

# BIP Occitanie

Bulletin d'Informations de Pharmacologie de la région Occitanie

Décembre 2019

BIP Occitanie 2019;26(4): 57-74



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



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 PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)  
Fax : 05 61 25 51 16  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)  
Déclaration en ligne :

- 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](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

⇒ 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

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

- Centre d'Addictovigilance

Tel : 04 67 33 67 49  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacodependance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : [www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/](http://www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/)  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28  
E-mail : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

- Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Tel : 04 67 33 62 61  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [toxico@chu-montpellier.fr](mailto:toxico@chu-montpellier.fr)

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

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84  
E-mail : [dopage@chu-toulouse.fr](mailto:dopage@chu-toulouse.fr)

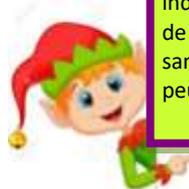
- Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)

Site : [www.efemeris.fr](http://www.efemeris.fr) / E-mail : [medrepro@chu-toulouse.fr](mailto:medrepro@chu-toulouse.fr)

- Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

## Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux:

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



## SOMMAIRE

• Editorial	58	• Pharmacologie Sociale	71
• L'Ordonnance du BIP Occitanie	59	• Brèves des Agences du Médicament	72
• Pharmacologie Clinique	60	• ASMR des Nouveaux Médicaments	73
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	63	• A vos Agendas!	74
• Addictovigilance	69		
• Médicaments & Reproduction	71		



# Editorial

## Le réflexe iatrogène ou « Et si c'était le Médicament »

*Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse*

Une part importante des symptômes, plaintes et pathologies présentées par nos patients est en rapport avec les effets indésirables des médicaments. Rappelons qu'environ 5 % des hospitalisations (hors psychiatrie) résulte directement d'une cause médicamenteuse ou que 5% des patients hospitalisés souffrent d'un effet indésirable médicamenteux.

Ainsi, devant tout patient, nous devons poser la question de l'origine médicamenteuse de son affection : « Et si c'était le Médicament ? » C'est le « réflexe iatrogène ». On doit ainsi se poser la question des caractéristiques sémiologiques de la pathologie, de la chronologie des prises au regard de l'apparition et de l'évolution de l'effet indésirable, tout cela à la lumière des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du médicament ainsi que de ses effets indésirables connus.

Les exemples sont nombreux : cette patiente hypertendue n'était plus équilibrée car elle prenait en automédication un anti-inflammatoire non stéroïdien ; ce patient âgé souffrant de diarrhées chroniques avait consulté de nombreux gastro-entérologues : ses troubles, ô combien invalidants, s'expliquaient simplement par la prise d'un médicament anti arthrosique aux puissantes propriétés laxatives latérales ; cette malade âgée voit ses gestes se ralentir et le diagnostic de maladie de Parkinson posé alors

qu'elle prenait de façon chronique un neuroleptique caché à visée anti émétique...

Le réflexe iatrogène doit être évoqué **en premier** devant tout malade, car reconnaître l'origine médicamenteuse d'un trouble permet de rassurer rapidement le patient et de faire disparaître aux plus vite les symptômes gênants. Il évite également les examens complémentaires inutiles et coûteux ainsi que les prescriptions supplémentaires dangereuses.

Cette démarche doit désormais être **systématique devant tout patient** et ce d'autant plus que l'on sait bien désormais que toute pathologie peut être d'origine médicamenteuse : les syndromes du canal carpien, les alopecies, les valvulopathies, les hypertensions artérielles pulmonaires comme les effets indésirables plus classiques (hyponatrémie, hyperglycémie, confusion...) peuvent être dus à des médicaments.

Pour vous aider dans cette démarche souvent difficile, le Service Hospitalier de Pharmacologie Médicale avec son Centre de PharmacoVigilance est là pour vous aider : n'hésitez pas à nous téléphoner, nous écrire, nous contacter et utiliser sans retenue la **consultation hospitalière de PharmacoVigilance** où nous recevons, écoutons, examinons vos patients souffrant d'effets indésirables médicamenteux.



# L'Ordonnance de BIP Occitanie

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

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

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

Monsieur F. 76 ans, veuf depuis 5 ans, vient vous consulter pour des diarrhées chroniques, rebelles, le handicapant considérablement dans sa vie quotidienne puisqu'il est contraint de rester chez lui : il ne peut plus rendre visite à ses enfants et petits-enfants et ne peut trois fois par semaine l'après-midi se rendre à son club de « Question pour un Champion » activité qu'il affectionnait pourtant particulièrement. Vous l'interrogez sur ses antécédents pathologiques et vous apprenez (il vient vous pour la première fois car son médecin traitant « ne sait plus que faire pour ses diarrhées ») qu'il est traité par enalapril « pour la tension », metformine pour son diabète, diacéréine et indométacine pour son « arthrose » associé à de l'oméprazole « depuis longtemps ».

Vous vous souvenez de votre enseignement de Pharmacologie Médicale et du « réflexe iatrogène » (« Et si c'était le Médicament ? »). Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques classiques devant cette ordonnance. Que suspectez-vous ? Que concluez-vous ? Justifiez.

#### 1-Réflexe pharmacodynamique

(ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)

- ⇒ Enalapril Renitec®, inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- ⇒ Metformine Glucophage® Stagid® et autres, antihyperglycémiant ayant démontré son effet sur la mortalité (« effectivité ») agissant en réduisant la production de glucose et l'insulinorésistance,
- ⇒ Diacéréine Art50®, dérivé anthraquinonique antiarthrosique d'action lente à l'efficacité non établie,
- ⇒ Indométacine, AINS inhibiteur de COX 1 et COX 2,
- ⇒ Oméprazole Mopral® et autres, inhibiteur de la pompe à protons de référence dont l'utilisation « depuis longtemps » doit être absolument discutée chez ce malade.

#### 2-Réflexe de Pharmacovigilance (ou réflexe iatrogène) avec suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

Les diarrhées sont des symptômes de nombreuses maladies. Parmi celles-ci il faut savoir penser à une cause médicamenteuse car certains médicaments peuvent exposer à des diarrhées graves.

Chez ce patient, on suspectera plusieurs médicaments :

- ⇒ Metformine, dont il s'agit d'un effet indésirable relativement fréquent surtout au début du traitement. On pourra essayer de limiter la survenue des diarrhées par une augmentation progressive des



doses au début du traitement ou encore par la prise pendant ou à la fin du repas. Un fractionnement de la dose quotidienne en plusieurs prises permet aussi de réduire à cet effet indésirable qui est réversible à l'arrêt,

- ⇒ Endométacine, qui comme tous les AINS expose à des diarrhées avec parfois inflammations et ulcérations de la muqueuse intestinale,
- ⇒ Oméprazole car les IPP, comme les anti H2, peuvent déterminer des diarrhées expliquer d'une part par des lésions microscopiques de la muqueuse intestinale ou encore la survenue d'infection à Clostridium difficile et résultats de la diminution de l'acidité gastrique,
- ⇒ Diacéréine, dont la structure anthraquinonique le rapproche des laxatifs stimulants. Cet effet indésirable est fréquent avec ce médicament.

Chez ce patient, il conviendra donc de rediscuter un à un tous les médicaments de cette patiente et d'envisager une *déprescription* prudente et raisonnée. En premier lieu, il conviendra d'arrêter la diacéréine puisque ce médicament n'a pas fait la preuve de son efficacité. On pourra également arrêter l'oméprazole dont on ne connaît pas véritablement l'origine de la prescription. Il est possible que les diarrhées disparaissent après l'arrêt de ces deux médicaments. Si ce n'est pas le cas, on pourra discuter les autres médicaments imputés plus haut.

En cas de doute, il ne faut pas hésiter à adresser ce patient à la consultation de pharmacovigilance et/ou à interroger le CRPV.

**3-Réflexe de déclaration au CRPV :** il s'agit d'une obligation légale. 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](http://www.BIP31.fr)
- soit l'application *smartphone VigiBip* ([à télécharger](#))
- soit le *portail de signalement des événements sanitaires indésirables* : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://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

Madame G, 32 ans, vient d'emménager dans votre quartier. Elle vient vous consulter pour renouveler ses médicaments, alimémazine 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'interroge 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 ?

Réponse dans le prochain Bip Occitanie

# Pharmacologie Clinique

## Un sulfamide pas comme les autres : le diazoxide

Deux coquilles se sont malheureusement glissées dans ce texte publié dans le numéro 3 de BIP Occitanie 2019. Tout d'abord, le diazoxide est un sulfamide antidiurétique de la famille des benzothiadiazines (et non pas des benzothiazines). Il ouvre (et non pas bloque) les canaux potassiques ATP dépendants. Il n'en reste pas moins un sulfamide hypERGlycémiant !

