



# BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

INFOS IMPORTANTES - ALERTES Page 3

PHARMACOLOGIE CLINIQUE Page 5

- [Les anticorps anti-CGRP, un vrai casse-tête...](#)

PHARMACOVIGILANCE Page 6

- [Citalopram et escitalopram, augmentation du QT et contre-indications](#)
- [Traitement antiparkinsonien par IMAO-B et risque d'interaction](#)
- [Protéinurie avec la rosuvastatine](#)
- [Hématome cérébral sous acalabrutinib](#)

PHARMACOEPIDEMOLOGIE Page 9

- [Les Inhibiteurs de Pompe à Protons \(IPP\) et le cancer gastrique](#)
- [Médicaments du TDAH et risque cardiovasculaire](#)

MEDICAMENT ET REPRODUCTION Page 10

- [Quels risques en cas de vaccination ROR dans le mois précédant le début d'une grossesse ?](#)

PHARMACOLOGIE SOCIALE Page 11

- [Dispensation d'un médicament à un mineur](#)

ADDICTOVIGILANCE Page 12

- [Les designer benzodiazépines : une famille méconnue de produits de synthèse à visée récréative](#)
- [Enquête OSIAP 2022 : toujours le Purple Drank !](#)

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE Page 13

- [Dépistage du déficit en DPD : et si l'uracilémie ne suffisait pas...](#)

## EDITORIAL

*La folie Ozempic*

*Il ne se passe pas une semaine sans que les analogues du GLP-1 ne fassent la une. Le sémaglutide, le liraglutide ou le dulaglutide sont de plus en plus utilisés dans le diabète de type 2 mais ont également (pour les deux premiers) obtenu une autorisation dans le traitement de l'obésité en raison de leur effet anorexigène. Alors que, sur les réseaux sociaux, les influenceurs vantent leurs effets spectaculaires sur le poids, alimentant par ailleurs le délire collectif sur le culte du corps, on constate aussi diverses répercussions : ruptures de stock dommageables pour les patients diabétiques, trafic d'ordonnances falsifiées en France, revente en Europe de faux stylos d'Ozempic contenant de l'insuline, explosion de la valeur boursière du fabricant Novo Nordisk qui a dépassé le PIB du Danemark, chute de celle des géants de l'alimentaire comme Walmart en raison de la baisse de la consommation alimentaire (US) et même enthousiasme des compagnies aériennes dont les avions pèseraient moins lourd... On parle aussi du mésusage (utilisation d'Ozempic par des personnes non diabétiques) : le chiffre de la CNAM de 1-2% est probablement sous-estimé mais ce phénomène, bien que préoccupant, ne peut être tenu pour responsable des ruptures de stocks qui sont plutôt la conséquence de l'explosion de la demande mondiale.*

*En revanche, il est rarement question des effets indésirables graves liés à l'utilisation d'analogues du GLP-1 : ils sont rares mais pourtant bien présents. Exemple marquant, nos confrères du CRPV de Rouen ont reçu le cas d'une jeune fille de 17 ans qui a été hospitalisée pour une pancréatite aiguë après s'être administrée une injection de Trulicity (dulaglutide), le médicament de sa mère diabétique. Il faut aussi avoir conscience des risques d'anaphylaxie, de pathologies vasculo-biliaires, d'obstructions intestinales, ou encore de cancers thyroïdiens. Des signaux sont en cours d'analyse au niveau européen concernant les comportements suicidaires et les pneumopathies d'inhalation en cas d'anesthésie générale (en raison du ralentissement de la vidange gastrique). Chez les patients atteints de diabète de type 2 ou d'obésité sévère résistante, ces risques sont acceptables car contrebalancés par un bénéfice clinique jugé important, mais ils ne le sont plus dans le cadre d'une utilisation esthétique, de confort, pour perdre quelques kilos. Nous devons être avertis et avertir que cette pratique est imprudente. D'autant que, non encadrés médicalement, certains patients s'injectent des doses maximales d'emblée, sans respecter l'escalade posologique recommandée.*

*Le Wegovy (sémaglutide indiqué dans l'obésité) sera prochainement commercialisé en France. Les modalités de prescription et de remboursement ne sont pour l'heure pas précisées. Nous pensons qu'il serait pertinent d'opter pour un remboursement ciblant l'obésité morbide résistante et, surtout, de restreindre la prescription, au moins initiale, aux spécialistes de l'obésité. Sans cela, les médecins généralistes risquent d'être harcelés par certains patients déjà prêts à tout pour se procurer ces produits. Aux Etats-Unis, des cliniciens ont décrit des patients qui ont essayé d'augmenter leur taux d'HbA1c pour obtenir un diagnostic de diabète ou qui ont essayé de prendre du poids pour atteindre un IMC qui leur permettrait de bénéficier d'un remboursement. Espérons que l'on ne doive pas faire face dans l'avenir à un détournement incontrôlable qui serait automatiquement associé à une recrudescence des effets indésirables...*

*Jean-Luc Faillie (Montpellier)*



Toulouse



Montpellier

## VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

Les pharmacologues médicaux sont des spécialistes du médicament, médecins et pharmaciens, qui ont pour missions l'évaluation et le suivi de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, les vigilances associées aux médicaments et aux drogues, l'information sur le bon usage du médicament et l'enseignement de la pharmacologie médicale auprès des étudiants en santé et des professionnels de santé. Les services de pharmacologie médicale et toxicologie des CHU de Montpellier et de Toulouse regroupent plusieurs structures médicales : centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, centres d'addictovigilance, laboratoires de toxicologie et de suivi thérapeutique pharmacologique, unités de pharmacologie clinique et pharmaco-épidémiologie et unité de prévention du dopage.

