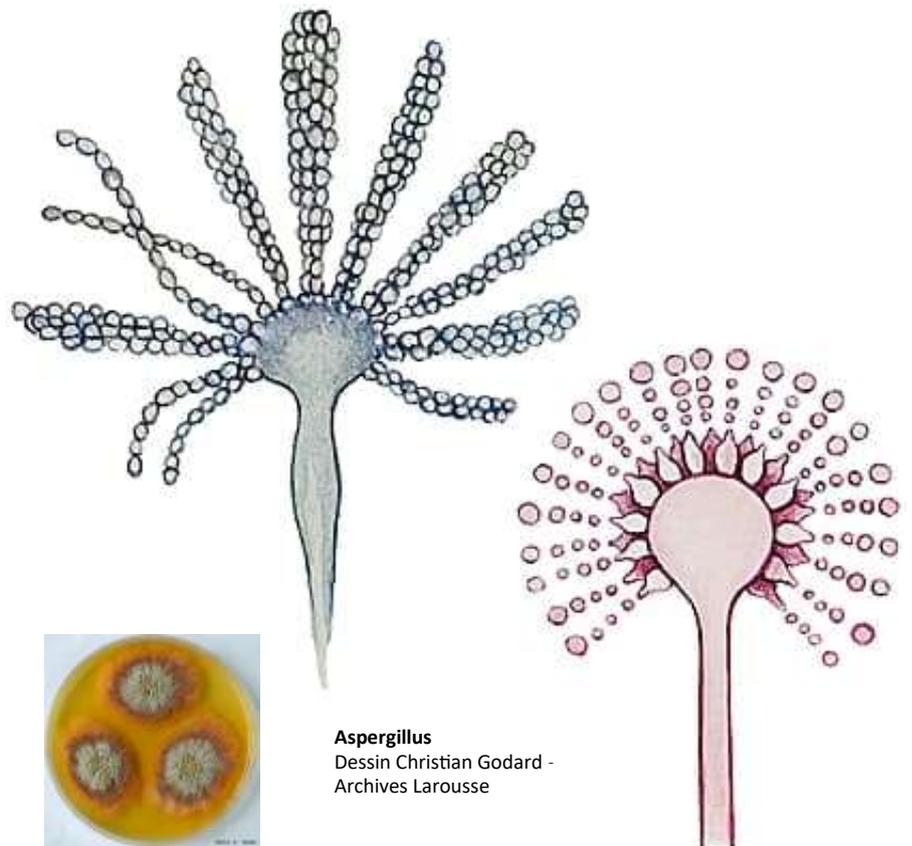
L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) est un champignon parasite du seigle qui contient des alcaloïdes autrefois responsables de l'ergotisme (et parmi lesquels on retrouve l'acide lysergique dont est dérivé le LSD) mais qui a aussi permis la production de nombreux médicaments : l'ergotamine ou la dihydroergotamine comme antimigraineux, le pergolide, la cabergoline, la bromocriptine comme agonistes dopaminergiques antiparkinsonniens (étant également agonistes du

récepteur sérotoninergique 5HT_{2B}, ces dérivés de l'ergot du seigle augmentent le risque de valvulopathies cardiaques).

La psilocybine, l'hallucinogène extrait des psilocybes (champignons dits « hallucinogènes »), est un agoniste mixte de plusieurs types de récepteurs sérotoninergiques actuellement étudié dans le traitement des troubles anxiodépressifs.

Les champignons sont également une source d'ergostérol qui peut être converti en vitamine D₂ (ergocalciférol) lors de l'exposition à la lumière ultraviolette.

Enfin, certains dérivés ou extraits de champignons sont même utilisés comme antifongiques tels que la griséofulvine (*Penicillium griseofulvum*) ou la caspofungine (*Glarea lozoyensis*).



Aspergillus
Dessin Christian Godard -
Archives Larousse

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Saignements sous statines : un effet indésirable à connaître

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Décidément, on ne répétera jamais assez qu'il faut des années pour bien connaître une classe pharmacologique. Les effets indésirables musculaires ou encore hépatiques tout comme l'effet diabétogène des statines est bien connu. Voici que le centre de pharmacovigilance et le service de médecine interne de Lille viennent d'étudier le risque hémorragique de cette classe d'hypolipémiants. Les auteurs ont analysé la base française de pharmacovigilance et réalisé une revue systématique de la littérature.

Dans la base française de pharmacovigilance, 67 observations de saignements ont été retenues. Elles surviennent chez des patients âgés de 18 à 91 ans avec une médiane à 60 ans. Le plus souvent, il s'est agi de l'atorvastatine ce qui est attendu puisqu'il s'agit de la statine la plus prescrite. Sur le plan clinique, il s'agissait dans 37 cas de purpura, dans 9 d'épistaxis, dans 7 d'hémorragie digestive basse ou haute, dans 3 d'hématuries, dans 3 d'ecchymoses, dans 2 cas d'hématomes. Les cas isolés correspondaient à 1 épanchement pleural hémorragique, 1 hémorragie musculaire, 1 métrorragie, 1 pancréatite hémorragique, 1 saignement pénien et 1 hémorragie conjonctivale. Dans plusieurs cas, le tableau était associé à



une thrombopénie. Les délais de survenue étaient relativement rapides avec une médiane de 28 jours.

Dans la littérature, les auteurs ont trouvé 379 références et finalement 18 articles retenus dont notamment une grande étude observationnelle américaine montrant une majoration du risque hémorragique sous statines en particulier dans la première année d'initiation de celle-ci. Les auteurs ont évoqués le sur risque hémorragique chez les utilisateurs de warfarine lors de l'utilisation d'une statine inhibitrice du CYP3A4. Un sur risque d'hématurie a également été décrit dans l'essai Jupiter. Il faut cependant noter des résultats contradictoires à propos du risque de métrorragies en cas de fibrome utérin ou de complications hémorragiques postopératoire sous statines.

Les auteurs concluent : « la survenue d'un événement hémorragique sous statines, en particulier lors de son introduction, avec ou sans anticoagulant associé, doit faire évoquer son imputabilité » (Rev Med Int 2019, 40, A56).

Que faire face à une réaction aux points d'injections d'un traitement par héparine ?

Julie Litovsky - Interne de Médecine en Allergologie - Montpellier

Les réactions d'hypersensibilité aux héparines peuvent survenir chez 7,5% des patients et se manifestent par des réactions aux points d'injections qui apparaissent généralement 7 à 10 jours après le début du traitement par héparine. Les premiers signes sont un prurit, puis un érythème, puis un eczéma localisé. En cas de poursuite du traitement, la réaction peut se généraliser dans 5 à 10% des cas. La réaction peut être plus rapide (24 à 48h) en cas de sensibilisation préalable. **Le traitement repose sur l'arrêt de l'héparine et l'application de dermocorticoïdes. Les corticoïdes par voie systémique n'ont pas leur place dans la prise en charge.**

Dans les diagnostics différentiels, il faut éliminer une TIH (thrombopénie induite par l'héparine). Les hématomes au point d'injection se distinguent par leur évolution selon la biligénie. Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont rares et se manifestent par une urticaire après les injections.

Un bilan allergologique après résolution de la réaction est essentiel afin de confirmer le diagnostic via des tests cutanés

et de définir les alternatives thérapeutiques. En cas de nécessité de poursuivre une anticoagulation avant d'avoir pu réaliser le bilan allergologique, il n'est pas recommandé de remplacer une HBPM par une autre HBPM du fait d'un fort risque de réaction croisée (supérieur à 70% entre HBPM). Le fondaparinux est l'alternative de première intention du fait d'un plus faible risque de réactivité croisée (10%) (Ann Dermatol Venereol, 2012, 139, 363).



Ulcérations buccales et médicaments immunosuppresseurs : multiples étiologies et un potentiel effet dose-dépendant pour certains ?