Merci au Docteur Dominique Hillaire-Buys du Service de Pharmacologie Médicale de Montpellier pour sa relecture compétente et (pharmaco)vigilante !

## Intérêt de l'arginine-vasopressine dans le traitement des troubles du spectre de l'autisme

**Docteur Alexis Revet, Professeur Maïthé Tauber, Professeur Jean-Philippe Raynaud, Docteur Julie Andanson, Docteur Grégoire Benvegna - Toulouse**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux ciblant le noyau symptomatique des troubles du spectre de l'autisme (TSA), à savoir les troubles de la communication et des interactions sociales et la présence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. Il a été mis en évidence une implication du neuropeptide arginine-vasopressine (AVP), synthétisé par l'hypothalamus et libéré par l'hypophyse postérieure, dans la régulation des comportements sociaux. Sa modulation pourrait constituer une cible thérapeutique dans les TSA.

Dans ce contexte, deux essais cliniques récents ont montré des résultats prometteurs.

Le premier (*Sci Transl Med* 2019 11, 491), un essai clinique de phase 2, a évalué le balovaptan, un antagoniste du récepteur V1a de l'AVP administré par voie orale, chez 148 hommes âgés de 22 à 26 ans (vs 75 témoins recevant un placebo) souffrant de TSA sans handicap intellectuel à trois doses (1,5 mg, 4 mg et 10 mg). Une amélioration dans les scores de socialisation et de communication (échelle de Vineland-II) a été observée aux doses de 4 et 10 mg vs placebo, avec un profil de sécurité médicamenteuse favorable.

La seconde étude (*Sci Transl Med* 2019 11, 491), également un essai clinique de phase 2, a comparé l'administration intranasale d'AVP à un placebo intranasal chez des enfants âgés de 6 à 12,9 ans (deux doses en fonction de l'âge : 24 UI et 32 UI). Les auteurs ont constaté une amélioration des compétences de socialisation (*Social Responsiveness Scale*) ainsi qu'une diminution des symptômes anxieux et des comportements répétitifs. Le profil de sécurité de l'AVP était également favorable.

Ces deux études de phase 2 apportent des arguments supplémentaires dans l'exploration des liens entre la voie de l'AVP et l'amélioration des symptômes définissant les TSA, dans la lignée des études récentes sur l'intérêt de l'ocytocine, un autre neuropeptide hypothalamo-hypophysaire, dans cette même indication. Elles soulignent la complexité de la régulation des comportements sociaux par l'AVP et l'ocytocine. En effet on peut s'interroger sur des effets positifs obtenus à la fois avec un antagoniste et un agoniste de l'AVP. Rappelons d'ailleurs pour finir les effets prometteurs de l'administration d'ocytocine dans le syndrome de Prader-Willi, dont on sait qu'il s'accompagne de signes phénotypiques psychiatriques proches de l'autisme.

## Quel vrais nouveaux médicaments en Médecine Générale en 2019\*?

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Une « nouveauté » médicamenteuse pour le médecin et ses malades se définit comme un médicament répondant à au moins une des 3 caractéristiques suivantes : 1/meilleure efficacité; 2/meilleure sécurité ; 3/meilleure praticité (alias commodité d'emploi). C'est dire que la notion de progrès thérapeutique n'inclut ni la notion de nouveaux mécanismes d'action, ni l'existence de nouveaux procédés de fabrication ou de nouveau mode d'administration.

Quel(s) progrès en 2019 ?

### 1. Colchicine et péricardite aiguë

Les péricardites, souvent dites « idiopathiques » sont le plus souvent d'origine virale. Elles récidivent chez 1/3 des patients dans les 18 premiers mois. Face à une péricardite, il faut calmer la douleur, éviter les rechutes, limiter les efforts physiques et prescrire des anti-inflammatoires, la référence étant les AINS (ibuprofène) en sachant que les AIS corticoïdes sont associés à un possible risque de récurrence. C'est dans ce cadre que la colchicine Colchicine Opocalcium®, un antimitotique agissant en métaphase, bloqueur de la migration des cellules inflammatoires et donc anti-inflammatoire, a obtenu l'AMM en cas de première péricardite ou de récurrence. L'évaluation repose sur 5 essais en association avec un AINS versus AINS seul. Globalement, par rapport aux AINS seuls, la colchicine diminue d'environ 30 % les récurrences après 18 mois et augmente de 25 % le nombre de patients soulagés de façon symptomatique après 3 jours. Cette efficacité ne doit pas faire oublier le risque important de ce médicament que l'on peut comprendre et retenir à partir de ses 3 grandes caractéristiques pharmacologiques: c'est (1) un antimitotique (2) éliminé par voie rénale et (3) métabolisé par le CYP 3A4. Ainsi, 1/il peut donc donner 2 types d'effets indésirables « graves » dose dépendants, diarrhées (l'association avec opium et atropinique Colchimax® est pour cela inutile, dangereuse et à éviter) et agranulocytoses; 2/ces risques augmentent chez le sujet âgé et 3/ attention aux interactions avec les inhibiteurs du 3A4, type macrolides ou vérapamil, avec alors un risque de surdosage mortel. Au total, médicament apportant un gain dans cette pathologie chez environ 1 patient sur 3, en association aux AINS, tout en restant de maniement très délicat : avertir le patient et son entourage des risques et des premiers signes évoquant le surdosage.

### 2. AC monoclonaux inhibiteurs de PCSK9

BIP a déjà évoqué cette nouvelle classe d'anticorps humanisés alirocumab Praluent® et evolucumab Repatha®, utilisés par voie parentérale et jusqu'ici commercialisés dans les hypercholestérolémies familiales. Une extension de l'AMM a porté sur la prévention secondaire en association avec les statines en cas d'échec biologique des statines seules (ou encore seuls ou avec d'autres hypolipémiants en cas d'échec). L'essai clinique pour le second de ces médicaments, incluant plus de 27 000 patients suivis environ 2 ans montre une réduction de la fréquence des événements cardio-vasculaires par rapport au placebo (1 événement évité pour 67 patients traités pendant 2 ans), mais, fait important, sans modification de la mortalité cardio-vasculaire ou totale.

Pour la HAS, l'ASMR est à ce jour de V (« pas d'amélioration du service médical rendu ») pour un SMR insuffisant. Un bel exemple de ce qu'évoque BIP depuis de nombreuses années : l'amélioration d'un critère intermédiaire (ici le cholestérol plasmatique qui diminue, rappelons-le, avec ces médicaments de 60 à 70 %) ne s'accompagne pas *obligatoirement* d'effectivité au sens pharmacoclinique du terme (ici la mortalité totale).

### 3. AC monoclonaux en prévention des crises de migraine

La prévention des crises de migraine repose en premier lieu sur le propranolol, l'amitryptiline ou l'acide valproïque (ce dernier hors grossesse bien sûr) n'étant que des options de seconde ligne. L'érenumab Aimovig® est un AC monoclonal humanisé contre le récepteur au CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) dont on connaît les effets vasodilatateurs et de modulation du message nociceptif. Son évaluation clinique porte uniquement sur des comparaisons au placebo avec, sur près de 2700 patients, une réduction de 15 à 20 % du nombre de jours de migraines. On comprend pas pourquoi ce médicament n'a pas été comparé à la référence propranolol ! Ses effets indésirables observés dans les essais concernent quelques rares réactions au site d'injection, constipation ou réactions d'hypersensibilité. Cependant, en raison de ses propriétés vasoconstrictrices, des incertitudes demeurent sur le risque d'accident ischémique cardio-vasculaire (de façon surprenante, ce type de patients a été écarté des essais !) ou encore sur le danger potentiel en cas de grossesse (le CGRP participe à la vascularisation de l'utérus). Ainsi, ce type de médicament (d'autres suivront bien sûr) peut-être considéré comme une option en cas d'échec des médicaments de référence. ASMR V.

