



BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

- ◇ Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- ◇ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.toulouse@cict.fr
- ◇ Site Internet : www.bip31.fr

12^{èmes} Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Docteur Valerio Reggi, OMS Genève, Conseiller Principal pour l'Accès aux médicaments contre les Maladies Tropicales négligées. Il traitera de "Malfaçons, contrefaçons, Maladies Négligées : Considérations autour du médicament dans les pays en Développement". Rendez-vous le mercredi 17 novembre 2010 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

A noter sur votre agenda

"Les matinales de la Pharmacologie Toulousaine"

Le Service de Pharmacologie Clinique, le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et le Centre Midi-Pyrénées d'Addictovigilance organiseront désormais, chaque année, une réunion de formation et d'informations sur le Médicament et les actualités en Pharmacologie. Cette réunion aura lieu, à la

Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde

le samedi 9 avril 2011 de 9 h 30 à 13 h.

Les sujets traités concerneront les nouveaux médicaments, les actualités en iatrogénie et en pharmacovigilance, en pharmacodépendance et en addictovigilance...ainsi que toute question que vous voudrez bien nous faire parvenir à l'adresse gorsse@cict.fr

Merci de réserver cette date sur vos agendas.

Nous vous attendons nombreux !

Congrès P2T 2010

Le cinquième Congrès commun de la Société de Physiologie de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (P2T) a été organisé par les équipes de Bordeaux, du 23 au 25 mars 2010. Nous en avons extrait quelques présentations utiles pour la pratique.

Le PMSI, autre mode de recueil des Effets Indésirables Médicamenteux en Pédiatrie

Arnaud Batz, Emmanuelle Bondon-Guitton

La sous-notification en pharmacovigilance est un problème bien connu, notamment en pédiatrie. En 2008, 52 Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) ont été spontanément

notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse, en provenance de l'Hôpital des Enfants. Afin d'optimiser le recueil des EIM, nous avons utilisé le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) : 12 EIM supplémentaires ont été retrouvés.

Le profil des cas retrouvés grâce au PMSI diffère des cas spontanément notifiés : les cas du PMSI étaient plus âgés (9,5 vs 5,9 ans). Les médicaments les plus fréquemment suspectés pour les cas du PMSI étaient les antinéoplasiques suivi des corticoïdes, alors que les cas spontanément notifiés concernaient les anti-infectieux puis les AINS. Les EIM spontanément déclarés correspondaient fréquemment à des réactions cutanées alors que ceux retrouvés dans le PMSI étaient plus variés. Enfin, les cas du PMSI concernaient principalement des enfants atteints de pathologies « chroniques » (leucémies, MICI, greffés...) avec des traitements médicamenteux au long cours.

Le PMSI semble un outil intéressant pour améliorer le recueil des EIM en pédiatrie à côté de la méthode de référence, la notification spontanée. Nous rappelons que tous les EIM « graves » avec des médicaments pris au long cours doivent être déclarés au CRPV, même les « attendus » (*Fundam Clin Pharmacol* 2010, 24, Suppl 1, 78).

Dérivés de l'ergot de seigle et Inhibition de la lactation : toujours des effets indésirables !

Jean-Louis Montastruc

En 1994, la FDA avait retiré à la bromocriptine (Parlodel^o, Bromo-Kin^o) l'indication « inhibition de la lactation » à la suite de la mise en évidence d'effets indésirables (EI) "graves". A cette date, l'analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avait permis au

CRPV de Toulouse de confirmer les risques cardiovasculaires et neuropsychiatriques de ce dérivé ergoté.

Le CRPV de Lyon a étudié les déclarations d'EI des ergotés (utilisés dans l'indication « inhibition de la lactation ») dans la BNPV entre 1993 et 2008. Il a trouvé 197 notifications aux CRPV français concernant, non seulement la bromocriptine, mais aussi la dihydroergocryptine (Vasobral[®]) et le lisuride (Arolac[®]). Ce chiffre de 197 s'avère presque 2 fois plus élevé que le nombre d'EI déclarés entre 1985 et 1993, période de l'enquête toulousaine. Dans 39% des observations, l'EI était « grave », avec notamment 2 décès ! Les risques sont cardiovasculaires (infarctus du myocarde), neurologiques (AVC, angiopathie cérébrale) ou encore psychiatriques (crises comitiales, psychoses). Un mésusage est trouvé dans 45 cas, avec notamment des prescriptions en présence de facteurs de risque connus comme tabac, obésité...