Docteur Dominique Hillaire-Buys – Montpellier

Les ulcérations buccales ont été rapportées comme effets indésirables de nombreux médicaments et sont bien connus (captopril, sels d'or, nicorandil, inhibiteurs des canaux potassiques, AINS, bêta bloquants, phénobarbital, ...). Il faut bien distinguer ces effets survenus lors de prises de médicaments par voie systémique des ulcérations buccales induites par contact direct sur la muqueuse buccale, liée à un mésusage du médicament comme avec l'aspirine, la desloratadine, les bisphosphonates (qui sont par ailleurs également pourvoyeurs d'ulcérations buccales sans mésusage mais de façon moins fréquente). Plus récemment, d'autres médicaments à l'origine d'ulcérations buccales ont été rapportés et ce sont principalement des médicaments à visée immunosuppressive et/ou immunomodulatrice tels que le sirolimus et les inhibiteurs de m-Tor, le tocilizumab et les inhibiteurs du récepteur de l'interleukine 6. Les ulcères buccaux induit par le mycophénolate mofétil (MMF) est un effet indésirable qui a été rapporté pour la première fois en 2001 par Garrigue (*Transplantation*, 2001,72,968) chez un patient ayant subi une transplantation rénale. Depuis lors, il y a eu une dizaine de publications rapportant des cas d'ulcérations buccales. Dans la majorité des cas, le MMF n'est pas le seul immunosuppresseur impliqué. Il est le plus souvent associé aux inhibiteurs de m-Tor. Le diagnostic différentiel des ulcérations buccales est difficile car elle comprend de nombreuses conditions de survenue non mutuellement exclusives [infections virales (CMV et HSV principalement) ou autres types d'infections bactériennes ou fongiques, anomalies hématologiques, déficits vitaminiques ou en oligoéléments, maladies auto-immunes, maladies bulleuses, néoplasies]. Les mécanismes sous-jacents pour les ulcérations buccales induites par le MMF ne sont pas complètement connus mais trois hypothèses principales ont été proposées. La première, et la moins probable, est que ces ulcérations sont causés par des infections opportunistes. Bien qu'il puisse exister des arguments en faveur de cette

hypothèse dans la plupart des cas, les cultures virales reviennent souvent négatives et une réduction de l'état d'immunosuppression et/ou l'adjonction d'un traitement antiviral n'entraîne pas d'amélioration des lésions, ce qui pose question. Une deuxième hypothèse, plus probable, est un potentiel effet cytotoxique direct associé aux effets antiprolifératifs du MMF sur la muqueuse buccale. Cette hypothèse est soutenue par le fait que dans tous les cas signalés, l'ulcération et la douleur s'améliore en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du MMF. Une troisième hypothèse médiane (qui a ma préférence) combine ces deux aspects effets directs et risque d'infections. Cet effet indésirable se produit presque exclusivement chez les sujets greffés, ce qui suggère la sommation d'effets liés à l'utilisation de plusieurs immunodépresseurs avec un effet additif ou synergique à la fois sur les effets directs et le risque infectieux. Dans un article récent (*Am J Health Syst Pharm*. 2020 Feb 14), un patient atteint d'ulcérations buccales après 7 mois de traitement par MMF associé au tacrolimus n'a pas montré d'amélioration à la baisse de posologie de tacrolimus, tous les tests sérologiques étaient négatifs et l'utilisation du valganciclovir et de clobétasol n'a pas été efficace. La chronologie de la résolution de ces ulcérations coïncide avec un traitement par faibles doses de prednisone et l'arrêt du MMF. Lors de la réintroduction de MMF à plus faible dose, le patient n'a rapporté qu'une légère sensation d'irritation de la langue. Ainsi ce type d'effet indésirable pourrait bien être, au moins en partie, dose-dépendant de la même façon que la toxicité digestive et les neutropénies associées au MMF. Cet article nous incite à évaluer le risque de ces ulcérations buccales comme pouvant être de mécanismes différents en fonction des médicaments impliqués et de rester vigilants à la cumulation des facteurs de risque pour chaque patient étant donnée les potentielles répercussions de ces ulcérations buccales sur la qualité de vie.

Un effet indésirable à ne pas méconnaître sous ticagrelor : des dyspnées mais aussi des apnées du sommeil !

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

BIP Occitanie a déjà évoqué la survenue et le mécanisme d'un effet indésirable vraiment surprenant avec l'antiagrégant ticagrelor Brilique®. La *Revue Prescrire* (2019, 39, 907) rapporte les travaux du CRPV de Grenoble effectués dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS. Les auteurs ont comparé la proportion de notification de dyspnées sous ticagrelor à ce même effet indésirable survenu avec les autres antiagrégants plaquettaires : aspirine, clopidogrel Plavix® et prasugrel Efient®. Dans cette base, plus de 2 600 observations de dyspnées ont été enregistrés sous ticagrelor. Cette proportion est 8 fois plus grande avec le ticagrelor qu'avec l'ensemble de tous les autres médicaments de la base. Aucun signal de dyspnée n'a été retrouvé avec les autres antiagrégants.

De façon plus surprenante, les auteurs ont également trouvé 28 cas d'apnées du sommeil avec le ticagrelor, soit une proportion 4 fois plus élevée qu'avec l'ensemble des

autres médicaments de la base. Ici encore, pas de signal d'apnées du sommeil avec les antiagrégants de référence.

Sur le plan pharmacodynamique, le mécanisme de ces troubles respiratoires reste mal connu mais on peut retenir simplement que la famille chimique du ticagrelor n'est pas celle du clopidogrel ou du prasugrel, même si comme ces derniers il s'agit d'un antagoniste des récepteurs plaquettaires P2Y12 de l'adénosine diphosphate.

Un effet indésirable à prendre en compte au moment de la prescription de cet antiagrégant qui ne présente pas d'avantage décisif en termes d'efficacité par rapport aux autres congénères de sa classe. Un effet indésirable à reconnaître également ce qui est parfois difficile chez l'insuffisant cardiaque évolué. Et sûrement aussi, une non indication chez les nombreux patients souffrant d'apnées du sommeil.



Le Professeur Pierre Biron a adressé à BIP Occitanie ce texte rappelant quelques données fort utiles pour évoquer et discuter une origine médicamenteuse à un effet indésirable. Nous publions ce texte excellent avec grand plaisir en remerciant vivement notre collègue canadien.

Critères d'imputabilité

Ils sont bien connus : challenge, déchallenge, rechallenge. Pour rappel, Christian Bénichou dans son *Guide pratique de pharmacovigilance* avait fort utilement proposé les délais compatibles de ces trois critères pour toute une gamme d'EIM (Effet Indésirable Médicamenteux), notamment hépatiques (Pradel 1992, Wiley 1994) ; il est regrettable que ce genre de livre n'ait pas eu de suite d'un côté ou l'autre de l'Atlantique. Mais la question se pose de choisir une "dose critique" car dans certaines situations ce n'est pas depuis la première dose que les délais sont calculés.

Délais

Une fois connu, on se demandera si sa longueur suggère une origine médicamenteuse ou une autre étiologie. Cet élément clé très important se décline en plusieurs variétés selon la dose critique choisie :

a) Depuis la *première* dose (ou dose unique): Un bref *délai d'apparition* est très évocateur, si l'EIM est compatible avec la dynamique et la cinétique du produit suspect. Ainsi, pour une pneumonie interstitielle, l'apparition de toux seulement une semaine après la première dose d'amiodarone est trop rapide. Une sclérose en plaque survenue 12 mois après une vaccination est plutôt tardive. Une réaction allergique 9 jours après une première dose est évocatrice. Les très longs délais (comptés en semaines, mois, voire années) compliquent l'imputation et exigent l'exclusion de toute comorbidité suspecte.

b) Depuis une *augmentation* posologique : telle l'apparition d'une myalgie après avoir augmenté la dose d'une statine, et pour tous les EIM dose-dépendants. On choisit le jour de cette augmentation pour la dose critique.

c) Depuis la *dernière* dose : Lorsque l'EIM en est un de *rebond* et de *sevrage*, comme en cessant soudainement un

antidépresseur. Noter que dans cette situation le déchallenge est la reprise du produit suspect et le rechallenge est son arrêt ! Ce que les fiches officielles de notification ne prévoient pas.

d) Depuis la *première* dose d'un *second* produit menant à une *interaction* nocive : Ainsi l'hémorragie manifestée sous warfarine auparavant bien ajustée, après l'ajout d'un antibiotique interactif : on choisit le jour de son ajout pour la dose critique, et le jour de son arrêt pour le déchallenge.