### 4. Autres.

- L'association hypocholestérolémiante** rosuvastatine + ézétimibe Liporosa® ne peut être considérée comme un progrès thérapeutique puisque la rosuvastatine n'a pas démontré son efficacité sur la mortalité totale et détermine plus d'effets indésirables que les autres statines de référence (simvastatine, pravastatine). ASMR V.
- L'uricosurique** lésurinad, seul Zurampic® ou en association avec l'allopurinol Duzallo® s'ajoute au probénécide. Dans les essais cliniques, il diminue l'uricémie sans réduire la fréquence des crises de goutte ! SMR faible et ASMR V pour Zurampic®.
- Le minéralocorticoïde** fludrocortisone Flucortac® dispose désormais d'une AMM dans les hypotensions orthostatiques des maladies neurologiques dégénératives. L'évaluation clinique reste pauvre, un essai clinique ne montrant pas de différence par rapport au placebo. SMR faible, ASMR V.

\*Résumé de la conférence donnée au 31e Forum des Facultés de Médecine de Toulouse le 17 octobre 2019.

## Pourquoi l'aspirine inhibe-t-elle préférentiellement de la COX plaquettaire à faible dose ?

**Docteur Justine Bénévent -Toulouse**

L'aspirine est un inhibiteur irréversible de l'activité des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), qui agit par acétylation d'un résidu sérine situé proche du site d'action de la cyclooxygénase.

Les plaquettes matures expriment uniquement la COX-1, dont le produit majoritaire est le Thromboxane A2, un inducteur de l'agrégation plaquettaire. L'inhibition de cette COX entraîne donc un effet antiagrégant plaquettaire.

Lors de la prise d'aspirine par voie orale, celle-ci est absorbée au niveau gastro-intestinal, puis rejoint le foie par la veine porte. Une grande partie de la dose est ensuite hydrolysée dans le foie en acide salicylique, qui ne possède



pas de capacité d'acétylation. La sensibilité des plaquettes aux faibles doses d'aspirine par voie orale est due à l'inhibition pré-systémique de la COX plaquettaire, de façon irréversible, dans la veine porte, avant que l'aspirine ne soit inactivée au niveau hépatique. Les plaquettes n'étant pas pourvues de noyau, elles ne sont pas capables de synthétiser de nouvelles protéines. L'action inhibitrice de l'aspirine sur la COX-1 plaquettaire perdure donc pendant toute la vie de la plaquette (7-10 jours).

Les autres AINS, quant à eux, entraînent une inhibition réversible des COX. Ainsi, la durée de leur effet sur la COX plaquettaire dépend de leur demi-vie d'élimination.

## Communiquer sur les effets indésirables survenus dans les essais cliniques : halte aux expressions « toutes faites »!

**Docteur Pascale Olivier - Toulouse**

BIP Occitanie a déjà souligné que les effets indésirables (EI) étaient insuffisamment ou mal reportés dans les essais cliniques (EC) médicamenteux (BIP,2013,2 ; BIP31,2017,3). Une étude récente s'intéresse sur la façon de communiquer les résultats de sécurité des essais cliniques (N Engl J Med. 2019;381:1406. doi: 10.1056/NEJMp1908310). Après une recherche dans Google Scholar depuis l'année 2000, les auteurs ont retrouvé plus de 50 000 occurrences d'expressions « toutes faites » comme « généralement bien toléré », en parlant d'un médicament. Mais aussi « sûr et efficace », « toxicités gérables » ou « le médicament était bien toléré ». Ils donnent cet exemple : « Dans une étude comparant deux stratégies de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, des EI ont entraîné l'arrêt de la chimiothérapie chez 39 % des patients d'un groupe de traitement et 27 % dans l'autre. Au total, 13 patients sont décédés d'un EI. Les

investigateurs ont conclu que « le traitement était bien toléré ». Les auteurs s'insurgent (à juste titre !) sur l'utilisation abusive de ces expressions, qui diluent l'information et propagent une information parfois faussement rassurante sur les nouveaux médicaments aux médecins. De plus, ces expressions peuvent être interprétées différemment en fonction du lecteur et du contexte de l'essai clinique (stade de la maladie, médicament connu ou pas pour ses EI graves). Les auteurs proposent l'utilisation de phrases plus explicites qui donneraient une information plus claire et plus juste aux lecteurs (utiliser des données chiffrées), même s'ils reconnaissant qu'il reste un long chemin avant de comprendre le réel impact de la prise des médicaments sur la vie des patients et de leur entourage.

Du travail pour la pharmacologie sociale !

## Plus question de se dorer la pilule...

**Docteur Christine Damase-Michel -Toulouse**

Nous avons déjà évoqué dans le dernier BIP une forme pharmaceutique disparue : le « cachet ».

Il en a été de même pour une autre forme, dont on donne abusivement le nom aux petits comprimés dragéifiés à visée contraceptive : les pilules.

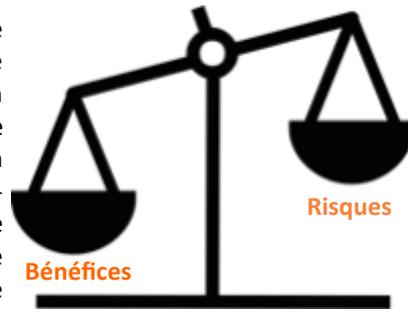
Les pilules sont, en réalité, de très anciennes formes galéniques destinées à la voie orale dont on retrouve la trace dans l'antiquité. Il s'agissait de petites sphères de pâte dure issues de la fragmentation du « magdaléon », fin cylindre de pâte médicinale contenant le principe actif. Réalisé à la main pendant des siècles, le découpage se fit ensuite grâce au pilulier de bois aux cannelures de cuivre. Les petites sphères ainsi façonnées étaient enrobées de poudre de réglisse, de lycopode, et même de poudre d'or (réservées aux privilégiés), d'où l'expression « se dorer la pilule»!



## Attention à l'alpha-amylase dans les maux de gorge!

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

L'alpha-amylase, enzyme à visée anti-inflammatoire, est utilisée dans le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx. Huit spécialités à prescription médicale facultative contenant de l'alpha-amylase sont commercialisées en France sous forme de sirop et de comprimés. En mai 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a réévalué ces médicaments et conclu à une balance bénéfices-risques défavorable de l'alpha-amylase dans les maux de gorge. Cette décision a été prise sur l'absence de données validées d'efficacité clinique et sur le risque d'effets indésirables "graves". Il s'agit de réactions d'hypersensibilité, le plus souvent cutanées, mais



aussi de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire, angio-oedème et/ou bronchospasme, chocs anaphylactiques. Un tiers de l'ensemble des réactions concernaient des enfants.

Fin novembre 2019, l'ANSM a publié une alerte sur les réactions anaphylactiques associées à l'alpha-amylase. Par ailleurs, elle a demandé que ces médicaments ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies. En pratique, l'alpha-amylase n'est pas à utiliser dans les maux de gorge, pas plus que les AINS, surtout en spray, qui augmentent le risque de complications infectieuses.

# Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

## Mise au point sur les diarrhées sous inhibiteurs du checkpoint immunitaire

Docteur Chayma Ladhari, Docteur Dominique Hillaire-Buys, Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

L'avènement des inhibiteurs du checkpoint immunitaire (ICI) de type anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1 a permis de révolutionner la prise en charge de nombreux cancers. Malgré leur efficacité, des effets indésirables immunologiques intéressant fréquemment le tractus digestif sont rencontrés. Ces manifestations, encore mal caractérisées, peuvent d'une part être sévères, parfois létales et d'autre part conduire à l'arrêt d'un médicament anti-tumoral efficace et remettre en question sa reprise en raison du risque de récurrence.

Les diarrhées sont un effet indésirable fréquent des médicaments oncologiques et notamment des ICI. Les pertes de liquides peuvent être à l'origine d'une déshydratation, d'une insuffisance rénale aiguë, de troubles électrolytiques et nécessitent parfois une hospitalisation. Leur gravité est définie par le *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Avec l'avènement des ICI, il est primordial que le caractère auto-immun de ces diarrhées soit identifié car leur traitement diffère des diarrhées induites par les chimiothérapies classiques.

Le mécanisme physiopathologique des effets indésirables des ICI est lié à une activation du système immunitaire, provoquant une auto-immunité dirigée contre le système digestif (intestin, foie, pancréas). Cependant, tout autre organe peut être touché dont la peau, les glandes endocrines (thyroïde, surrénale, hypophyse) et le poumon.

Les manifestations digestives et notamment les diarrhées sont plus décrites sous anti-CTLA-4 (plus d'un tiers des patients traités) que sous anti-PD-1/L1 et l'utilisation de combinaison anti-CTLA-4/anti-PD-1 augmente le risque. Il semblerait que la composition du microbiote joue un rôle prédictif dans la survenue des effets indésirables immuno-

médiés digestifs soulignés dans certains travaux.