## NOUS CONTACTER

### Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

#### Pr Agnès Sommet

CHU de Toulouse,  
37, allées Jules-Guesde  
31000 Toulouse, France  
Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

### Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

#### Pr Jean-Luc Faillie

CHU de Montpellier, 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

Tel : 04 67 33 67 57  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>  
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)  
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](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/>

### 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)

### 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)

### 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)

### Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

Site : <https://www.chu-toulouse.fr/-pharmacocinetique-et-toxicologie->

BIP31.fr devenu BIP Occitanie fait partie de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le médicament. Les membres de l'ISDB publient des informations comparatives indépendantes sur le médicament reposant sur des données probantes afin d'aider les professionnels de santé à améliorer leurs pratiques de prescription tout en servant au mieux les intérêts des patients.



### ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

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) (Occitanie Ouest) ou [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr) (Occitanie Est) en indiquant votre spécialité.

### DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTERETS

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



# INFORMATIONS IMPORTANTES ET ALERTES CONCERNANT LE BON USAGE ET LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS

ANSM

- Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : la recherche d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) est obligatoire avant tout début de traitement (26/09/2023) : [lien](#)
- Les vaccins à ARNm n'augmentent pas le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la différence des vaccins à vecteur adénoviral (11/10/2023) : [lien](#)
- Encore trop de grossesses sous carbamazépine : renforcement de l'information pour limiter l'exposition (12/10/2023) : [lien](#)
- Antiépileptiques et grossesse : mieux connaître les risques pour l'enfant à naître (29/11/2023) : [lien](#)
- Point de situation sur la surveillance des vaccins HPV (01/12/2023) : [lien](#)
- En cas de rhume, évitez les médicaments vasoconstricteurs par voie orale ! (01/12/2023) : [lien](#)
- Chlorhexidine : attention au risque de réaction allergique immédiate grave (04/12/2023) : [lien](#)
- Flécaïnide à libération prolongée : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement (04/12/2023) : [lien](#)

EMA

- Les fibrillations auriculaires peuvent être considérées comme un effet indésirable des esters éthyliques d'acides Oméga-3 (12/10/2023) : [lien](#)
- L'EMA alerte sur la circulation de stylos Ozempic falsifiés (semaglutide, 1mg, solution injectable) en Europe (22/10/2023) : [lien](#)
- Le PRAC n'établit à ce jour pas de lien entre la prise de médicaments de la classe des analogues de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et la survenue de cancers de la thyroïde au vu des données disponibles (03/11/2023) : [lien](#)

## Commentaire :

*Jean-Luc Faillie (Montpellier)*

Le PRAC a considéré qu'aucune mise à jour du RCP n'était justifiée cependant nous estimons que, d'après les données actuellement disponibles, il existe un faisceau d'arguments suggérant fortement un risque rare mais présent de cancer de la thyroïde chez les patients traités par analogues du GLP-1 :

- Un mécanisme potentiel est suggéré par l'intermédiaire des récepteurs au GLP-1 exprimés dans les tissus thyroïdiens.
- D'après les données précliniques, les études de carcinogénicité chez le rat et la souris ont démontré un risque accru de carcinomes médullaires dose et temps dépendant avec les analogues du GLP-1, même si la pertinence pour l'homme est inconnue.
- D'après les données des essais cliniques, sans toutefois atteindre la signification statistique (probablement par manque de puissance statistique nécessaire pour étudier ce risque), les méta-analyses d'essais cliniques ont montré une tendance à l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les patients traités par analogues du GLP-1.
- D'après les données de pharmacovigilance internationale, les cas rapportés au niveau international génèrent un signal sur les cancers thyroïdiens.
- Concernant les données observationnelles, une grande étude pharmaco-épidémiologique cas-témoin dans le SNDS retrouve le risque accru de cancer thyroïdien et de cancer médullaire de la thyroïde avec la classe des analogues du GLP-1.
- Dans les informations de prescription de la FDA américaine, les analogues du GLP-1 sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2). Le risque de cancer thyroïdien est mentionné en précaution d'emploi et dans les effets indésirables.

Il nous semblait ainsi recommandable que les professionnels de santé et patients européens puissent bénéficier d'avertissement et de précaution d'emploi concernant ce risque potentiel.

3



# INFORMATIONS IMPORTANTES ET ALERTES CONCERNANT LE BON USAGE ET LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS

EMA

- Recommandations sur les nouvelles données de sécurité des médicaments à base de pseudoéphédrine (vasoconstricteurs par voie orale) (01/12/2023) : [lien](#)

## Commentaire :

*Haleh Bagheri et Margaux Lafaurie (Toulouse)*

A la demande de l'ANSM, le PRAC a évalué les nouvelles données de sécurité des médicaments à base de pseudoéphédrine (vasoconstricteurs par voie orale). Cette demande fait suite à la survenue des effets graves de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) liée à un pic hypertensif et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) pouvant survenir chez des sujets sans antécédent ou facteur de risque. Le PRAC a uniquement proposé l'ajout de contre-indication et mise en garde pour l'utilisation de ces médicaments. La France a exprimé un avis divergent auprès du comité lors du vote des conclusions du PRAC souhaitant des mesures plus contraignantes pour minimiser leur risque et la non prise en compte de la gravité des effets indésirables auxquels les patients sont inutilement exposés pour soulager un symptôme bénin bénéficiant d'alternatives sûres. En effet, le risque de PRES et de RCVS s'ajoute aux risques graves déjà identifiés pour la pseudoéphédrine (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, etc.) et dont des cas, bien que très rares, continuent à être rapportés en pharmacovigilance malgré les mesures de réduction du risque que sont notamment les nombreuses contre-indications, la fiche d'aide à la dispensation distribuée aux pharmaciens et le document d'information remis aux patients depuis 2020. Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) va examiner dans les prochains mois la recommandation formulée par le PRAC afin de statuer sur le nouveau rapport bénéfice / risque de ces médicaments. Il transmettra son avis à la Commission européenne pour décision. Néanmoins, nous rappelons que le CRPV de Toulouse, rapporteur du dossier, avait demandé une inscription sur liste (prescription médicale obligatoire) pour les vasoconstricteurs par voie orale (comme ceux utilisés par voie nasale) en 2008 puis en 2012. Cette proposition n'a pas été adoptée au niveau national. Cette mesure pourrait permettre une réduction du mésusage de ces médicaments, identifié comme facteur de risque des effets indésirables graves.