Topographie :

Il arrive rarement que la localisation puisse mener à une imputabilité approchant la certitude (*definite*), mais il convient de sauter sur l'occasion (et réfuter en passant le discours des industriels qui prétendent que seul un essai clinique contrôlé peut mener à la certitude d'un lien de causalité).

a) Site d'*application* : Quand l'EIM survient sous un patch cutané, dans un utérus avec stérilet, dans l'œil exposé à un collyre, ces localisations sont plus qu'évocatrices, elles incriminent.

b) Site de *transit* : Telle l'oesophagite par arrêt d'un produit (corrosif) sur la muqueuse oesophagienne. On connaît les précautions (tronc vertical, boire beaucoup) que doivent prendre les consommatrices de diphosphonates pour éviter ce méfait. Ou encore la phlébite d'une veine perfusée.

c) Sites de *concentration* ou d'*excrétion* : Le rein, la thyroïde, le foie, le cerveau peuvent être lésés par la concentration inopportune de certains métabolites ou excipients. Des métabolites peuvent cristalliser dans les voies d'excrétion urinaires ou biliaires.

CONCLUSION : une notification bien faite entraîne parfois plus de conviction que des essais ou des observations de faibles validités interne ou externe et de trop faible puissance (ainsi que leurs méta-analyses), pour déceler les EIM rares ou tardifs et les interactions pathologiques ou médicamenteuses.

Extravasation des médicaments non cytotoxiques : à surveiller !

Docteurs Cosette Le Souder et Dominique Hillaire-Buys – Montpellier

Les extravasations sont des événements indésirables liés à une injection ou à une fuite accidentelle inappropriée et non intentionnelle d'un médicament irritant ou vésicant sous forme liquide dans les espaces péri-vasculaires ou sous-cutanés plutôt que dans le compartiment vasculaire cible. Souvent sous-estimés, ils sont pourtant associés à une morbi-mortalité non négligeable. L'équipe pharmaceutique du CHU de Limoges a récemment publié une revue s'intéressant aux extravasations des médicaments non-cytotoxiques afin d'identifier les médicaments et les facteurs de risque (*Ann Pharmacother*, 2020 Feb 13). Les auteurs rappellent que de nombreux médicaments utilisés au quotidien peuvent être responsables d'événements indésirables graves lors d'extravasation : vancomycine, nutrition parentérale, furosémide, valproate de sodium 100mg/ml, adrénaline/noradrénaline, etc. Dans 25% des cas, les complications de l'extravasation peuvent être plus sérieuses que la pathologie initiale. Les différents mécanismes de toxicité peuvent être :

- une toxicité « **mécanique** » : liée à un grand volume de liquide dans l'espace sous-cutané, pouvant aboutir par compression à l'altération des structures environnantes « syndrome des loges » ;
- une toxicité « **physicochimique** » : produits acides (ex : métronidazole, vancomycine, nutrition parentérale...), basiques (ex : furosémide, acyclovir/ganciclovir, ...) ou encore des concentrations hyperosmolaires (ex : dextrose 200 ou 300 mg/ml, bicarbonate de sodium 42.84 mg/ml, valproate de sodium 100 mg/ml ...)

- des propriétés « **vasopressives** » des substances utilisées (ex : adrénaline/noradrénaline, dobutamine, phényléphrine, bleu de méthylène, ...), responsables d'une ischémie potentielle pouvant évoluer vers une nécrose des tissus.

Cette étude souligne l'importance d'un diagnostic précoce (en sensibilisant les équipes soignantes - formées à reconnaître les symptômes annonciateurs - à l'importance d'une surveillance rapprochée) et détaille différents facteurs de risque relatifs aux patients (âge, peau de couleur foncée, neuropathies, troubles vasculaires préexistants), aux professionnels de santé (défaut d'information sur les produits à risque, multiples voies d'injection,...) ou encore à la voie d'administration et le débit choisis. Dans tout établissement de santé ou en pratique libérale, des procédures dédiées pour limiter le risque et les conséquences en cas d'extravasation doivent être mises en place. Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) mettent à disposition une fiche actualisée récapitulant la marche à suivre lors d'extravasation, les mesures spécifiques non pharmacologiques et pharmacologiques pouvant être entreprises ainsi qu'une liste non exhaustive des principaux médicaments irritants/vésicants (https://pharmacie.hug-gene.ch/infomedic/utilismedic/extravasation_non_cyto.pdf).

En conclusion, les extravasations d'agents non cytotoxiques demeurent des situations synonymes de morbidité et mortalité pour les patients. Cette revue récente à garder sous la main peut alors fournir des éléments de réponse dans l'aide à la prise en charge par les équipes de soin.

Syndrome de libération de cytokines d'origine médicamenteuse, en bref

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

On parle souvent de syndrome de libération de cytokines. Bip Occitanie a souhaité faire un résumé très simple et assurément très schématisé de cet effet indésirable «grave» et parfois mortel (d'après *Rev Prescrire* 2019, 39, 430).

De quoi s'agit-il ? Il s'agit d'une importante réaction inflammatoire générale, brutale et intense, survenant lors de l'activation des cellules du système immunitaire libérant massivement des cytokines.

Quels signes cliniques ? Le tableau le plus fréquent correspond à de la fièvre, des frissons, des bouffées de chaleur, une tachycardie, une hypotension artérielle, une oppression thoracique avec dyspnée, des douleurs abdomino-lombaires avec nausées, vomissements, diarrhées, éruption cutanée, prurit. Lors de libération massive de cytokines, le tableau se caractérise par la défaillance d'un ou plusieurs organes (respiration, cœur, rein, système nerveux, tissu sanguin...) avec mise en jeu du pronostic vital.

Quels facteurs de survenue ? Le syndrome survient le plus souvent au cours de la première ou des premières perfusions du médicament (30 minutes à 2 heures après le début de la perfusion).

Quels médicaments ? La première description de ce

syndrome remonte aux années 1990 après la mise sur le marché du muronubab CD3, un anticorps monoclonal utilisé dans le rejet de greffe. En 2006, ce syndrome a été observé dans un essai clinique de phase 1 chez des volontaires sains avec leTGN1412, premier anticorps monoclonal anti CD 28. On sait aujourd'hui que la plupart des anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse (et utilisé dans les cancers, hémopathies malignes ou maladies auto-immunes) peuvent déterminer ce syndrome. Les lymphocytes CAR-T sont également pourvoyeurs de cet effet indésirable.

Quels mécanismes ? Cet effet indésirable « grave », parfois malheureusement mortel, s'explique par l'activation de certaines cellules immunocompétentes comme les lymphocytes (B, T ou natural killer) ou des cellules myéloïdes (macrophages, monocytes...) qui libèrent les médiateurs de l'inflammation que sont les cytokines.

Quelle conduite pratique ? Le traitement repose sur une surveillance étroite et une prise en charge symptomatique avec prémédication par antihistaminique H1, antalgique type paracétamol et éventuellement corticoïde.

Un nouvel effet indésirable (EI) à connaître : états dépressif et idées suicidaires sous AC monoclonaux

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Certains essais cliniques ont discuté la possibilité d'induction d'états dépressifs avec des AC monoclonaux (reconnaisables à leur suffixe *mab* dans la DCI pour « monoclonal anti body »). Un essai clinique a même été interrompu prématurément en 2015 pour cette raison. Les données restant cependant fragmentaires, l'équipe de pharmacoépidémiologie d'Utrecht a utilisé la banque de pharmacovigilance de l'OMS, *VigiBase*[®], pour étudier ce risque.