Traitées précocement, les diarrhées immuno-induites sont rapidement réversibles. Il est donc important d'éliminer une pathologie infectieuse (examen bactériologique et virologique des selles, recherche de *Clostridium Difficile*, recherche de cytomégalovirus), de confirmer l'origine inflammatoire (calprotectine fécale, endoscopies hautes et basses avec biopsies systématiques) et d'évaluer la sévérité (scanner abdominopelvien).

Globalement, la prise en charge des formes peu sévères (grade 1-2) est basée sur un traitement d'appoint (antidiarrhéiques, réhydratation). Une corticothérapie à action intestinale (budénoside) ou une corticothérapie systémique d'intensité modérée (0,5 mg/kg prednisone) peuvent être aussi utilisées. Alors que les manifestations de grades 3-4 (par exemple l'augmentation des selles  $\geq 7$  par jour ou les cas nécessitant une hospitalisation) ou celles de grade 2 ne répondant pas, nécessitent une corticothérapie systémique à forte dose (1 mg/kg prednisone et/ou bolus de méthylprednisolone). Les formes résistantes doivent nécessiter de passer à un anti-TNF-alpha l'infliximab 5 à 10 mg/kg, en l'absence de contre-indication. Le vedolizumab (inhibiteur de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ) pourrait être une alternative à l'infliximab mais son délai d'action est plus long. La transplantation fécale a récemment été utilisée dans la prise en charge des colites liées à l'ICI et les premiers rapports d'une série de deux patients sont encourageants.

Quoiqu'il en soit, la survenue d'une diarrhée sévère impose l'arrêt de l'ICI et doit faire discuter la possibilité de sa reprise ultérieure du fait du risque de récurrence.

## Bétabloquants liposolubles et cauchemars ?

**Philippe Garcia (Interne en Psychiatrie), Docteur François Montastruc - Toulouse**

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des bêtabloquants mentionnent comme effet indésirable fréquent (entre 1/100 et 1/10) la survenue d'insomnie ou de cauchemars. Une revue de la littérature réalisée en 1990 et traitant des effets indésirables neuropsychiatriques associés aux bêtabloquants indique que la survenue des troubles du sommeil, de cauchemars et d'hallucinations après l'administration de quatre bêtabloquants (aténolol, pindolol, métoprolol et propranolol) est généralement faible (*Pharmacol Ther. 1990;46:163-97*). Les auteurs signalent une association potentielle avec la liposolubilité de ces médicaments, retrouvant une survenue moins importante avec l'aténolol (plutôt hydrophile) et généralement plus élevée avec le pindolol et le propranolol (plutôt lipophiles).

Afin de vérifier cette idée, et parce que nous n'avons pas retrouvé de revues de la littérature équivalentes et plus récentes, nous avons réalisés dans Vigibase, la base mondiale de pharmacovigilance, une recherche sur l'association entre les différents bêtabloquants et le risque de déclaration d'effets indésirables à type de cauchemars. Ensuite, nous



avons croisé ces résultats avec les propriétés pharmacologiques des bêtabloquants, notamment sur leur capacité de liposolubilité, sur leur cardiosélectivité ou non, et sur la présence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI).

Nous avons retrouvé 14 bêtabloquants associés à des déclarations d'effets indésirables à type de cauchemars dans VigiBase. Les données obtenues semblent montrer qu'il n'y a pas d'association entre le risque de notifications de cauchemars et la liposolubilité, ou la cardiosélectivité, avec ou sans ASI. Pour exemple, le pindolol est le bêtabloquant où l'on retrouve en proportion le plus de déclarations de cauchemars, alors que

c'est un médicament avec une faible solubilité dans les graisses, loin devant le deuxième de la liste, le propranolol. Au contraire, le carvedilol qui est fortement liposoluble, présente en proportion le moins de déclarations de cauchemars.

En pratique, les cauchemars avec les beta-bloquants ne semblent pas être associés à leurs propriétés de liposolubilité ; et l'ensemble des bêtabloquants peuvent être à l'origine de cauchemars.

## Utilisation des médicaments et pharmacovigilance : point de vue des patients

**Jason Pompon, Professeur Jean-Luc Faillie et son équipe – Montpellier**

Lors de la Semaine de la sécurité des patients en novembre 2019, nous avons interrogé les patients du CHU de Montpellier sur leur vision du médicament et de la pharmacovigilance. Voici une sélection de leurs réponses (n=126).

- Alors que 92% des patients estiment que l'on consomme trop de médicaments en France, seuls 27% considèrent qu'eux-mêmes en consomment trop (ce dernier chiffre s'élève à 55% chez les patients qui prennent plus d'un médicament quotidiennement).
- 50% des patients lisent en détail la notice de leur médicament, 14% ne le font jamais.
- 36% déclarent avoir déjà arrêté un médicament prescrit à la suite de la lecture de la notice ou d'informations trouvées sur internet et 54% déclarent avoir déjà arrêté à la suite de la survenue d'un effet indésirable: parmi ces patients 91% en ont parlé à leur médecin ou leur pharmacien.
- Deux-tiers des patients ignorent l'existence du site internet [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr) où les patients (et les professionnelles de santé) peuvent (et doivent) déclarer les effets indésirables médicamenteux.

- 74% des patients ont exprimé leur confiance dans le système de pharmacovigilance pour découvrir les effets indésirables des médicaments et 65 % ont confiance dans les autorités sanitaires pour prendre les mesures adéquates en cas de risque médicamenteux. Ces chiffres sont de 93% et 80% respectivement chez les patients ayant moins de 40 ans.

Parmi ces résultats, on peut retenir que, si les patients font globalement confiance à leur professionnel de santé, ils ont parfois des comportements manifestant un manque d'information sur leur prescription. Les patients semblent avoir plutôt confiance dans le système de pharmacovigilance, mais manquent également d'information sur leur rôle au sein de celui-ci.



## Interactions phytothérapie – médicaments, y penser !

**Maxime Foreau (Interne en Pharmacovigilance), Docteur François Montastruc -Toulouse**

Pour le patient, l'utilisation des plantes peut paraître sans risque car associée à la médecine dite « naturelle ». Pourtant, la phytothérapie peut-être à l'origine d'interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques avec les médicaments courants. Pour les interactions pharmacocinétiques, on cite régulièrement l'effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P450 du jus de pamplemousse ou l'effet inducteur du millepertuis.

Récemment le Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV de Toulouse a été sollicité pour un patient souhaitant entreprendre un sevrage tabagique par phytothérapie, à base de racines de *Kuzu (ou Kudzu)* (pour ces effets potentiels « nicotiques ») et avec de l'extrait de *Griffonia* (pour « compenser le manque et lutter contre les symptômes

du sevrage »). Le patient était aussi traité par aripiprazole et moclobémide. *Le Griffonia* est une plante connue pour contenir du 5-HydroxyTryptophane (5HTP), précurseur direct de la sérotonine ou (5-HydroxyTryptamine = 5HT). L'association du *Griffonia* avec l'aripiprazole, ayant une activité agoniste partiel des récepteurs 5HT1A, et surtout avec le moclobémide (Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase IMAO), constitue une interaction pharmacodynamique avec un risque potentiel de syndrome sérotoninergique

Au total, cet exemple permet de souligner l'importance d'interroger nos patients sur d'éventuelles prises de plantes qui, associées aux ordonnances médicamenteuses, peuvent être à l'origine d'interactions potentiellement délétères.

## Corticoïdes intra articulaires : attention à la cimentoplastie

**Pascale Palassin, Docteur Dominique Hillaire-Buys – Montpellier**

Le risque de paraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au niveau du rachis lombaire, en particulier sur rachis opéré, est connu et a déjà fait l'objet d'une mise au point par les autorités sanitaires en 2008 et de plusieurs cas rapportés dans la littérature (*BMJ 2004 ; JCA 2014 ; PM 2009 ; PP 2008*). Récemment, une équipe de rhumatologie rappelle les avantages limités des injections épidurales par voie foraminale au regard de leurs effets indésirables potentiellement gravissimes (*JBS 2013*). La survenue récente d'un cas de paraplégie flasque chez une patiente souffrant de lombalgies rebelles, ayant reçu une infiltration d'Hydrocortancyl® 2 mL (50 mg) dans le massif articulaire lombaire au niveau L2-L3, alors qu'elle présentait un antécédent de cimentoplastie L1, nous a conduit à dresser un nouvel état des lieux de ces effets indésirables neurologiques.