SFPT

- Généralisation nécessaire de l'accès à la naloxone (08/11/2023) : [lien](#)

4





### LES ANTICORPS ANTI-CGRP, UN VRAI CASSE-TÊTE...

*Cindy Fraysse, Hélène Catala (Toulouse)*

La surconsommation médicamenteuse chez des patients migraineux peut entraîner des céphalées par abus médicamenteux (*medication-overuse headaches*, MOH). Les MOH se définissent par une surconsommation d'AINS-paracétamol-aspirine  $\geq 15$  jours par mois ou de triptans-opiacés  $\geq 10$  jours par mois, entretenant le cercle vicieux de dépendance et de douleur. Chez ces patients ayant un double diagnostic de migraine et de MOH, certains ne répondent ou ne tolèrent pas les traitements déjà existants.

Récemment, plusieurs anticorps monoclonaux anti-CGRP ont obtenu l'AMM dans le traitement de fond de la migraine avec un Service Médical Rendu important du fait de leur efficacité et de leur bonne tolérabilité. Mais, coup dur ! L'Amélioration du Service Médical Rendu étant insuffisante (ASMR V) du fait d'absence d'études comparatives, ces médicaments ne font pas l'objet d'une prise en charge par l'Assurance Maladie au plus grand désarroi des patients et des soignants. A ce jour, la France est le seul pays d'Europe à ne pas rembourser ces médicaments... Du fait de leur coût onéreux et de leur mode d'administration (sous cutané ou IV), leur prescription est limitée au milieu hospitalier.

C'est pour cela qu'une étude de phase 4 en double aveugle versus placebo visant à évaluer l'efficacité de l'eptinezumab associée à une brève intervention éducative chez des patients présentant un double diagnostic de migraine chronique associé à des MOH est en cours au CHU de Toulouse, ouvrant de nouvelles perspectives pour ces patients et l'espoir d'un changement d'opinion auprès des autorités compétentes.



CITALOPRAM ET ESCITALOPRAM, AUGMENTATION DU QT ET CONTRE-INDICATIONS

Véronique Pinzani (Montpellier)

En novembre 2011, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en accord avec l'EMA (Agence européenne du médicament), informait les professionnels de santé des résultats d'une étude indiquant que le citalopram (un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine, ISRS) induit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT [1]. Dès lors, le citalopram est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital du QT ou utilisant d'autres médicaments connus pour induire des allongements du QT. L'escitalopram (forme lévogyre du citalopram) est également concerné.

En 2017, l'équipe du CRPV de Toulouse interrogeait la base internationale de pharmacovigilance VigiBase et confirmait l'existence de ce signal parmi les autres ISRS (Figure) [2]. Cependant, malgré les recommandations mentionnées dans le RCP, une étude menée en 2019 [3] révèle que le citalopram et l'escitalopram restent toujours prescrits en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement du QT. Parmi les classes les plus prescrites et contre-indiquées, on retrouve les antiarythmiques (amiodarone, sotalol) et les antipsychotiques (halopéridol, cyamémazine, amisulpride, chlorpromazine, tiapride) y compris utilisés comme antiémétiques (dropéridol).

En mai 2022, l'ANSM rappelait le risque d'allongement du QT avec ces deux antidépresseurs et, notamment les contre-indications avec les médicaments suivants [4] :

- antiarythmiques de la classe IA et III
- antipsychotiques et antidépresseurs tricycliques
- certains agents anti-microbiens (exemple : sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitements antipaludiques en particulier l'halofantrine)
- certains antihistaminiques (astemizole, hydroxyzine, mizolastine)

Ces contre-indications ne semblent pas encore connues de tous.

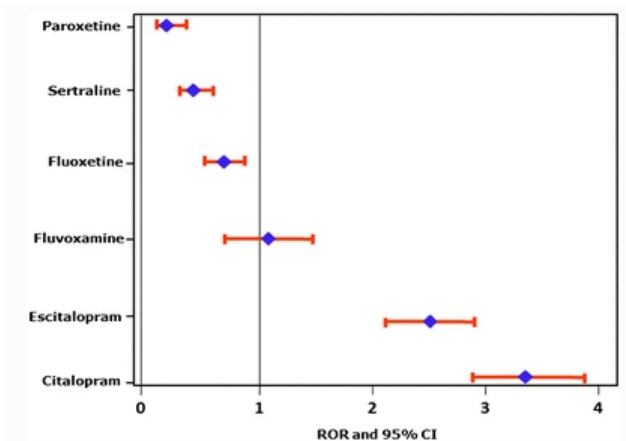


Figure. Augmentation du QTc chez des personnes sous ISRS (données VigiBase sur 855 notifications). ROR : Reporting Odds Ratio

(1) Afssaps (2011) Lettre aux professionnels de santé. Citalopram (Seropram® et génériques) : allongement dose-dépendant de l'intervalle QT.

(2) Qjero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guilton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, Montastruc F, Montastruc JL. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Oct;234(20):3075-3081

(3) Chastang A, Renet S, Corny J, Beauissier H, Petre A, Lillo-Lelouet A, Phan Thi T T, Bézie Y. Impact of hospital pharmacist interventions on the combination of citalopram or escitalopram with other QT-prolonging drugs. *Int J Clin Pharm*, 2019 Feb;41(1):42-48.