Parmi près de 3 millions d'EI enregistrés dans *VigiBase*[®] avec 44 AC monoclonaux, près de 10 000 rapportaient un état dépressif et 1 770 des idées et comportements suicidaires. Une association a été retrouvée entre ces EI et l'exposition aux *mab* immunosuppresseurs mais pas aux *mab* immunostimulants ou ceux sans action sur le système immunitaire. Par rapport au bevacizumab *Avastin*[®] (un antiangiogénique indiqué dans les cancers du colon, du rectum, du poumon, du sein...) pris comme référence, les 3 AC monoclonaux les plus à risque d'induction d'états dépressifs ont été le belimumab *Benlysta*[®] (un anti cytokine BAFF indiqué dans le Lupus Erythémateux Disséminé LED), le



natalizumab *Tysabri* (un anti-4-intégrine indiqué dans certaines formes de Sclérose En Plaques SEP ou dans la maladie de Crohn) et l'ustekinumab *Stelara*[®] (un anti IgG1kappa inhibant ainsi l'activité de certaines interleukines indiqué dans le psoriasis en plaques). Pour les suicides, on trouve le belimumab *Benlysta*[®], le daclizumab *Zinbryta*[®] (un anti CD25 indiqué dans certaines formes de SEP) et le natalizumab (*Drug Saf* 2019, 42, 887).

Pour les auteurs, le mécanisme de cet EI met en jeu l'altération des mécanismes inflammatoires puisque plusieurs études ont mis en évidence un lien entre troubles psychiatriques et processus inflammatoires. Le mécanisme intime mérite cependant d'être mieux précisé.

Un effet indésirable qui n'était pas forcément évident pour des AC médicaments, preuve, une fois encore, de l'intérêt de la notification spontanée pour la « juste prescription » pour nos malades !

A connaître, reconnaître et déclarer à son CRPV.

Allergie aux produits de contrastes iodés et à la pénicilline : une étiquette qui colle à la peau

Julie Litovsky - Interne de Médecine en Allergologie – Montpellier

Vous contactez régulièrement votre Centre Régional de Pharmacovigilance en cas de réaction immédiate ou retardée, généralement cutanée, survenant dans les suites d'une antibiothérapie ou de la réalisation d'un scanner injecté. Après la prise en charge aiguë, il est préconisé une éviction des médicaments suspects. Certaines suspicions d'allergie médicamenteuse nécessitent un avis allergologique systémique à distance de l'épisode aiguë. Il s'agit entre autres des suspicions d'allergie aux pénicillines et aux produits de contrastes iodés. Qu'apportera le bilan allergologique ?

Les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines)

Garder à tort une étiquette d'allergie à la pénicilline est une perte de chance pour votre patient. En cas de suspicion d'allergie aux pénicillines, la réalisation d'un bilan allergologique permet d'infirmer une allergie vraie dans 70 à 90% des cas. La réaction initiale est alors attribuée au contexte infectieux qui peut être responsable d'urticaire aiguë. Il est conseillé de rapporter à l'allergologue le médicament responsable de la réaction initiale lorsque celui-ci est connu. Cela lui permettra d'adapter son bilan allergologique et d'autoriser à nouveau la totalité de la classe des bêta-lactamines à votre patient en cas de bilan négatif. Le risque allergique pour votre patient redeviendra égal à celui de la population générale à chaque nouvelle prescription d'antibiotique. En cas d'allergie confirmée, l'allergologue cherchera des alternatives thérapeutiques. Le bilan

allergologique comprend des tests cutanés et une réintroduction médicamenteuse dans un établissement hospitalier. Les médicaments pouvant interférer avec ce bilan sont les antihistaminiques, les corticoïdes et certains médicaments ayant une activité antihistaminique.

Les produits de contrastes iodés

Seul un antécédent de réaction lors de la réalisation d'un examen avec injection de produit de contraste iodé (PCI) justifie l'étiquette de suspicion d'allergie aux PCI. Il n'existe **aucune réaction croisée** entre les produits bétadinés, les PCI et les produits de la mer. La majorité des réactions immédiates aux PCI sont de nature toxique non immunologique (non allergiques). Le mécanisme impliqué est une histamino-libération par dégranulation de cellules, tels que les mastocytes, activées par les PCI hyperosmolaires. Le bilan allergologique permet de différencier les allergies vraies, à risque vital, de ces réactions d'histamino-libération non spécifique, qui peuvent être gérées dans la majorité des cas par une prophylaxie par antihistaminique. Une prophylaxie systématique par antihistaminique n'est toutefois pas recommandée car elle pourrait masquer les premiers symptômes d'une allergie vraie.

D'autres suspicions d'allergies pour lesquelles un bilan allergologique est conseillé sont les réactions lors d'anesthésies générales ou locales et les réactions aux héparines.

Changer le paradigme de la Pharmacovigilance : à propos des inhibiteurs des checkpoints immunitaires

Docteur Dominique Hillaire-Buys – Montpellier

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI) (CTLA-4, PD-1/PD-L1) sont des anticorps monoclonaux (mab) ciblant l'inhibition de mécanismes de contrôle immunitaire qui jouent un rôle fondamental dans « *l'évasion immunitaire* » et la non-reconnaissance des cellules cancéreuses. Ces « *nouvelles* » immunothérapies sont en train de changer le regard du monde scientifique et autres instances sur l'évolution du cancer (mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du rein, ...). Ces traitements immunitaires sont connus pour induire des effets indésirables de type auto-immun (IrAE mimant des pathologies auto-immunes). La survenue de ces effets indésirables est « *attendue* » bien que tous les mécanismes impliqués ne soient pas totalement élucidés.

Une association potentielle entre la survenue d'effets indésirables liés à l'activation du système immunitaire et l'amélioration des résultats en termes de survie et/ou de progression des patients traités par ICI a été rapportée pour la plupart des anti-CTLA-4 et anti-PD-1, dans le contexte du traitement des mélanomes et du cancer du poumon. Cependant, il n'est pas certain que ces observations puissent être expliquées par le rôle des effets indésirables immuno-médiés en tant qu'indicateur de l'activité médicamenteuse. Dans la très stimulante étude publiée par Eggermont *et al.* (*JAMA Oncol.* 2020 Jan 2 : e195570), la survenue d'effets indésirables immuno-médiés est en faveur d'une plus grande survie sans progression chez des patients atteints de mélanomes traités par pembrolizumab (Keytruda®). Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres équipes ayant montré une association similaire entre la survenue d'effets indésirables auto-immuns et les résultats positifs d'une immunothérapie dans le mélanome et le cancer du poumon. Bien sûr, de nombreux biais existent dans ces études et des niveaux de preuve plus forts sont impatientement attendus. Il est possible de schématiser le fait que « *dépasser* » la cible

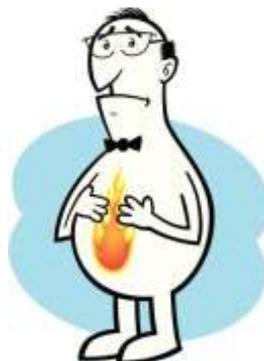
du blocage de l'évasion immunitaire amènent à des revisites drastiques des notions et des mécanismes du soi et du non-soi, notions chères aux précurseurs de l'immunologie « *moderne* » que sont en particulier Paul Ehrlich, Franck Macfarlane Burnet et Jean Dausset, ayant révolutionné le concept au 20^{ème} siècle. Dans ce cas de figure et peut-être même dans beaucoup d'autres situations où les effets indésirables des traitements du cancer demandent à être potentiellement revisités (relation aplasie/efficacité des traitements, ...) il est possible d'espérer que le paradigme « *classique* » de la pharmacovigilance avec en filigrane permanent une diminution des bénéfices par les risques soit en train d'évoluer ! Une autre vision de l'efficacité des médicaments et des effets indésirables est en cours avec les inhibiteurs des checkpoints, peut-être même un retournement de la vision des choses voire l'émergence d'une pharmacovigilance plus positive. J'ose cette affirmation d'un nouveau paradigme « *où l'effet indésirable témoigne d'une efficacité et donc d'une efficience accrue* » du fait de mon grand âge et de mon initiation très ancienne dans l'école de Médecine Montpelliéraine où de nouveaux médicaments (les sulfamides hypoglycémifiants innovants pour l'époque) sont nés à partir d'un effet indésirable grave (hypoglycémies mortelles) d'un « mauvais antibiotique anti-fièvre typhoïde ». Ainsi a émergé une « *nouvelle* » classe pharmacologique qui a permis de découvrir plus tard une cible inconnue auparavant « *les canaux potassiques ATP-dépendants* » et d'autres mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'intime relation glucose-sécrétion d'insuline. D'autres pistes sont certainement à explorer et ce changement de paradigme peut nous faire progresser dans le domaine assez récent qu'est l'immunologie et toutes ses interrelations... Notons ici la symbolique philosophique de cette sémantique du soi et du non-soi à lire à de très nombreux niveaux de lecture au 21^{ème} siècle.

Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP) et démence

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

Nombreuses sont les publications sur la relation entre exposition aux IPP et la survenue de démence. Les résultats suggérés s'avèrent controversés concluant toujours par la nécessité des études complémentaires !

Une méta-analyse récente a inclus 6 études de cohorte extraites des bases de données chinoises et anglaises incluant 166146 sujets. Les auteurs retrouvent une association significative entre l'exposition aux IPP et la démence (Hazard ratio=1,39 [1,17-1,65]). L'analyse en sous-groupe montre une association significative chez les sujets âgés de plus de 65 ans (HR=0,96 [0,83-1,09]) [1,17-1,65 (*Eur J Clin Pharmacol*, 2020).



Néanmoins, comme les publications précédentes, les auteurs soulignent l'hétérogénéité des études pouvant générer des biais dans l'interprétation des résultats pouvant expliquer donc les résultats très controversés des publications disponibles. En effet, une autre méta-analyse récente a inclus 10 études avec 642305 sujets (*PLOS One*, 2019), Les auteurs ne retrouvent pas d'association entre l'exposition aux IPP et la démence (Hazard ratio=1,04 [0,92-1,15] 95%) ou la maladie d'Alzheimer (HR=0,96 [0,83-1,09]).

Devant ces résultats controversés, la conduite à tenir serait une prescription raisonnée des IPP selon une indication justifiée !

Acétate de cyprotérone et méningome : à propos de cas chez des sœurs jumelles homozygotes.

Docteurs Sibylle de Germa et Margaux Lafaurie - Toulouse

Les lecteurs de BIP Occitanie connaissent le risque d'apparition de méningiomes lors de l'exposition à un progestatif, l'acétate de cyprotérone (Androcur® et génériques). Sur le plan pharmacologique, cela s'explique par la présence de récepteurs hormonaux et notamment à la progestérone sur les tumeurs. Les résultats d'une étude de pharmacoépidémiologie conduite en 2018 sur les bases de données de l'Assurance maladie avec plus de 250 000 patientes exposées ont mis en évidence que le risque augmente en fonction de la durée d'utilisation, de la posologie (risque multiplié par plus de 20 pour un traitement de 5 ans à 50 mg) et de l'âge de la patiente. A l'heure actuelle, le rôle des facteurs génétiques reste discuté. Nous rapportons ici le cas de jumelles homozygotes de 35 ans exposées à l'acétate de cyprotérone, au lévonorgestrel/éthinyloestradiol (contraception oestro-progestative).

Ces patientes ont été exposées à l'acétate de cyprotérone pendant 8 et 9 ans à 50 mg par jour pour la prise en charge d'un hirsutisme. Des méningiomes frontaux asymptomatiques ont été diagnostiqués à l'IRM et ont conduit à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Une surveillance par IRM a été instaurée chez les jumelles. Une diminution significative de la taille des lésions après 6 mois d'arrêt du médicament a été observée. Ces deux cas chez des jumelles homozygotes corroborent l'hypothèse d'une susceptibilité génétique à la survenue d'un méningiome après exposition à l'acétate de

cyprotérone. Des altérations génétiques ont été décrites dans les méningiomes sensibles aux progestatifs. Les principales étaient les aberrations du gène NF2 sur le chromosome 22 ainsi que des mutations dans le gène du facteur 7 associé au récepteur TNF (TRAF7). Une étude (*Cancer Res 2008;68:314*) retrouve une relation statistiquement significative entre l'augmentation ou la diminution de la régulation de l'expression de certains gènes et la présence de récepteurs à la progestérone des méningiomes. Dans le cas des jumelles rapporté ici, aucune exploration génétique n'a été réalisée car ces patientes n'ont pas été opérées.

BIP Occitanie tient à vous tenir au courant des dernières informations concernant l'acétate de cyprotérone. En février 2020, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé la réévaluation de la balance bénéfices/risques de l'acétate de cyprotérone, initiée en juillet 2019 à la demande de la France. Le PRAC recommande de restreindre les indications des spécialités contenant de fortes doses d'acétate de cyprotérone à une utilisation uniquement après échec des alternatives pour la prise en charge de l'hirsutisme sévère (l'indication dans le cancer de la prostate reste inchangé), et de contre-indiquer les faibles doses (en association à un estrogène) en cas d'existence ou d'antécédent ou de méningiome.

Maladie de Takayasu sous etanercept : réaction paradoxale ?

Docteur Claire de Cancaude, Maxime Foreau - Interne des Hôpitaux - Toulouse

Un cas de maladie de Takayasu sous etanercept a été déclaré dernièrement au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse.

Il s'agit d'une jeune patiente de 15 ans traitée pour une ostéomyélite chronique multifocale récidivante par etanercept depuis septembre 2019, suite à un échappement sous pamidronate, puis zolédronate associé à la prise AINS systématique.

En novembre 2019, une IRM met en évidence une efficacité de l'etanercept sur les lésions de la patiente, mais peu après survenue d'un syndrome fébrile avec douleurs à la mandibule. Arrêt de l'etanercept pour 15 jours, puis reprise en association au kétoprofène.

Début janvier 2020, face à la persistance des douleurs, une nouvelle IRM est effectuée ne mettant pas en évidence de nouvelle lésion au niveau de la mandibule. Une écho-doppler retrouve une vascularite des gros vaisseaux avec une sténose significative qui permet le diagnostic de la maladie de Takayasu.

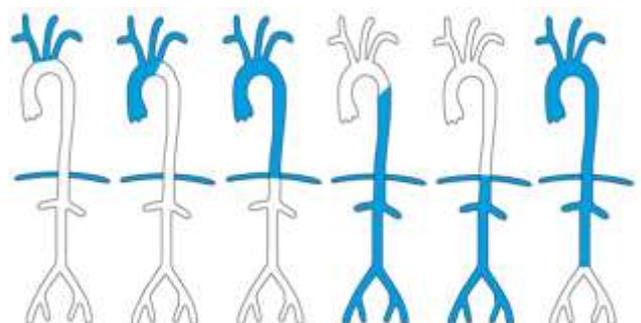
La maladie de Takayasu est une vascularite inflammatoire granulomateuse intéressant principalement l'aorte et la partie proximale de ses branches. Les causes de la maladie ne sont pas élucidées, mais un mécanisme auto-immunitaire est évoqué. La coexistence avec d'autres maladies auto-immunes dans de nombreux cas serait en faveur de cette hypothèse,

comme chez cette jeune patiente, atteinte d'une maladie auto-inflammatoire associée.

Différentes études mettent en évidence que les anti-TNF semblent être efficaces dans les cas de Takayasu réfractaire, après échec des corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs comme le méthotrexate. (*Arthritis Care Res, 2012; 64:1079*). En effet, des granulomes sont retrouvés dans l'artérite de Takayasu or le TNF alpha participerait à la formation de granulomes épithélioïdes par activation de nombreux macrophages, ce qui pourrait expliquer l'efficacité des anti-TNF alpha dans cette vascularite.

La survenue de cette maladie de Takayasu est un effet indésirable inattendu avec l'etanercept et même plutôt une réaction paradoxale. (*J Med Cases, 2010; 1:37*).

Différentes atteintes artérielles



Midostaurine et photosensibilité

Docteur Sarah Watson - Uppsala WHO Monitoring Center

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

La midostaurine, Rydapt, indiquée dans la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne et dans la leucémie à mastocytes (LM), possède une activité inhibitrice sur les récepteurs FLT3 et KIT kinase. Elle inhibe aussi d'autres récepteurs tyrosine kinase tels que PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes) ou VEGFR2 (récepteur2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), ainsi que les membres de la famille sérine/thréonine kinase PKC (protéine kinase C).