La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) rapporte 18 cas notifiés de paralysies/parésies avec les

glucocorticoïdes injectables en intra articulaires (3F/15H, âge médian 54 ans, délai médian 5,5 min). Trois ont eu lieu après une injection d'Altim® (cortivazol), aujourd'hui retiré du marché, et 14 avec l'Hydrocortisone® (prednisolone). Sur ces 18 cas, 9 ont été notifiés après 2008 et 7 mentionnent une intervention au niveau du rachis incluant une cimentoplastie et 2 laminectomies. Une seule évolution favorable est renseignée. La base internationale Vigibase® recense, quant à elle, 81 notifications, dont 46 cas après 2008 (H/F : 1,4, âge médian 54 ans).

Les mises en garde et précautions d'emploi de ces médicaments précisent qu'un antécédent de « rachis opéré » représente un facteur de risque d'effets indésirables neurologiques graves. A la lumière de ce cas, cette précision n'apparaît pas suffisante pour mettre en garde les professionnels face à des interventions plus légères du rachis, notamment les cimentoplasties ou les laminectomies.

## Hypoglycémie sous Tramadol

**Docteur Claire de Cancaude - Toulouse**

Le tramadol est un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La majorité du tramadol est métabolisée dans le foie, essentiellement par le cytochrome CYP 2D6, il est alors transformé en plusieurs métabolites dont un métabolite actif, 2 à 4 fois plus puissant que le tramadol. Les hypoglycémies décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) s'expliquent par les propriétés pharmacodynamiques du tramadol.

En effet, la voie de la sérotonine est connue pour avoir des effets complexes sur la régulation du glucose périphérique, pour augmenter la concentration d'insuline et donc exposer à des risques d'hypoglycémies (*Life Sci 1989; 45:1931*). Ce risque est également mis en évidence avec les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

D'autre part, l'effet agoniste sur les récepteurs  $\mu$  entrainerait une inhibition de la néoglucogénèse hépatique, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une stimulation de l'utilisation du glucose par les muscles.

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte dans la base du CPRD (base anglaise de données de soins primaires) a montré que l'initiation de tramadol est associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'hypoglycémie ayant nécessité une hospitalisation, en particulier dans les 30 jours suivant l'initiation (Adjusted OR 2,61 (IC 95% [1.61-4.23])).

Il s'agit d'un effet indésirable rare mais potentiellement très grave. Ce risque n'est pas retrouvé avec la codéine. Ainsi, chez les patients diabétiques nécessitant un antalgique de palier 2, préférer la codéine ! (*JAMA Intern Med, 2015; 175:18*)

## Le priapisme, un effet indésirable des neuroleptiques à ne pas méconnaître

**Philippe Garcia (interne de pharmacovigilance), Docteur Margaux Lafaurie -Toulouse**

Le priapisme correspond à un état d'érection prolongée au-delà de 4 heures qui est parfois douloureux, en dehors de toute stimulation sexuelle. Il s'agit d'une pathologie rare avec une incidence estimée à 1,5 cas pour 100 000 personnes-années. Le priapisme à bas débit ou ischémique concerne essentiellement les corps caverneux. Le gland et les corps spongieux sont en règle générale épargnés. Il s'agit d'une urgence urologique. Les troubles de la relaxation des muscles lisses des corps caverneux, la drépanocytose, des traumatismes, des anomalies congénitales et certains médicaments comme les neuroleptiques peuvent causer des priapismes à bas débit. Le mécanisme du priapisme sous neuroleptique est lié à l'effet antagoniste sur les récepteurs alpha 1 adrénergiques. En effet, la noradrénaline en agissant sur les récepteurs alpha 1 adrénergiques joue un rôle dans la flaccidité (état durant lequel les fibres musculaires lisses du pénis sont contractées) et dans la détumescence (retour à l'état de flaccidité de la verge). Le bloc des récepteurs alpha 1 adrénergiques par les neuroleptiques inhibe donc la détumescence.

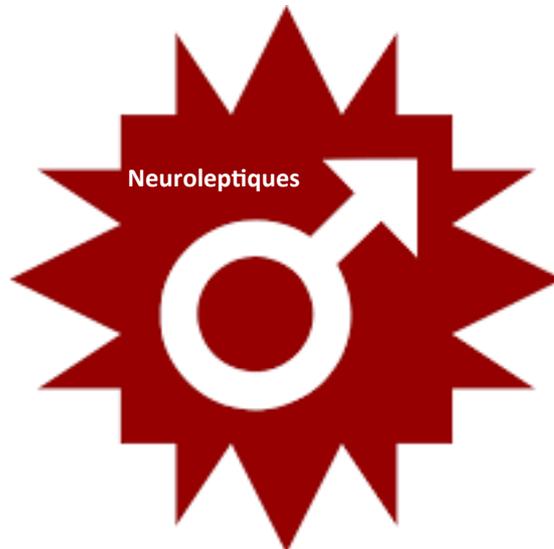
En théorie, tous les neuroleptiques peuvent induire des

priapismes, car ils possèdent tous une affinité pour le récepteur alpha 1 adrénergique. Il s'agit d'un effet indésirable « rare » voire « très rare » de cette classe pharmacologique. Il semble cependant que la rispéridone, la clozapine et l'olanzapine possèdent la plus forte affinité sur ce récepteur parmi les neuroleptiques.

Le priapisme sous neuroleptique peut survenir en début de traitement mais également au cours du traitement ou après l'ajout d'un autre neuroleptique, ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (médicament également connus comme pourvoyeurs de priapisme).

Il convient donc de ne pas méconnaître cet effet indésirable « rare » mais pouvant être « grave » des neuroleptiques.

Pour rappel, d'autres classes pharmacologiques peuvent provoquer la survenue de priapisme. Il s'agit notamment des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, ...), les alpha-bloquants (tamsulosine, doxazosine, prazosine), un médicament injecté par voie intracaverneuse (alprostadil), le méthylphénidate, la warfarine, les héparines, ....



## Vous nous avez rapporté : fébricule persistante et acétate de nomégestrol

**Docteur Viginie Brès, Pierre Rocanières, Docteur Dominique Hillaire-Buys – Montpellier**

Nous avons récemment été interrogés au sujet d'une fièvre persistante (38° C – 38,5° C) sans signe de gravité clinique ou biologique chez une patiente de 43 ans, coïncidant temporellement avec l'administration d'acétate de nomégestrol (Lutényl®) et se développant en dehors de toute autre cause ou condition.

Chez les femmes jeunes, la température corporelle basale fluctue d'environ 0,5 à 0,8 °C au cours du cycle menstruel, diminuant légèrement juste avant l'ovulation lorsque l'exposition aux œstrogènes est élevée sans opposition de la progestérone, et augmentant pendant la phase mi-lutéale lorsque les deux hormones sont élevées. On attribue généralement le mécanisme d'augmentation de la température pendant la phase lutéale à un relèvement du seuil de thermorégulation lié à la progestérone, ce qui suggère que les actions thermorégulatrices de cette hormone ont lieu dans les neurones thermosensibles du système nerveux central (Auton

Neurosci, 2016, 196, 75). L'effet thermogène de la progestérone naturelle, a longtemps servi d'indicateur d'ovulation et ainsi

été utilisé en méthode contraceptive. Cet effet semble lié à la production de métabolites 5β hydrogénés. Les progestatifs de synthèse, en dehors de la dydrogestérone, subissant tous un catabolisme avec formation de dérivés 5β hydrogénés sont donc potentiellement « thermogènes » (Rev Med Interne, 1995, 16, 813). Dans une étude examinant 15 patientes sous traitement de substitution à la progestérone et qui présentaient une fièvre prolongée, de nombreuses explications ont été avancées avant que le diagnostic iatrogène ne soit posé. Cette série de cas permet de rappeler que, si l'effet thermogénique de la progestérone naturelle est bien connu, tous les progestatifs avec métabolites 5β hydrogénés ont le même effet. L'article conclut sur un autre constat important : « comme la clairance métabolique est longue,

l'effet thermogénique peut persister pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement » (Presse Med, 1994, 23, 699).



## Levure de riz rouge : les compléments alimentaires ne sont pas moins préoccupants que les médicaments ordinaires

Docteurs Virginie Bres et Christelle Philibert – Montpellier

La levure de riz rouge (LRR) contient de la monacoline K, substance possédant une homologie structurale avec la lovastatine et donc inhibitrice de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG CoA reductase) permettant d'abaisser le taux de cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides. Elle a ainsi gagné sa popularité en raison de ses propriétés de "statine naturelle". La lovastatine n'est pas commercialisée en France en tant que médicament mais la LRR est largement consommée au titre de complément alimentaire.