(4) <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt>



**TRAITEMENT ANTIPARKINSONNIEN PAR IMAO-B ET RISQUE D'INTERACTION : UN FAIT MARQUANT**

Sonya Koester, Véronique Pinzani (Montpellier)

Le traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson repose soit sur l'apport direct de la lévodopa (L-dopa) qui se transforme en dopamine dans le cerveau, soit sur la prescription d'agonistes dopaminergiques qui agissent directement sur les récepteurs post-synaptiques dopaminergiques mais aussi sur l'utilisation d'inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) et de la monoamine oxydase B (IMAO-B) qui empêchent la dégradation de la dopamine dans le cerveau. La L-dopa peut aussi être associée avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC) afin de permettre à la dopamine d'atteindre le cerveau.

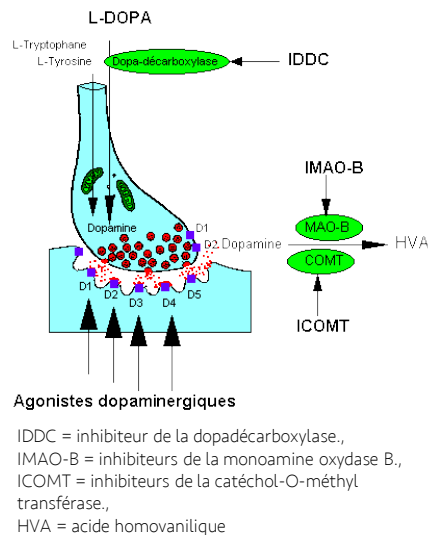
Les IMAO sont divisés en deux groupes : les IMAO-A, utilisés en tant qu'antidépresseurs et les IMAO-B utilisés dans la maladie de Parkinson. Les IMAO-B exposent également à la survenue de syndromes sérotoninergiques ou de crises hypertensives notamment s'ils sont associés à des médicaments augmentant le taux de sérotonine ou à des médicaments de la famille des triptans ou des vasoconstricteurs.

**Cas clinique :**

Mr X, 67 ans, atteint d'une maladie de Parkinson, consulte son neurologue pour des fluctuations motrices en fin de doses. La **rasagiline** (Azilect), un IMAO-B, est alors ajouté à son traitement de base par levodopa+bensérazine (Modopar). Le patient est par ailleurs suivi par son médecin généraliste pour des troubles vasculaires (sténose carotide, accident vasculaire cérébral et cardiopathie ischémique). Son ordonnance comporte : atorvastatine 40 mg/j, bisoprolol 1,25 mg/j, perindopril 4 mg/j et **tramadol** LP 300 mg /j. Sa femme constate une majoration progressive de la rigidité, puis apparition d'une hyperthermie qui devient difficilement contrôlable à plus de 41°C et qui motive son hospitalisation. Le diagnostic de syndrome sérotoninergique est retenu.

**Interaction entre rasagiline et tramadol :** le RCP du tramadol contre-indique son utilisation en présence d'un IMAO (sans préciser A ou B). En revanche, on ne retrouve pas cette contre-indication dans les RCP des 3 IMAO-B commercialisés pour la maladie de Parkinson, ce qui peut conduire à des prescriptions erronées. Le risque de syndrome sérotoninergique est toutefois précisé dans le RCP, partie effets indésirables pour la rasagiline et dans les interactions potentielles à prendre en compte pour la ségiline, et non évoqué du tout pour le safinamide (deux autres IMAO-B). Il est donc important de connaître ce risque d'autant que les IMAO-B bloquent de manière irréversible la MAO-B, expliquant la durée d'action prolongée de ces médicaments.

Les discordances entre les RCP peuvent représenter des situations dangereuses et constituent des faits marquants qu'il est utile de déclarer à votre CRPV.



Mécanismes d'action des principaux médicaments antiparkinsoniens (d'après le site de l'université médicale de Rennes)

L-DOPA + IDDC	Agonistes dopaminergiques	ICOMT	IMAO-B	divers
L-dopa + bensérazide (Modopar®), L-dopa + carbidopa (Sinemet®), Duodopa®)	Pramipexole (Sifrol®), Ropinirol (Requip®), Piribédil (Trivastal®), Bromocriptine (Parlodel®), Rotigotine (Neupro®), Apomorphine (Apokinin®).	Entacapone (Comtan®)*, Tolcapone (Tasmar®)*	Sélagiline : Deprenyl®, Rasagiline : Azilect®, Safinamide : Xadago®*	Stalevo® (L-dopa + ICOMT), Amantadine (Mantadix®)

\* indiqué en association à une dose stable de lévodopa (L-dopa) seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens.



### PROTÉINURIE AVEC LA ROSUVASTATINE, NE PAS S'INQUIÉTER !

Romain Barus, François Montastruc (Toulouse)

Contrairement aux autres statines, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la rosuvastatine mentionne « qu'une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par de fortes doses. » Le RCP précise que « la protéinurie diminue ou disparaît spontanément » et qu'elle « n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive ». Dans la littérature, des protéinuries ont été décrites avec toutes les statines mais surtout avec la rosuvastatine (1). Cette protéinurie serait due à la réduction de la réabsorption tubulaire de l'albumine et non à un dysfonctionnement glomérulaire (2). Les essais cliniques n'ont pas pu mettre en évidence un signal significatif par rapport au placebo (1). Les résultats d'une méta-analyse en réseau d'essais contrôlés randomisés suggèrent que les statines auraient un effet bénéfique sur la fonction rénale et sur la protéinurie avec une légère réduction du déclin de la fonction rénale de l'ordre de 0,61 (IC 95% : 0,27 - 0,95) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> après une année de statines (3). Lors d'une étude observationnelle avec un suivi au long cours et qui a pris en compte les facteurs de confusion, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice ou de risque majoré des statines sur la fonction rénale (4). En pratique, la protéinurie observée chez vos patients traités par rosuvastatine est liée à une inhibition de la réabsorption tubulaire de l'albumine et ne semble pas avoir d'effet sur la fonction rénale.