Une étude récente (*WHO Pharm Newsletter*, 2020, 2), réalisée à partir des données de la Base Française de Pharmacovigilance et de la base mondiale Vigibase, décrit plusieurs cas (n=10) de réactions de photosensibilité chez des patients traités par midostaurine. Tous ces effets indésirables étaient considérés comme "graves". Pour la majorité des patients, la poursuite

du médicament a nécessité une protection solaire. Dans un cas, la midostaurine a été contre-indiquée. Ces réactions de photosensibilité ont été aussi rapportées dans la littérature lors d'un essai clinique (*N Engl J Med*, 2016, 374, 2605) où environ 25% des patients avaient présenté cet effet indésirable. Par ailleurs, un effet classe pourrait exister. En effet, la phototoxicité induite par d'autres inhibiteurs de protéine kinase (imatinib, vemurafenib, vandétanib) est bien connue.

Malgré ces données, les réactions de photosensibilité ne sont pas mentionnées dans le RCP et aucune mise en garde sur les risques d'exposition au soleil n'est formulée. Ce manque d'information est préjudiciable pour le patient. Cet effet indésirable pourrait être évitable si une photoprotection externe stricte était mise en place chez tout patient traité par midostaurine.

Addictovigilance

Tramadol : 3 mois de durée maximale de prescription

Professeur Anne Roussin , Docteur Emilie Jouanjus et Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

BIP Occitanie a maintes fois évoqué les usages problématiques et les effets indésirables préoccupants du tramadol : ils résultent bien sûr des propriétés pharmacodynamiques de ce médicament qui est non seulement un agoniste des récepteurs opioïdes de type mu (comme la morphine) mais aussi un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradréline non antidépresseur. Il ne faut pas non plus oublier que le métabolisme hépatique du tramadol conduit en particulier au métabolite M1 (o-desméthyltramadol), un agoniste des récepteurs mu bien plus puissant que la molécule mère. Cette transformation s'effectue par le CYP2D6 dont l'activité est soumise à un polymorphisme génétique.

Plusieurs enquêtes du Réseau Français d'Addictovigilance ont montré un mésusage croissant ces dernières années. Les usages problématiques du tramadol sont rencontrés chez les usagers de drogues mais également dans la population générale traitée pour douleur (<http://www.addictovigilance.fr/Bulletin-no14-Avril-2020>). Les usages problématiques observés sont notamment une dépendance avec des signes de sevrage survenant même parfois lors de prise à dose recommandée et sur une courte période, entraînant une exposition persistante. Il s'agit également du premier antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques opioïdes, avant même la morphine. Au sein des ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine, le tramadol est le second antalgique opioïde le plus fréquemment retrouvé après la codéine (enquête OSIAP 2018, <http://www.addictovigilance.fr/Bulletin-no12-October-2019>).

L'Agence du Médicament (ANSM) rappelle donc que le tramadol :

- est indiqué uniquement dans les douleurs modérées à intenses ;
- ne doit pas être prescrit dans le traitement de la migraine ;
- doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible pour limiter le risque de dépendance ;
- sa posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du médicament pour éviter un syndrome de sevrage ;
- expose aussi à des risques de convulsions ;

doit être délivré dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription.



https://d1syos9fsbz8ei.cloudfront.net/Images/BlogImages/ordonnance_8669.jpg

L'ecstasy peut-elle être à l'origine d'une insuffisance cardiaque ?

Docteurs Emilie Jouanjus et Camille Ponté - Toulouse

L'ecstasy ou MDMA (méthylènedioxyméthamphétamine) est une substance de synthèse dite entactogène, à la fois psychostimulante et hallucinogène, et dont les effets caractéristiques comprennent : une augmentation de la vigilance et de l'activité psychomotrice, une empathie, une exacerbation des sens, une sensation de bien-être ou euphorie, une stimulation cardiorespiratoire et une diminution de l'appétit. Ces effets résultent de l'action de l'ecstasy sur la transmission des monoamines (dopamine, noradrénaline, sérotonine). Substrat des transporteurs de recapture des monoamines, elle inhibe à la fois la dégradation (médiée par la monoamine oxydase, MAO) et le stockage vésiculaire des monoamines, ce qui aboutit à l'augmentation de la concentration synaptique des monoamines par une augmentation de leur libération. Par ailleurs, l'ecstasy exerce un effet agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B} dont la stimulation induit une prolifération cellulaire notamment impliquée dans la survenue de valvulopathies (*BIP31.fr, 2012, 19, 34*). L'ecstasy est donc une substance sympathomimétique dont les effets cardiovasculaires aigus ou à long terme sont similaires à ceux des autres psychostimulants sympathomimétiques (cocaïne, amphétamine) : augmentation de la pression artérielle par vasoconstriction, tachycardie, troubles du rythme, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, hypertrophie ventriculaire. Concernant la potentielle implication de cette substance dans la survenue d'une insuffisance cardiaque, les données disponibles dans la littérature scientifique sont limitées.

Cependant, elles convergent vers un risque d'hypertrophie myocardique, lui-même constituant un facteur de risque pour diverses pathologies cardiaques dont l'insuffisance cardiaque congestive. Les auteurs d'une étude publiée en 2005 (*Resuscitation, 2005, 66, 197*) ont mis en évidence que le poids myocardique mesuré à l'autopsie de consommateurs d'ecstasy était supérieur à celui d'individus qui n'en consommaient pas.

Deux rapports de cas ont été publiés :

- l'un est décrit chez un jeune homme de 23 ans, anciennement dépendant à la cocaïne, sevré depuis 7 ans qui ne présentait aucun facteur de risque cardiovasculaire et chez qui l'ecstasy était le seul psychostimulant retrouvé (*Arq Bras Cardiol, 2016, 107, 590*).
- Le second correspond à une cardiomyopathie dilatée diagnostiquée chez un jeune homme de 20 ans qui consommait de l'ecstasy à hauteur de 2 comprimés par semaine pendant les deux années précédentes sans consommation d'autre toxique (*Cardiovasc Pathol, 2008, 17, 250*).

En pratique clinique, l'interrogatoire et le dialogue entre médecin et patient permettent l'évaluation des consommations de substances psychoactives (médicamenteuses ou non) et pourront aider à l'orientation diagnostique et à des messages de prévention adaptés.

Mésusage du fentanyl en France

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Le fentanyl, un opioïde de de synthèse, agoniste mu, 100 fois plus puissant que la morphine, a été introduit en Europe en 1963 en anesthésie et analgésie obstétricale avec une administration parentérale. Dans les années 90, une forme transcutanée a été commercialisée dans le traitement des douleurs sévères et chroniques rebelles aux autres antalgiques suivies, plus tard, de formes transmuqueuses.

Le réseau français des centres d'addictovigilance (CEIP-A) vient de publier ses données concernant le mésusage de ce médicament de 2010 à 2015. Au total, 147 notifications spontanées ont été recensées pour la forme transdermique et 109 pour les forme transmuqueuse. Les profils d'addictovigilance diffèrent en fonction de la forme galénique. Pour la forme transdermique, les patients recherchent tout d'abord des effets antalgiques (74 %) puis des effets psychiques positifs (26 %). Dans le premier cas, il s'agit surtout de femmes (61 %) aux antécédents d'abus et/ou psychiatriques 1 fois sur 2, traitées pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse alors que le second implique plus souvent des hommes (82%), plus jeunes (32 ans), aux antécédents additifs et/ou psychiatriques dans près de 90 % des cas : alors, le fentanyl est alors obtenu de façon illégale dans 2/3 des cas. Pour les formes transmuqueuses,

on retrouve un seul profil de risque avec des antécédents d'abus et/ou psychiatriques dans 1 cas sur 2 et essentiellement des indications hors AMM. Les auteurs ont trouvé que le mésusage de ces formes transmuqueuses comportait un risque élevé d'effets indésirables : ceux déjà connus des opioïdes (sevrage, dépression respiratoire, décès...), mais aussi des réactions graves aux sites d'administration (buccales ou nasales). Pour la forme transdermique, les auteurs ont trouvé 27 cas d'intoxication (25 graves) lors d'une consommation problématique. Ces mésusages ne sont pas sans risque puisque 19 cas de décès ont été mis en évidence, surtout avec la forme transdermique (n=17)

(*Therapies 2019;doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.002*).