En 2015, l'équipe du CRPV de Montpellier s'était intéressé aux effets indésirables (EI) associés à la LRR et proposait une étude comportant une analyse des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et une revue des données de la littérature (*Thérapie*. 2016 Oct 27). L'étude des cas de la BNPV permettait de confirmer un profil d'EI musculaire pour la LRR comparable à celui des statines dites « chimiques ». Cette étude montrait également que les compléments disponibles sur le marché présentaient une grande variabilité de formulation et/ou de présence de contaminant.

En septembre 2019, une vue d'ensemble actualisée des EI associés à la LRR et déclarés dans la base internationale Vigilyze, a été partagée par le Centre de pharmacovigilance des Pays-Bas de Lareb (<https://vigilyze.who-umc.org>). La plupart des 74 EI signalés à Lareb sur la période étudiée



concerne, comme attendu, des myalgies et des troubles musculo-squelettiques (32 notifications) suivis des symptômes neurologiques tels que maux de tête, vertiges, paresthésie, confusion et troubles de mémoire. Quelques troubles gastro-intestinaux et des palpitations ont également été signalés. La survenue de pancréatites, de rhabdomyolyse et d'insuffisance hépatique sévère a également été relevée dans ce rapport. Ces cas montrent que, sans surprise, la LRR peut causer les EI typiques liés aux statines. Parallèlement à ce profil iatrogénique, cette étude montre que la LRR par l'intermédiaire des monacolines qu'elle contient, présente une efficacité validée pour abaisser le taux de cholestérol. Enfin, la LRR peut renfermer d'autres

constituants, dont bon nombre sont mal caractérisés ou mal testés sur le plan de la sécurité. Sous certaines conditions, la présence de citrinine, un métabolite toxique, ne peut être exclue pouvant entraîner une toxicité rénale. Enfin, comme avec les statines synthétiques, des interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 sont attendues. Les auteurs concluent sur le fait que les utilisateurs de LRR doivent être informés bien sûr de son rôle dans le contrôle de l'hypercholestérolémie mais aussi alertés sur le risque d'interactions médicamenteuses potentielles et des effets graves associés à son utilisation. Les auteurs insistent sur la nécessité d'une administration sous surveillance médicale.

## Bégaïement et méthylphénidate

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Le bégaïement est un trouble d'élocution fréquent chez les personnes de tous âges. La physiopathologie du bégaïement ne fait pas consensus. De nombreux facteurs semblent intervenir dans la survenue de cette altération de la parole. Une dysrégulation dopaminergique pourrait jouer un rôle. En effet, une hyperactivité des systèmes dopaminergiques centraux a été observée lors de tomographie par émission de positrons chez les personnes bègues.

Depuis quelques années, la question d'une association entre méthylphénidate et bégaïement est posée. Les données de la littérature sont contradictoires. Certaines études décrivent une amélioration de ce trouble de la parole lors de la prise de méthylphénidate. D'autres publications rapportent le bégaïement comme un effet indésirable (EI) de ce médicament. Par ailleurs, cet EI n'est pas listé dans le Résumé

des Caractéristiques du Produit. Pour estimer ce risque, une étude récente cas non-cas (étude de disproportionnalité) a été réalisée à partir la base mondiale de Pharmacovigilance Vigibase® (*Br J Clin Pharmacol*. 2019 doi: 10.1111/bcp.14097).

Une association significative entre bégaïement et méthylphénidate a été observée (ROR : 13,9 (95%: 8,6-22,5)).

Une plausibilité pharmacologique est suggérée par les auteurs. Le méthylphénidate par ses propriétés "amphétamine like" entraîne une augmentation de la concentration en dopamine synaptique. Cette hyperactivité dopaminergique pourrait ainsi favoriser la survenue du bégaïement.

En conclusion, au vu de ces données, ce signal doit être pris en compte. Ainsi, lors de la survenue d'un bégaïement chez un patient traité par méthylphénidate, il ne faut pas exclure une origine médicamenteuse.

Mé... Mé... thyl...  
phé... phé... ni... ni...  
ni... ni... date ??????

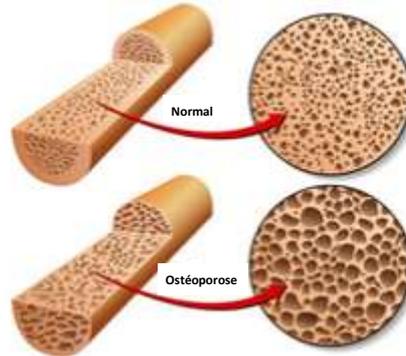
## Ostéoporoses et ostéomalaciques d'origine médicamenteuse : au delà des corticoïdes

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

En face d'une ostéoporose, comme devant tout patient, nous devons évoquer le « réflexe iatrogène », c'est-à-dire nous poser la question d'une origine médicamenteuse de la pathologie en cause : « et si c'était le médicament ? ». Devant un patient ostéoporotique, il est effectivement habituel de rechercher la prise de corticoïdes. Mais, au-delà des corticoïdes, nous savons connaissons mal les médicaments à imputer (à suspecter). Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont là pour nous aider à l'anamnèse médicamenteuse et à la prise en charge de ces patients souffrant d'effets indésirables médicamenteux.

Ainsi, pour les troubles de la minéralisation osseuse, l'équipe du CRPV de Toulouse avec les Pharmacologues et CRPV d'Oviedo, Valladolid, Montpellier et Lille ont étudié les médicaments en cause dans les bases françaises et espagnoles de pharmacovigilance. Dans cette étude, 369 observations ont été analysées en France et 64 en Espagne de 1985 jusqu'à 2015 (*Eur J Clin Pharmacol* 75,1705).

Parmi les médicaments ostéoporotiques, on retrouve, en France, après les corticostéroïdes (n=170), les antiviraux



systemiques (n=87), les antiacides (n=29), les antiépileptiques (n=27) puis les antithrombotiques (héparine, n=24). En Espagne, les corticoïdes sont imputés dans 36 % des notifications suivis des antiviraux systémiques (29 %). Il n'existe aucune observation avec les antiacides dans la banque espagnole de pharmacovigilance\*.

Parmi les médicaments à l'origine d'ostéomalacie, les deux principales classes imputées en France comme en Espagne sont les antiviraux systémiques et les antiépileptiques.

Un bel exemple indiquant l'intérêt de faire appel aux CRPV pour la prise en charge de nos patients. L'analyse des bases de pharmacovigilance reste un sujet de grande actualité médicale dans

l'intérêt de leurs patients !

*NB : d'autres médicaments sont à l'origine d'ostéoporose et ne sont pas cités dans ce résumé comme, parmi les plus fréquents, des inhibiteurs de l'aromatase, les agonistes et antagonistes de la gonadoréline, un antiandrogène (abiratérone) ou le méthotrexate (Petit manuel des Troubles d'Origine Médicamenteuse, Prescrire Editions, 2014, 175).*

## Vous nous avez rapporté : anémie hémolytique tardive et pipéraquine / dihydroartémisinine (Eurartesim®)

Docteurs Virginie Bres et Marie-Andrée Bos Thompson – Montpellier

Un homme de 62 ans, de retour du Niger depuis une dizaine de jours a été hospitalisé devant une fièvre supérieure à 39°C avec des épisodes de céphalées avec frissons et une asthénie. L'examen parasitologique retrouve la présence de *Plasmodium falciparum* (Pf) avec une parasitémie à 1,5%. Ce tableau clinico-biologique a justifié une prise en charge médicamenteuse par l'association pipéraquine/dihydroartémisinine (Eurartesim®), 4 cpj pendant 3 jours, avec une première prise à 21h le jour même. L'évolution est favorable rapidement. Lors de la visite de contrôle à trois semaines, le patient présente une parasitémie négative mais rapporte à nouveau une asthénie. Les examens biologiques montrent une diminution du taux d'hémoglobine à 10,7g/100 mL, une concentration d'haptoglobine effondrée et une augmentation du nombre de réticulocytes à 298 G/L. Le diagnostic d'anémie hémolytique tardive est proposé à J22 du début de la prise en charge thérapeutique.