- (1) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- (2) Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(9):2258-2265. doi:10.1097/01.ASN.0000138236.82706.EE
- (3) Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):16632. doi:10.1038/s41598-019-53064-x
- (4) Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin Use and the Risk of Kidney Disease With Long-Term Follow-Up (8.4-Year Study). *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(4):647-655. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.031

### HÉMATOME CÉRÉBRAL SOUS ACALABRUTINIB, ATTENDU MAIS RARE !

Claire de Canecaude (Toulouse)

Nous avons reçu récemment au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse un cas d'hématome cérébral chez un patient de 76 ans traité par acalabrutinib depuis août 2023 pour une progression récente de sa leucémie lymphoïde chronique diagnostiquée en 2007. Il était également sous apixaban pour une fibrillation atriale.

Quinze jours après l'introduction du médicament, le patient présente une parésie brutale de la main gauche, motivant une consultation aux urgences devant la persistance des symptômes. L'IRM retrouve un hématome lobaire pariétal droit. L'apixaban et l'acalabrutinib sont arrêtés et contre-indiqués. On retrouve par ailleurs une anémie et une thrombopénie au bilan biologique.

L'anémie, la thrombopénie ainsi que le risque d'hémorragie au niveau du système nerveux central sont des effets indésirables attendus avec l'acalabrutinib, un inhibiteur sélectif et irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) de 2<sup>de</sup> génération utilisé comme antinéoplasique.

Le mécanisme n'est pas clairement identifié et semble complexe, mais le risque hémorragique serait lié à l'inhibition irréversible de la BTK, également présente dans les plaquettes. Elle jouerait un rôle important dans l'agrégation plaquettaire médiée par la glycoprotéine 6 (GPVI), le récepteur spécifique du collagène contenu dans les plaquettes. Bien qu'une inhibition forte de GPVI ne génère pas en soi un risque hémorragique, l'hémorragie peut être la conséquence d'une combinaison de facteurs associant la thrombopénie, l'inflammation, la LLC qui affecte l'agrégation plaquettaire et la co-administration de médicament anticoagulants ou antiagrégants (1,2).

Dans l'essai clinique pivot, seulement 2% des patients présenteraient des événements hémorragiques majeurs en cas de monothérapie sous acalabrutinib et 37% des saignements mineurs (2).

Il s'agit d'un effet indésirable attendu mais très peu rapporté avec ce médicament. Au niveau national, nous retrouvons un autre cas documenté, d'AVC hémorragique chez un patient de 86 ans, 3 mois après l'introduction de l'acalabrutinib, seul médicament suspect.

Bien que l'inhibition de la BTK par l'acalabrutinib soit moins importante qu'avec l'ibrutinib, le chef de file, il s'agit d'un effet indésirable à ne pas méconnaître ! L'acalabrutinib est par ailleurs métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome 3A4, attention donc aux nombreuses interactions possibles en cas d'association avec ce médicament.

(1) von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. *Cancers (Basel)*. 2021 4;13(5).

(2) Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):336-345.





**LES INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS (IPP) ET LE CANCER GASTRIQUE : QUESTION TOUJOURS DÉBATTUE**

*Haleh Bagheri (Toulouse)*

Les IPP font partie des médicaments largement prescrits et utilisés, avec un taux de mésusage élevé (1). A court terme, ces médicaments génèrent peu d'effets indésirables favorisant leur maintien au long cours en particulier chez le sujet âgé exposé aux anti-agrégants plaquettaires et/ou anticoagulants. Néanmoins, certains effets indésirables sont attribués aux IPP après une exposition au long cours et/ou dose élevée comme une ostéoporose, une hypovitaminose B12, une hypomagnésémie... résultant d'une diminution d'absorption de certains oligoéléments nécessitant un milieu acide. D'autres questions comme la néphrite interstitielle, la survenue de démence et le cancer gastrique restent aussi débattues dans la littérature.

Une étude récente coréenne réalisée sur la base de données de l'assurance maladie en Corée du Sud suggère une association entre l'exposition aux IPP et le cancer gastrique. Il s'agit d'une étude chez les sujets adultes >40 ans réalisés sur une période de 10 ans (2009-2019) avec un diagnostic d'infection à *Helicobacter Pylori*. L'incidence du cancer gastrique survenue au moins un an après le diagnostic a été comparée entre deux populations selon leur exposition aux IPP supérieure ou inférieure à 180 doses quotidiennes. La durée médiane de suivi des patients était de 8,3 ans. Au total, 1053 et 948 cas de cancer gastrique ont été respectivement identifiés dans le groupe >180 et <180, soit une incidence respective de 0,9 [IC 95% : 0,85-0,96] et 0,81 [0,76-0,86] pour 1000 patients-année. Le Hazard Ratio ajusté (aHR) pour la survenue du cancer gastrique est estimé à 1,15 [1,06-1,25]. La mortalité liée au cancer gastrique n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. Cette étude a mis en évidence une augmentation du risque du cancer gastrique chez les utilisateurs au long cours d'IPP dans une population avec un risque basal de cancer gastrique élevé (2).

Malgré les limites méthodologiques et les biais, cette étude pharmaco-épidémiologique, comme d'autres menées pour le risque d'ostéoporose, de néphrite ou démence, suggère un risque augmenté d'un effet indésirable grave lors d'une exposition de longue durée aux IPP. Ces données doivent promouvoir de plus en plus, le Bon Usage du Médicament pour cette classe médicamenteuse pour essayer de réduire les mésusages encore trop fréquents en particulier chez les sujets âgés.