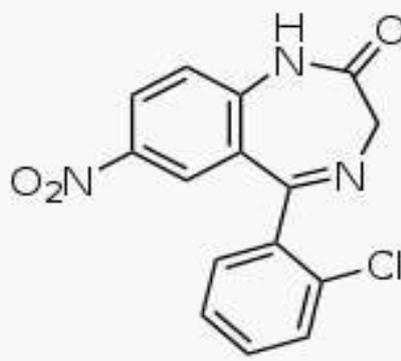
Les auteurs concluent en signalant « un mésusage important et préoccupant des formes transmuqueuses avec une large utilisation hors AMM et également une dépendance primaire au fentanyl, quelle que soit la dose galénique, chez des patients traités pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuses ».

A surveiller et à prendre en compte donc chez nos patients.

Usage détourné, abus et trafic du clonazépam : où en est-on depuis 2011 ?

Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

En 2011, BIP31 vous informait des modifications de réglementation du clonazépam Rivotril®, motivées notamment par les données issues des enquêtes d'Addictovigilance menées depuis 1998 (BIP31.fr, 2011, 18, 37). Le bilan d'Addictovigilance présenté en 2014 concluait à un impact positif des modifications de la réglementation notamment sur l'arrêt des consommations hors AMM. Alors que les ventes de clonazépam ont chuté depuis 2011, les données actualisées pour la période 2014-2018 montrent une augmentation du nombre de cas déclarés d'usages problématiques (238 cas déclarés entre 2014-2018, 124 entre 2011-2013), avec : obtention par deal, utilisation détournée à visée anxiolytique, de « défonce », de désinhibition ou euphorisante, complications sanitaires graves telles que des comas ou des troubles du comportement (agressivité, agitation, délire), dépendance dans un contexte d'utilisation thérapeutique le plus souvent hors AMM. Parmi les faits marquants de l'enquête 2014-2018 on note la part importante de sujets mineurs (58, soit 25% des sujets, contre 5 mineurs sur 2011-2013) et en situation de précarité, des consommations d'autres substances psychoactives associées dans 80% des cas dont cannabis, diazépam et plus



Rivotril (Clonazepam)

récemment la prégabaline (qui fait également l'objet de mésusages (BIP Occitanie, 2018, 25, 68)).

Enfin, la présence d'un trafic de clonazépam en France est confirmée par les saisies et affaires douanières, y compris des affaires dans lesquelles les individus disent avoir agi sous l'effet du clonazépam (vols, cambriolages, violences, accidents de la circulation routière...).

La persistance des prescriptions hors AMM interpelle, d'autant plus quand elles sont associées à un rapport bénéfices/risques défavorable avec des situations d'abus, de dépendance et des sevrages difficiles. Le clonazépam répond à des conditions de prescription et de délivrance particulières : prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie qui devront la renouveler chaque année, prescription sur ordonnance sécurisée et limitée à 12 semaines. Le potentiel d'abus du clonazépam est bien connu et documenté (Fundam Clin Pharmacol, 2011, 25, 633) et peut être mis en lien avec la puissance (effets à très faibles doses) de cette benzodiazépine. Après quelques années sans trop faire parler de lui, ce médicament psychoactif semble refaire surface en contexte d'abus, et incite à rester informés et vigilants.

Stratégies de sevrage des antalgiques opioïdes faibles : des stratégies différentes entre spécialistes de la douleur et spécialistes des addictions

Anne Roussin et Camille Ponté - Toulouse

Le sevrage d'antalgique opioïde peut nécessiter le recours à un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur et/ou des addictions. Une enquête française (Douleur analg, 2019, 32, 99), réalisée avec l'appui du Réseau français d'Addictovigilance, sur les modalités de sevrage de la codéine, du tramadol et de la poudre d'opium a mis en évidence des différences de pratique des médecins selon leur spécialité. D'après les résultats de cette étude menée auprès de 101 médecins exerçant en algologie ou en addictologie, il ressort que :

1/ la codéine serait la molécule la plus souvent concernée pour une indication de sevrage,

2/ les addictologues prendraient davantage en charge les sevrages de codéine que de tramadol et les algologues davantage les sevrages de tramadol que de codéine,

3/ la diminution progressive des doses est la stratégie majoritairement employée en médecine de la douleur pour les trois substances étudiées,

4/ en addictologie, si la diminution progressive des doses représente la pratique de sevrage la plus souvent rencontrée pour le tramadol, le recours aux médicaments de substitution opioïde (MSO, buprénorphine ou méthadone) représente un

tiers des pratiques de sevrage du tramadol et de la poudre d'opium, et même plus de la moitié pour la codéine,

5/ en médecine de la douleur, pour chacune des substances, la diminution progressive des posologies était significativement plus rapide qu'en addictologie (médianes : -25 % [10-50] par paliers de 10 jours [1-30] versus -15 % [1-30] par paliers de 10 jours [1-60]),

6/ la proportion de patients présentant des comorbidités psychiatriques était similaire chez les patients vus en médecine de la douleur et en addictologie. Et la proportion de patients présentant des comorbidités addictives également.

En France, bien que la prise en charge des patients présentant une addiction aux opioïdes illicites, notamment l'héroïne, soit maintenant bien validée avec le recours aux MSO, celle relative aux patients douloureux présentant un trouble lié à l'usage d'un antalgique opioïde doit être mieux précisée. Les résultats de cette étude pourraient aider à l'élaboration de recommandations sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles.

Médicaments & Reproduction



Métopimazine et grossesse : des données non inquiétantes !

Clémentine Vabre - Interne des Hôpitaux, **Docteur Isabelle Lacroix** - Toulouse

La métopimazine Vogalène®, Vogalib® est un médicament anti-émétique antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine, dérivé des phénothiazines, largement utilisé en France pour le traitement des nausées et vomissements chez la femme enceinte. Aucune donnée clinique à propos du risque tératogène n'est cependant disponible dans la littérature médicale.

Nous avons donc effectué une étude, à partir de la base d'EFEMERIS (*Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 839-46*) afin d'évaluer le risque tératogène lié à la prise de métopimazine durant la grossesse. Ce travail portait sur les femmes de Haute-Garonne ayant eu une issue de grossesse entre 2004 et 2017. Nous avons comparé les issues de grossesse des femmes exposées à la métopimazine durant la grossesse à des femmes non exposées. Sur les 135 174 femmes incluses dans

EFEMERIS, 8,4 % ont été exposées à la métopimazine lors de la grossesse, dont près de 70 % au premier trimestre. Les femmes exposées n'ont pas eu plus d'interruptions de grossesse (FCS, MIU...) que les femmes non exposées (3,7 % vs 6,1 %) ni d'augmentation du taux de prématurités (6,7 % vs 6,4 %). La survenue de malformations congénitales majeures ne différait pas entre les femmes exposées et non exposées à la métopimazine (2,5 % vs 2,4 %) avec un OR [95% IC] = 1,06 [0,92 – 1,23] après prise en compte de l'âge, diabète, prise de médicaments tératogènes ou d'acide folique et ALD.

Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif ni d'interruptions de grossesse ou de prématurité et permet donc de considérer la métopimazine comme un médicament possible des nausées et vomissements de la femme enceinte.

Dopage

La rage des stéroïdes

Marie-Lou Zogheib - Interne des Hôpitaux, **Docteur Ana Senard** - Toulouse

Un patient de 70 ans a été admis dans le service de psychiatrie pour épisode maniaque délirant isolé. Il avait présenté un autre épisode de même type dix mois auparavant. Le patient indique alors prendre de la DHEA tous les jours depuis au moins 10 ans. Il s'agit d'un ancien boxeur, toujours très sportif. Devant cette situation, le médecin psychiatre a contacté le centre de Pharmacovigilance (CRPV) pour évaluer l'éventuelle relation entre DHEA et épisode maniaque isolé.

La dehydroépiandrosterone (DHEA) fait partie des stéroïdes androgènes anabolisants (SAA). Les SAA figurent sur la liste des substances et méthodes interdites dans le sport depuis les années 1970, puisqu'ils soient utilisés à des fins dopantes. Les SAA permettent en effet d'augmenter la masse musculaire et la puissance. Ils ont également un effet sur le système nerveux central et stimulent la combativité.