En raison de son efficacité, l'artémisinine et ses dérivés sont recommandés tant dans les pays endémiques que non

endémiques en première intention pour le paludisme à Pf. Toutefois, dès 2010, des cas d'anémie hémolytique tardive liés à l'artésunate puis aux autres dérivés ont été déclarés, principalement en Europe et aux États-Unis, ainsi que dans des pays endémiques (*Morb Mortal Wkly Rep*, 2014 63, 753). Le mécanisme par lequel l'artémisinine et ses dérivés induisent une anémie hémolytique retardée chez les patients atteints

de paludisme grave n'est pas entièrement compris. Les hématies infectées par Pf seraient débarrassées de leurs restes de parasites dans la rate après avoir été exposés à un dérivé de l'artémisinine, ce qui générerait des globules rouges "piqués". Ils ne seraient pas détruits aussitôt et continueraient donc de circuler, mais auraient une durée de vie plus courte. Lorsque ces globules rouges "autrefois infectés" seraient finalement détruits, ils provoqueraient

alors une anémie hémolytique d'apparition retardée (*Blood*, 2014 124, 167). Les spécialistes recommandent donc de surveiller attentivement les patients traités à l'artémisinine et ses dérivés jusqu'à 4 semaines, pour surveiller les signes et symptômes d'hémolyse et proposer, si nécessaire, un traitement approprié (*Am J Trop Med Hyg*, 2017 96, 1185).



# Addictovigilance

## Consommation de substances chez des patients sous trithérapie VIH en contexte de ChemSex : améliorer nos connaissances pour mieux prévenir les interactions dangereuses

Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre -Toulouse

Les interactions entre substances peuvent s'établir par plusieurs mécanismes tels que l'inhibition ou l'induction des enzymes hépatiques du CYP450, des enzymes de la glucuroconjugaison (permettant la transformation en composés hydrosolubles) ou des protéines d'absorption/ d'efflux cellulaire (telles que la P-glycoprotéine).

Des auteurs anglais se sont intéressés aux interactions entre médicaments antirétroviraux (ARV) utilisés contre le VIH et drogues récréatives ('party drugs') utilisées dans les pratiques de ChemSex (usage de substances psychoactives en contexte sexuel) (*AIDS*, 2015,29,1585). Le premier constat est celui du manque de données factuelles sur cette question, notamment par défaut d'attribution des effets à des interactions ou méconnaissance des consommations des patients.

Les substances métabolisées par les CYP3A4 ont un potentiel d'interaction fort entre elles. Ainsi, la co-administration d'inhibiteurs de la 5 PDE (phosphodiesterase) stimulant l'érection métabolisés par le CYP3A4, tels que le sildénafil (Viagra®) ou le tadalafil (Cialis®), et d'ARV inhibiteurs du CYP3A4 tels que le ritonavir (Norvir® et combinaisons) ou le cobicistat (en association dans Genvoya®, Stribild®), conduit à une augmentation des concentrations sanguines des médicaments de la dysfonction érectile, augmentant le risque de survenue d'effets indésirables liés à ces médicaments : troubles de la vision, érection prolongée, troubles du rythme cardiaque et potentiellement mort subite. De la même manière, l'exposition à des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam Xanax®, diazépam Valium®, utilisées

pour potentialiser les effets d'autres drogues ou gérer les descentes) peut être augmentée en présence d'inhibiteurs du CYP3A4, ce qui entraîne un risque augmenté de dépression respiratoire et sédation. Une accumulation de kétamine en présence d'inhibiteurs du CYP3A4 est également attendue. Inversement, des médicaments inducteurs du CYP3A4 pourraient diminuer les concentrations et donc les effets des 'party drugs' et conduire les sujets à répéter les doses pour obtenir les effets attendus ou avoir recours à l'injection intraveineuse pour limiter les effets de premier passage hépatique. Ces deux alternatives exposant davantage au risque de surdose. A un degré moindre, des interactions sont attendues avec les ARV suivants : l'efavirenz (Sustiva®), l'étravirine (Intelence®) et la névoparine (Viramune®), ou avec les 'party drugs' suivantes : métamphétamine, cocaïne, méphédronne et MDMA ('ecstasy').

Les auteurs insistent sur l'importance d'un interrogatoire recherchant la consommation de substances autres que celles prescrites par les médecins prenant en charge des patients traités par ARV, pour adapter l'information voire le traitement par ARV si les sujets persistent dans leurs consommations.

Rappelons que parmi les décès liés à la pratique du ChemSex en France, une polyconsommation de substances est impliquée dans 75% des cas.

Le site internet [hiv-druginteractions.org/checker](http://hiv-druginteractions.org/checker) (en anglais) peut-être un appui pour connaître les interactions (médicamenteuses ou non médicamenteuses) avec les ARV. Le centre d'Addictovigilance est aussi là pour vous informer sur ces interactions.

## Persistance de l'usage du tramadol après traitement de la douleur aiguë

Professeur Anne Roussin - Toulouse

Dans le contexte de la crise des opioïdes aux Etats-Unis et du fait d'une perception de moindre risque d'addiction avec le tramadol en comparaison aux autres antalgiques opioïdes, ses prescriptions ont fortement augmenté dans ce pays ces dernières années. Une étude de cohorte rétrospective états-unienne (2009-2018) a suivi les trajectoires de prescription des antalgiques opioïdes de 357844 patients initialement traités par ces médicaments pour une douleur aiguë postopératoire (*BMJ* 2019 365, 1849). En comparaison avec les autres antalgiques opioïdes (l'hydrocodone et l'oxycodone étant les plus fréquemment utilisés), le tramadol était associé à un risque plus élevé de prescription entre 3 et 6 mois après chirurgie.



En France, le tramadol est l'antalgique opioïde le plus fréquemment prescrit (*ANSM, Rapport sur les antalgiques opioïdes*, 2019). Les données françaises d'addictovigilance ont montré que la persistance des prises de tramadol semble plus souvent liée à la crainte de ressentir les signes du sevrage ou à la recherche d'un effet psychoactif du tramadol autre que le soulagement de la douleur : effet stimulant, anxiolytique, hypnotique, euphorisant, bien être, oubli des problèmes (*Thérapie* 2015 70, 203). Ces raisons d'usage chronique liées aux mécanismes moléculaires d'action à la fois opioïdes et monoaminergiques doivent être connues des prescripteurs de manière à réduire le risque de mésusage, d'abus et d'addiction au tramadol.

## Augmentation des complications sanitaires graves de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France

**Association Française des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance**

**Le réseau français d'addictovigilance alerte sur l'augmentation de l'usage non médical du protoxyde d'azote en France et sur l'augmentation des complications sanitaires graves, notamment des atteintes neurologiques sévères survenues dans le cadre d'une consommation massive et / ou prolongée de ce protoxyde d'azote ([www.addictovigilance.fr](http://www.addictovigilance.fr)).**

Ces atteintes neurologiques se caractérisent par des polyneuropathies axonales sensitivo-motrices, d'expression quelquefois sévère avec signes de dénervation active, et par des scléroses combinées de la moelle. La toxicité du protoxyde d'azote est liée à une inactivation et/ou carence en vitamine B12 qu'il induit en interagissant avec le métabolisme de celle-ci. Des travaux récents suggèrent également une toxicité axonale directe du protoxyde d'azote, expliquant une progression de la symptomatologie neurologique malgré l'arrêt du protoxyde d'azote et le traitement par vitamine B12 (*Front Neurol.* 2019;10:704). La survenue de 8 cas d'atteintes neurologiques graves signalées par le CEIP-Addictovigilance de Lille dans la seule région des Hauts-de-France, depuis le début de l'année 2019, est particulièrement préoccupante.

La présence de nombreuses cartouches métalliques retrouvées sur la voie publique témoigne de l'importance et de la facilité d'accès au protoxyde d'azote sur l'ensemble du territoire français. Ces cartouches destinées à un usage culinaire (utilisé comme gaz propulseur pour la préparation de crèmes) sont détournées de leur usage et inhalées le plus souvent *via* des ballons. Les effets recherchés par les usagers, souvent des adolescents et des jeunes adultes, sont notamment l'euphorie, la distorsion des perceptions (auditives, visuelles...), la sensation de dissociation, le « flottement », et la désinhibition (Bulletin national d'Addictovigilance. janvier 2019). La durée de ces effets est brève (2-3 minutes) conduisant souvent à des prises répétées. Cette pratique comporte des risques aigus bien

identifiés : nausées, céphalées, confusion, chute, perte de connaissance, asphyxie ou arythmie [3]. Des cas de décès ont même été rapportés. Elle comporte également des risques liés à des usages répétés comme les atteintes neurologiques graves citées plus haut. Certaines atteintes neurologiques sont irréversibles, observées après des usages, massifs, voire quotidiens (usage facilité par des bonbonnes « smartwhip » contenant l'équivalent de 80 à 100 cartouches), faisant suspecter une addiction qui entretient les consommations. L'évolution défavorable de ces complications peut être évitée, par un diagnostic immédiat, un arrêt rapide et total des consommations ainsi qu'une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécialisée en Neurologie pour mise en place d'une vitaminothérapie.