(1) Kim JK et al. Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users : a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023 ; 79 :1699-1708

(2) Scarpignato et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases- A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC medicine.* 2016 ; 14 :179.

**MÉDICAMENTS DU TDAH ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

*Virginie Bres, Jean-Luc Faillie (Montpellier)*

Malgré un recours croissant au traitement pharmacologique du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le risque potentiel de maladie cardiovasculaire (MCV) associé à leur utilisation au long cours n'est pas encore clairement établi.

Une équipe du Karolinska Institutet à Stockholm vient de publier une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de Suédois âgés de 6 à 64 ans ayant un diagnostic de TDAH ou une prescription de médicaments contre le TDAH entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2020 (1). Parmi les 278 027 patients de la cohorte, 10 388 cas ont présenté un diagnostic incident de MCV (incluant la cardiopathie ischémique, les maladies cérébrovasculaires, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, les arythmies ou les maladies thromboemboliques) et ont été appariés sur l'âge, le sexe et le temps calendaire à 51 672 témoins indemnes de MCV.

L'âge médian était de 34,6 ans, 59,2% étaient des hommes et le suivi médian était de 4,1 ans dans les deux groupes. Au cours du suivi, une proportion similaire de cas (83,9 %) et de témoins (83,5 %) ont utilisé des médicaments contre le TDAH tels que le méthylphénidate, le lisdexamfétamine ou l'atomoxétine (les deux derniers ne sont pas commercialisés en France). En ajustant sur le pays de naissance, le niveau d'éducation, les comorbidités somatiques et psychiatriques, une exposition cumulée plus longue à des médicaments contre le TDAH était associée à un risque accru de MCV : 1 à 2 ans : OR=1,09 [IC à 95% : 1,01-1,18] ; 2 à 3 ans : OR=1,15 [1,05-1,25] ; 3 à 5 ans : OR=1,27 [1,17-1,39] et >5 ans : OR=1,23 [1,12-1,36]). Ces résultats étaient particulièrement remarquables pour l'hypertension et les artériopathies. Des tendances similaires ont été observées chez les patients de moins ou de plus de 25 ans.

Ces résultats soulignent l'importance de la surveillance cardiovasculaire au cours de l'utilisation au long cours des médicaments du TDAH mais également la nécessité d'une évaluation soigneuse de la balance bénéfique/risque lors de la décision relative à la prise d'un tel traitement au long cours.

Zhang, Le et al. "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases." *JAMA psychiatry*, 10.1001/jamapsychiatry.2023.4294. 22 Nov. 2023, doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4294





*Bouthry E, Queinnec C, Vauzelle C, Vauloup-Fellous C. Congenital Rubella Syndrome Following Rubella Vaccination During Pregnancy. Pediatrics. 2023 Sep 1;152(3):e2022057627.*

### QUELS RISQUES EN CAS DE VACCINATION ROR DANS LE MOIS PRÉCÉDANT LE DÉBUT D'UNE GROSSESSE ?

*Yoann Zemat, Isabelle Lacroix (Toulouse)*

Récemment, le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse a reçu plusieurs appels de professionnels de santé à propos des risques liés à une vaccination contre les virus de la Rougeole, des Oreillons et de la Rubéole (ROR) dans le mois précédant le début d'une grossesse. Les vaccins ROR (PRIORIX®, M-M-RVAXPRO®), vivants atténués, sont contre-indiqués pendant la grossesse et 1 mois avant notamment en raison de la présence du virus atténué de la rubéole. En effet, le virus de la rubéole chez la femme enceinte peut induire des malformations des yeux, du cœur et de l'oreille interne, voire un syndrome rubéoleux congénital incluant microcéphalie, hépato-splénomégalie, thrombocytopenie et retard mental. Concernant le vaccin contre la rubéole, on dispose actuellement d'un grand nombre de données sur plus de 3 000 femmes exposées au vaccin dans le mois précédant ou pendant la grossesse et ces données sont plutôt rassurantes. Néanmoins, un cas de syndrome rubéoleux congénital (malformations cardiaques et neurologiques, retard du neurodéveloppement et lymphopénie) a été rapporté chez un enfant de mère vaccinée pendant sa grossesse (1). A ce jour, aucun cas de rubéole congénitale après une vaccination ROR réalisée avant la conception n'a été rapporté dans la littérature et dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. Concernant les vaccins contre la rougeole et les oreillons, nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature. Le pic d'anticorps survient rapidement après injection d'un vaccin vivant (autour de 2 à 3 semaines), ce qui a conduit à recommander d'attendre 28 jours après vaccination, avant de débuter une grossesse. Les données pharmacocinétiques et cliniques concernant la vaccination ROR dans le mois précédant la grossesse sont, à ce jour, rassurantes mais ne doivent pas dispenser d'une surveillance échographique minutieuse.



### DISPENSATION D'UN MÉDICAMENT À UN MINEUR

*Cosette Le Souder (Montpellier)*

La dispensation de médicaments destinés à un patient mineur peut soulever diverses interrogations à l'officine : si le mineur est suffisamment mature doit-il être obligatoirement accompagné d'un titulaire de l'autorité parentale (généralement ses parents) ? Et s'il est accompagné d'un autre membre de sa famille (tante, grands-parents, ...) peut-on dispenser les médicaments ? Est-ce différent s'il s'agit de médicament non soumis à prescription médicale ?

Le cadre général : la loi du 4 mars 2002, a posé l'exigence d'un consentement libre et éclairé pour tout acte de soins, y compris à l'officine pour la dispensation de médicaments. Or, seule une personne « capable » juridiquement peut librement consentir aux soins. En pratique, le mineur doit donc être représenté par les titulaires de l'autorité parentale, qui doivent donc consentir à l'acte, mais également être destinataires des informations et conseils et recevoir les médicaments. Le législateur a également prévu pour faciliter la pratique, une présomption d'accord parental : « chacun des parents est réputé agir avec l'accord de l'autre quand il fait seul un acte usuel de l'autorité parentale » ; le consentement d'un seul des titulaires de l'autorité parentale est donc suffisant. Précisons enfin que le pharmacien n'a pas à exiger la présentation d'une preuve de l'exercice de l'autorité parentale.