La DHEA, et les SAA de façon plus générale, exposent à des effets indésirables, et ce d'autant plus qu'ils sont pris à forte dose, ce qui est le cas des sportifs qui se dopent : anomalies cardiovasculaire (hypertrophie cardiaque, hypertension artérielle, arythmie cardiaque, etc.), troubles psychiques tels qu'une agressivité incontrôlée. Ce dernier type d'effet est nommé « Rage des stéroïdes ». Ce phénomène est décrit depuis plus de 20 ans. En 1994, une étude menée sur 160 athlètes a montré que 23% des consommateurs de stéroïdes développaient des troubles majeurs de l'humeur, tels que manie, hypomanie ou dépression. D'autres études ont montré que la prise de SAA était associée à un comportement impulsif violent et même à un comportement antisocial avec criminalité.

L'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) évoque un comportement psychotique en cas de consommation de SAA continue.

L'Instance Régionale d'Éducation et de Promotion de la Santé (IREPS) a établi la liste des principaux produits dopants et de leurs effets indésirables. Elle parle notamment pour les stéroïdes de « rage des stéroïdes ou accès de violence extrême ».

De nos jours, il est facile de se procurer des SAA sur internet et les sportifs amateurs sont donc susceptibles d'en utiliser. De plus, ces substances peuvent contaminer de nombreux compléments alimentaires, en plus des ingrédients recensés sur les étiquettes.

De manière générale, il doit être rappelé aux sportifs que les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments, et ne sont donc pas soumis aux mêmes contrôles, notamment en ce qui concerne leur composition. Ils sont susceptibles d'être contaminés par des SAA, de type DHEA. Les consommateurs doivent être conscients des risques potentiels auxquels les substances anabolisantes exposent.



<http://www.steroide-anabolisant.com/la-rage-des-steroides/>

Brèves des Agences du Médicament

A retrouver sur www.ansm.sante.fr

- ⇒ **Mécasermine Increlex® et risque de néoplasies :** après l'AMM, des cas de tumeurs bénignes et malignes ont été signalés chez des enfants et des adolescents sous mécasermine, une somatomédine C ou IGF-1 qui est le principal médiateur hormonal de la croissance staturale. La mécasermine est indiquée dans les retards de croissance par déficit somatotrope. La contre-indication initiale (« néoplasie active ou suspectée ») a été élargie à toute affection ou antécédent augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne. Dorénavant, la mécasermine est donc contre indiquée chez les enfants et adolescents ayant une néoplasie active ou suspectée ou toute affection ou antécédent augmentant le risque de néoplasie bénigne ou maligne. Les données disponibles suggèrent que le risque de néoplasie peut être plus élevé chez les patients traités par la mécasermine alors qu'ils n'ont pas de déficit en IGF-1 ou chez ceux traités à des doses supérieures aux doses recommandées entraînant une augmentation des taux d'IGF-1 au-dessus des valeurs normales. La mécasermine doit uniquement être prescrite dans le traitement du déficit primaire sévère en IGF-1 et la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.
- ⇒ **Montélukast Singulier® et risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques.** L'établissement d'un lien entre la survenue de troubles neuropsychiatriques chez certains patients (rêves anormaux, troubles de l'attention, désorientation...) et la prise de ce médicament utilisé dans le traitement de l'asthme est parfois tardif.
- ⇒ **Tofacinib Xeljanz® et risque de thrombose :** nouvelles recommandations
- ⇒ **Mébutate d'ingénol Picato® : suspension d'AMM** en raison d'un risque potentiel de cancer de la peau.
- ⇒ **Alemtuzumab Lemtrada®:** restrictions d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque.
- ⇒ **Implant contraceptif Nexplanon® :** renforcement des mesures de réduction du risque de migration notamment dans l'artère pulmonaire.
- ⇒ **Ondansétron Zophren®:** nouvelles données sur le risque de malformations congénitales après exposition in utero au cours du premier trimestre de grossesse.

NB : N'oubliez pas de déclarer à votre CRPV les effets indésirables médicamenteux et d'autres que vous suspecteriez, même s'ils vous paraissent connus (« attendus »).

CONFLITS D'INTERETS

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

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 Guesdes, 31 000 Toulouse.

Rédacteur en chef : Jean-Louis Montastruc
Composition et mise en page : Nathalie Troislouche
Courriel : nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de PharmacoVigilance est une unité clinique de :

- Diagnostic et prise en charge des Effets Indésirables Médicamenteux,
- Informations indépendantes sur les Effets Indésirables Médicamenteux,
- Optimisation du « Bon usage du médicament » en général et chez les sujets à risques en particulier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent obligatoirement être notifiés à votre CRPV.

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

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

- **Pembrolizumab Keytruda®**, 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - « En association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé. »

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

- **Dupilumab Dupixent®**, 200 mg et 300 mg, solution injectable en stylo prérempli dans l'extension d'indication :
 - « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. »

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

- **Osimertinib Tagrisso®**, 40 et 80 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication :
 - « En monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983526/fr/tagrisso

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

- **Daratumumab Darzalex®**, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - ASMR III « En association 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. »
 - ASMR IV « En association avec le bortézomib, le 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. »
 - ASMR IV « En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement

diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches »

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

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

- **Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) Viread®**, (204 mg, 163 mg et 123 mg), comprimés pelliculés et 33 mg/g, granulés pour administration orale, dans l'extension d'indication :
 - « Traitement des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans atteints d'hépatite B chronique. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983062/fr/viread

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

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982857/fr/tremfya

- **Plérixafor Mozobil®**, 20 mg/ml, solution injectable, indiqué dans l'extension d'indication :
 - « En association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les enfants atteints de lymphomes ou de tumeurs malignes solides soit :

- * De manière préemptive, lorsque le taux de cellules souches circulantes est supposé insuffisant, le jour prévu de la collecte après une mobilisation adéquate par G-CSF (avec ou sans chimiothérapie), pour obtenir le greffon de cellules souches hématopoïétiques désiré, ou si
- * Une collecte de cellules souches hématopoïétiques en nombre suffisant a échoué précédemment. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984625/fr/mozobil

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

- **Avélumab Bavencio®**, 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - « En association avec axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) au stade avancé. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983108/fr/bavencio

- **Cemiplimab Libtayo®**, 10 mg, solution à diluer pour perfusion indiqué :
 - « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané

métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3167133/fr/libtayo

- **Crizotinib Xalkori®**, 200 mg et 250 mg, gélule, dans son extension d'indication :
 - « Traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogène 1, Receptor Tyrosine Kinase) -positif et avancé. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983566/fr/xalkori

- **Dichlorhydrate de trientine Cufence®**, 200 mg, gélule, indiqué dans :
 - « Traitement de la maladie de Wilson chez les

adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine. »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3164980/fr/cufence

- **Ramucirumab Cyramza®**, 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
 - « En association avec l'erlotinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). »

https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983894/fr/cyramza



Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

Si vous souhaitez être tenu au courant des nouvelles sur la pharmacologie et les médicaments (anciens, nouveaux, efficacité, pharmacovigilance, addictovigilance, pharmacoépidémiologie, pharmacologie sociale), rejoignez nous sur Twitter :



⇒ **Pour Toulouse**

- Professeur Jean-Louis Montastruc : @Montastrucjl
- Professeur Agnès Sommet : @AgnesSommet
- Docteur François Montastruc : @montastrucf

⇒ **Pour Montpellier**

- Professeur Jean-Luc Faillie : @jlfaille



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



XXII^{ème} RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

ORGANISEES PAR

- Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMIP)
- Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse
- Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, du Pôle Santé Publique et Médecine Sociale du CHU et de l'UMR INSERM 1027

Autour du Professeur Florian NAUDET
Psychiatre, Professeur de Thérapeutique à Rennes



**Grand Amphithéâtre
de la Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse**

MERCREDI 2 DECEMBRE 2020
à 19 heures

Programme

19h00 - Introduction : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

19h15 - Conférence du Professeur Florian NAUDET

**« Niveaux de preuves ou preuves de caniveaux:
sur quoi reposent nos pratiques? »**

21h00 - Conclusion : Professeur Didier CARRIE (Doyen de la Faculté de Médecine)

Suivi d'une rencontre avec le conférencier