Cette alerte a été prise en compte par les pouvoirs publics (Comité Scientifique Permanent Psychotropes, stupéfiants et addictions. 19 septembre 2019 [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1a0fc72bdfef9f26017128df3dbe50b4.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a0fc72bdfef9f26017128df3dbe50b4.pdf)). Dans l'attente des démarches éventuelles administratives, réglementaires ou industrielles, l'Association souhaite sensibiliser tous les professionnels de santé concernés par ce phénomène (infirmiers et médecins scolaires, médecins généralistes, professionnels des urgences, services de Neurologie, CSAPA\*, CAARUD\*...) ainsi que les associations d'usagers afin d'optimiser l'information, la prévention, le repérage et la prise en charge clinique, addictologique et thérapeutique de ces patients. Enfin, pour toute information complémentaire ou signalement de cas, n'hésitez pas à prendre contact avec le centre d'addictovigilance le plus proche.

\*CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ;

\*CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues



### Centre d'Addictovigilance de Toulouse

Tel 05 62 26 06 90 ou 05 61 14 56 06

E-mail : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

Départements : 09, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82.

### Centre d'Addictovigilance de Montpellier

Tel : 04 67 33 67 49

E-mail : [pharmacodependance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)

Départements : 11, 30, 34, 48, 66, 988.

# Médicaments & Reproduction



## Pourquoi vacciner les femmes enceintes contre la grippe ?

**Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse**

Les femmes enceintes, notamment aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, font partie, comme les sujets âgés ou les jeunes enfants, des populations vulnérables au virus de la grippe. Des études ont montré plus de complications broncho-pulmonaires, d'hospitalisations et de décès chez les femmes touchées par la grippe pendant leur grossesse qu'en population générale.

De nombreuses études pharmacoépidémiologiques sur des milliers de femmes vaccinées contre la grippe pendant la grossesse n'ont pas retrouvé d'association entre la vaccination et des effets délétères sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus (mortalité fœtale, malformations congénitales ou prématurité). Par ailleurs, la vaccination apporte une protection du nourrisson dans les premiers mois de vie du fait d'un passage transplacentaire des anticorps IgG maternels.

Compte tenu de ces données, le vaccin contre la grippe est recommandé chez les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse.



Vaccination contre la Grippe

## Pharmacologie Sociale

### Changements multiples des statuts de produits de santé

**Docteurs Marie Castanié et Haleh Bagheri - Toulouse**

Les produits utilisés par les consommateurs à des fins de santé ou de bien-être peuvent revêtir différents statuts réglementaires (médicament, dispositif médical, cosmétique, complément alimentaire). Leurs cadres réglementaires sont plus ou moins stricts selon le statut avec des obligations pré- et post-marketing différents. La porosité des frontières entre ces statuts permet, pour un même produit, de changer de statut dans le temps.

Nous avons réalisé une revue des changements de statut de « médicament » vers un « produit avec statut moins strict » répertoriés entre 2009 et 2019. Nous avons identifié un total de 102 changements de statut : 88% du statut médicament vers « complément alimentaire », 6% vers un statut « cosmétique » et enfin 6% vers un statut « dispositif médical ». Souvent, ces changements surviennent sans aucune modification du produit de santé et parfois 2 statuts différents coexistent pour le même produit (exemple : les complexes poly vitamines avec à la fois un statut médicament et complément alimentaire). Ces changements de statut ont été favorisés cette dernière décennie par le déremboursement de certains médicaments (veinotoniques, ...). Néanmoins, un statut à moindre exigence réglementaire peut affecter la qualité du produit et/ou l'information

développée aux patients ou consommateurs. L'alerte récente de l'ANSES sur la berberrine (complément alimentaire régulant la glycémie et la cholestérolémie) mettant en garde contre les interactions médicamenteuses illustre bien cet aspect <https://www.anses.fr/fr/content/utilisation-de-plantes-%C3%A0-base-de-berb%C3%A9rine-dans-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>



Compléments alimentaires à base de plantes contenant de la Berbérine

# Brèves des Agences du Médicament

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

⇒ **Sulfadiazine argentique crème Flammazine®** : ne pas utiliser sur les plaies autres que les brûlures et réserver son utilisation à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois.

- **Note de BIP** : le mécanisme d'action de ce médicament, indiqué dans pour les infections chez le brûlé du second degré repose 1) sur l'effet de la sulfadiazine argentique qui libère progressivement l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe 2) au pouvoir bactériostatique de la sulfonamide libérée. Ce médicament est essentiellement efficace sur les germes gram négatifs, tels que *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique), *Aerobacter aerogenes* (*Enterobacter*), *Klebsiella pneumoniae* ainsi que sur le staphylocoque doré.

⇒ **Alpha-amylase et réactions anaphylactiques** : Les réactions d'hypersensibilité associées à l'utilisation des spécialités à base d'alpha-amylase sont généralement cutanées mais incluent également des réactions anaphylactiques à type d'urticaire, angiooedème et/ou bronchospasme, chocs anaphylactiques. Lors de la prescription ou de la délivrance de spécialités à base d'alpha-amylase, il convient :

- d'informer les patients du risque de réactions d'hypersensibilité notamment de réactions et de chocs anaphylactiques
- de vérifier auprès des patients l'absence d'antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- d'informer les patients sur la nécessité d'arrêter le traitement et de consulter rapidement un médecin en cas de réaction d'hypersensibilité et notamment en cas d'apparition des signes suivants : éruption cutanée telle qu'urticaire et/ou difficultés à respirer et/ou gonflement du visage.

⇒ **Mébutate d'ingénol Picato®** : utiliser avec précaution chez les patients aux antécédents de cancer de la peau.

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

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

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

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

- **Emicizumab Hemlibra**<sup>®</sup>, 30 mg/ml et 150 mg/ml, solution injectable indiqué dans l'extension d'indication :  
« En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. Peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983128/fr/hemlibra](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983128/fr/hemlibra)

- **Lumacaftor et ivacaftor Orkambi**<sup>®</sup>, 100 mg/125 mg et 150 mg/188 mg, granulés en sachet indiqué dans :  
« Traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982975/fr/orkambi](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982975/fr/orkambi)

- **Tafamidis Vyndaqel**<sup>®</sup>, 20 mg, capsule molle indiqué dans :  
« Traitement de l'amylose à transthyréline (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2985026/fr/vyndaqel](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2985026/fr/vyndaqel)

- **Rucaparib Rubraca**<sup>®</sup>, 200 mg – 250 mg et 300 mg, comprimé pelliculé dans une des deux indications :  
« En monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3112780/fr/rubraca](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3112780/fr/rubraca)

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

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

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

- **Brigatinib Alunbrig**<sup>®</sup>, comprimé indiqué dans :  
« En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3120813/fr/alunbrig](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3120813/fr/alunbrig)

- **Chlorure de Trosipium Urivesc**<sup>®</sup>, 60 mg, gélule à libération prolongée indiqué dans :  
« Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor). »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3115228/fr/urivesc](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3115228/fr/urivesc)

- **Dacomitinib Vizimpro**<sup>®</sup>, 15 mg - 30 mg et 45 mg, comprimé indiqué dans :  
« En monothérapie, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon 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/p\\_3120847/fr/vizimpro](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3120847/fr/vizimpro)

- **Rizankizumab (Skyrizi)**<sup>®</sup>, 75 mg, solution injectable en seringue préremplie indiqué dans :  
« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3117688/fr/skyrizi](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3117688/fr/skyrizi)

- **Lidocaïne (Lidocaine Aguettant)**<sup>®</sup>, solution injectable indiqué dans les extensions d'indication suivantes spécifiques à une administration par voie intraveineuse (IV) :

- « Chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an
  - En prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse.
- Chez l'adulte par voie intra-veineuse
  - En prévention des douleurs post-opératoires,
  - Afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3121607/fr/lidocaine-aguettant](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3121607/fr/lidocaine-aguettant)

- **Méthadone Zoryon**<sup>®</sup>, 5 mg – 10 mg - 20 mg – 40 mg, gélule et ZORYON 5 mg – 10 mg – 20 mg – 40mg, sirop indiqué dans :

- « Chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3113701/fr/zoryon](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3113701/fr/zoryon)

A vos Agendas !

---



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