La place des tiers : la délégation de l'autorité parentale ne peut avoir lieu que par un jugement ou en raison du décès du ou des titulaires de l'autorité parentale. En pratique à l'officine, si cela n'empêche pas un tiers (membre de la famille, proche) de venir chercher les médicaments pour un mineur, le pharmacien doit rechercher le consentement de l'un des titulaires de l'autorité parentale (même oralement) et lui fournir à lui seul les informations. En cas d'informations transmises à ce tiers, il s'agirait d'une violation du secret professionnel (pouvant engager la responsabilité pénale et disciplinaire du pharmacien).

Le mineur émancipé : affranchi de l'autorité parentale il devient juridiquement capable. Il peut en pratique

venir faire exécuter une ordonnance, acheter un médicament de médication officinale en justifiant de son émancipation.

La question des médicaments non soumis à prescription : l'incapacité juridique du mineur paraît rendre impossible (sans texte dérogatoire) la délivrance de médicaments de médication officinale à un mineur. Mais la question n'est pas si simple : en effet, l'article L1111-5 du Code de la santé publique consacre une autonomie sanitaire au mineur qui peut avoir un accès aux soins sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale. Le mineur peut aujourd'hui faire seul toute « action de prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement ou l'intervention [qui] s'impose pour sauvegarder la santé d'une personne mineure ». Mais, seuls le médecin et la sage-femme semblent concernés par cette disposition. Puisque le pharmacien n'est pas visé par l'article L1111-5 du CSP, il ne peut pas effectuer la dispensation et s'il exécute une telle ordonnance, il le ferait sans réel consentement.

En conclusion, hormis les hypothèses limitativement prévues par la loi où le mineur peut agir seul (certaines non détaillées ici, comme la contraception), un pharmacien d'officine qui dispense des médicaments directement à un mineur (y compris « âgé et mature ») ou à un tiers sans recueil du consentement de l'un des titulaires de l'autorité parentale, prend le risque de voir sa responsabilité pénale engagée pour violences involontaires si un dommage survient chez un patient mineur en raison de la consommation dudit médicament.

Pour aller plus loin : [Les contours juridiques de la dispensation de médicaments à un mineur ,RGDM, n°26, p.201-214](#)



## LES DESIGNER BENZODIAZÉPINES : UNE FAMILLE MÉCONNUE DE PRODUITS DE SYNTHÈSE À VISÉE RÉCRÉATIVE

Hélène Peyrière, Céline Eiden, Margot Lestienne et Zeinab Abbas (Montpellier)

Même si les « designer benzodiazépines » (D-BZD) ne représentent que 10% des Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) rapportés à l'ONU DC entre 2021 et 2022, leur usage et le nombre de molécules de cette classe ne cessent d'augmenter (1). Ces molécules sont surveillées par l'EMCDDA, qui leur a consacré un rapport en 2021 (2). En France, certaines D-BZD sont classées sur la liste des substances psychotropes (3). Les D-BZD sont des analogues des benzodiazépines (BZD), obtenus par modification intentionnelle de la structure chimique de ces dernières. Ces molécules, parfois plus puissantes que la benzodiazépine initiale (dose plus faible pour l'obtention du même effet, exemple flualprazolam / alprazolam) sont accessibles sur internet à moindre prix et sans prescription médicale, parfois dans le cadre d'une contrefaçon de BZD classiques (flualprazolam / Xanax®). Les effets recherchés sont ceux des benzodiazépines (anxiolyse, sédation), mais également la gestion de la descente liée aux usages de psychostimulants.

Entre 2018 et 2022, 32 notifications spontanées concernant des D-BZD ont été rapportées au réseau français d'addictovigilance. Cela concerne principalement des

(1) <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/current-nps-threats.html>

(2) *New benzodiazepines in Europe - a review - EMCDDA 2021- file:///T:/Centres%20de%20Responsabilite/Biologie-Pathologies/CEIP/Enqu%C3%AAtes%20ANSM%20et%20CEIP/Benzodiaz%C3%A9pines%20de%20synth%C3%A8se/enqu%C3%AAtes%202023/rapport%20emcdd a.pdf*

(3) *Arrêté du 3 mai 2018 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme psychotropes - Légifrance (legifrance.gouv.fr)*

(4) *Watts C et al. Etizolam Blood Concentrations in 191 Forensic Cases in Ontario, Canada (2019-2020). J Anal Toxicol. 2022; 46(7):719-725.*

hommes (90,6%), d'âge moyen : 29,8 ± 10 ans, ayant acheté le produit sur Internet. Une grande variété de D-BZD (n=50) a été répertoriée : étizolam (n= 14), clonazolam (n=13), flunitrazolam (n=5) et flualprazolam (n=4). Dans 75% des cas, une polyconsommation est observée, principalement avec des BZD classiques ou des cathinones. Les effets recherchés étaient anxiolytiques/sédatifs/gestion du stress ou gestion de la descente des stimulants parfois en contexte de chemsex. Les principales complications sont neurologiques et psychiatriques, en lien avec la pharmacologie des D-BZD mais également avec celle des produits associés.

Plusieurs problématiques sont à noter concernant l'usage des D-BZD : le potentiel de dépendance, les risques liés à la conduite automobile, le risque de décès et plus récemment le risque d'usage lors de soumission chimique (4). Des cas de décès sont notamment décrits en cas de consommation associée avec des opioïdes NPS dont le fentanyl et l'isotonitazène.

Par ailleurs, de nombreuses publications sont orientées sur l'aspect analytique et l'identification de ces nouvelles molécules ainsi que leurs métabolites. En cas de doute sur l'usage de D-BZD, une demande spécifique doit être envoyée à un laboratoire de toxicologie, les méthodes classiques de toxicologie d'urgence ne permettant pas de différencier les benzodiazépines classiques des D-BZD.

## ENQUÊTE OSIAP 2022 : TOUJOURS LE PURPLE DRANK !

Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre (Centre d'Addictovigilance de Toulouse)

La présentation d'ordonnances falsifiées en pharmacie d'officine fait l'objet d'une surveillance attentive par le système français d'Addictovigilance dans le cadre du Programme OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). En 2022, au niveau national, les médicaments les plus fréquemment identifiés ont été le paracétamol (associé le plus souvent aux sirops de codéine), suivi du tramadol, de la codéine antitussive, de la prégabaline, puis des antalgiques à base de codéine. Le calcul d'un taux de détournement, qui tient compte du niveau d'utilisation de ces médicaments en population générale, permet de mieux comparer le mésusage potentiel selon les différents médicaments (1). Ce taux de détournement est calculé en divisant le nombre de citations d'un médicament donné dans OSIAP, par la quantité vendue de ce même médicament, exprimée en nombre de doses définies journalières par millier d'habitants et par jour (DID).

Ainsi, en 2022, la prométhazine et la codéine antitussive se démarquent avec un taux de détournement très élevé (8,2 citations et de 6,5 citations par DID respectivement). Les médicaments suivants présentent des taux de détournement nettement inférieurs (<1 citation par DID). La combinaison prométhazine et sirop de codéine (utilisée à visée récréative et nommée « Purple Drank » ou « Lean ») est apparue en France dans les années 2010. L'augmentation des cas d'abus (avec surdoses d'opioïdes et décès) a conduit à la prescription médicale obligatoire des spécialités pharmaceutiques contenant de la codéine en juillet 2017 (2,3).

Ces résultats suggèrent la persistance du mésusage de cette association codéine-prométhazine particulière et soulignent le rôle crucial des pharmaciens d'officine comme vigie en addictovigilance.

1. *Lapeyre-Mestre et al. A European community pharmacy-based survey to investigate patterns of prescription fraud through identification of falsified prescriptions. Eur Addict Res. 2014;20(4):174-82. doi: 10.1159/000356812.*
2. *Jouanjus et al. Detecting the diverted use of psychoactive drugs by adolescents and young adults: A pilot study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Nov;27(11):1286-1292. doi: 10.1002/pds.4624.*
3. *Jouanjus et al. Medical prescription forms of opioid cough suppressants falsified by the patients before and after they switched from over-the-counter to prescription-only in France. Br J Clin Pharmacol. 2022 Apr;88(4):1713-1721. doi: 10.1111/bcp.15052.*



## DÉPISTAGE DU DÉFICIT EN DPD : ET SI L'URACILÉMIE NE SUFFISAIT PAS...

Fabienne Thomas (Toulouse)

Le 5-fluorouracile (5-FU) et la capécitabine sont des fluoropyrimidines cytotoxiques très prescrites en oncologie, notamment dans le traitement des cancers digestifs et du sein. Leur métabolisme est assuré par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et la diminution ou l'absence d'activité DPD (qualifiées respectivement de déficit partiel ou complet) s'accompagnent de surexpositions au 5-FU qui entraînent des toxicités sévères voire létales. En décembre 2018, l'institut national du cancer (INCa) et l'HAS ont publié des recommandations rendant obligatoire le dépistage du déficit en DPD avant tout traitement par fluoropyrimidines, consistant en un dosage de l'uracilémie plasmatique U (1). Ce phénotypage est basé sur le fait que l'uracile comme le 5-FU est métabolisé par la DPD. Le génotypage de la DPD n'est, lui, plus réalisé en systématique. Néanmoins, l'expérience montre que certains patients porteurs de mutations de la DPD décrites comme délétères ont pourtant un taux d'uracilémie normal (2). Poumeaud et al. (3) décrivent le cas d'une patiente avec une uracilémie normale mais un génotype DPD muté (déterminé rétrospectivement), qui a développé une toxicité sévère sous capécitabine. Ce cas met en lumière les discordances génotype/phénotype de la DPD et les . Néanmoins, le génotypage ciblé seul a une faible sensibilité et ne permet pas de détecter les déficits liés aux variants génétiques rares L'approche combinée génotypage/phénotypage permettrait sûrement de mieux détecter les patients à risque mais actuellement le génotypage n'est plus recommandé en France et a été supprimé de la liste complémentaire des actes de biologie médicale.

- (1) *Recommandations et référentiels, INCa, HAS, décembre 2018. Recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements par fluoropyrimidines. [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche\\_dun\\_deficit\\_en\\_dihydropyrimidine\\_deshydrogenase\\_visant\\_a\\_prevenir\\_certaines\\_toxicites\\_severes\\_associees\\_au\\_x\\_traite.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_au_x_traite.pdf)*
- (2) *Pallet N, Hamdane S, Garinet S, Blons H, Zaanen A, Paillaud E, Taieb J, Laprevote O, Lorient MA, Narjoz C. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Br J Cancer. sept 2020;123(5):811-8. DOI: 10.1038/s41416-020-0962-z*
- (3) *Poumeaud F, Dalenc F, Mathevet Q, Brice A, Eche-Gass A, De Maio D'Esposito E, rac-de-la-Perriere C, Thomas F. Phenotype/Genotype Discrepancy of DPD Deficiency Screening in a Patient With Severe Capecitabine Toxicity: A Case Report. JCO Precis Oncol. mars 2023;7:e2200508. DOI: 10.1200/PO.22.00508*