Malgré les recommandations, il persiste encore beaucoup d'EI « graves » (et aussi mortels) avec les ergotés utilisés dans la lactation. Ce travail souligne aussi une utilisation hors AMM de la dihydroergocryptine et de la cabergoline (Dostinex[®]) (*Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 73*).

L'isomère R ou S d'un médicament peut-il influencer le profil d'effet indésirable ?

Haleh Bagheri

Depuis quelques années, on assiste à la commercialisation des isomères (R ou S) des médicaments princeps pour lesquels la protection du brevet approche de la fin. Exemples : desloratadine Aerius[®], escitalopram Seroplex[®], esomeprazole Inexium[®], desloratadine Xyzall[®]... Moachon et al (*Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 83*) se sont intéressés au profil d'effets indésirables (EI) de l'omeprazole (Mopral[®]) et de l'esomeprazole (Inexium[®]).

Tout d'abord, le CRPV Cochin-St Vincent de Paul a noté une augmentation de notification des effets indésirables (EI) hématologiques sous IPP depuis le référencement de l'esomeprazole à l'AP-HP en janvier 2009, à la place de l'omeprazole ou pantoprazole utilisés auparavant. D'autre part, l'interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance indique que pour l'omeprazole, 0,052% des notifications d'EI (sur un total de 3937) concernent une anomalie des leucocytes alors que ce chiffre s'élève à 0,147% (pour un total de 1348) pour esomeprazole. Il s'agit de données qualitatives ne permettant pas de conclure à une différence d'EI hématologiques entre ces différents IPP. Cependant, il faut souligner les propriétés pharmacocinétiques et un métabolisme stéréospécifique : l'isomère R est préférentiellement métabolisé en 4-hydroxy-oméprazole par le CYP2C19 faisant l'objet de polymorphisme génétique et l'isomère S (esoméprazole) est préférentiellement métabolisé en dérivé sulfone par le CYP3A4. Or, les sulfones s'avèrent à l'origine d'un certain nombre d'EI hématologiques dont la plus connue reste la « méthémoglobémie induite par dapsone ».

Ces différents éléments fondamentaux et cliniques nécessitent une évaluation plus fine des vraies différences entre isomères.

Un vieux Médicament toujours d'actualité : la colchicine !

Jean-Louis Montastruc

La colchicine est indiquée, non seulement dans la goutte (crise de goutte, prophylaxie sous hypouricémiant), mais aussi dans la chondrocalcinose, le rhumatisme à hydroxyapatite, la maladie périodique ou la maladie de Behcet.

Le CRPV de Saint-Etienne a étudié les notifications d'effets indésirables (EI) « inattendus » (c'est-à-dire non mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit RCP) déclarés aux CRPVs français entre 1997 et 2006, soit 247 EI. 63% d'entre eux étaient « graves ». Il s'agissait dans 13% des cas d'EI hématologiques (létaux 1 fois sur 2 !). Dans plus de 2/3 des EI avec un caractère de « gravité », les patients présentaient un facteur de risque : plus de 75 ans, insuffisance rénale et/ou hépatique, interaction médicamenteuse avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de la P-gp (notamment les macrolides) (*Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 85*).

En 2009, le CRPV de Bordeaux a reçu un nombre inhabituel de déclarations d'EI « graves » : 11 dont 4 digestifs, 2 hématologiques et 2 autres à la fois hématologiques et digestifs avec 2 décès. Les mêmes facteurs de risque sont trouvés (*Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 88*).

Informations utiles à l'heure où les prescriptions de colchicine se multiplient dans et hors l'AMM.

Et aussi, des effets indésirables méconnus des antidépresseurs

Jean-Louis Montastruc

La tianeptine Stablon[®] est un antidépresseur au mécanisme d'action imprécis. Le CRPV de Saint-Etienne a rapporté 13 cas d'acné (ou d'aggravation d'acné) avec ce médicament. L'acné apparaît dans un délai de 1 jour à 2 ans après le début de la tianeptine avec un caractère nodulaire dans 2 cas. Effet indésirable pas surprenant quand on sait que la tianeptine est un dérivé de l'amineptine Survector[®], un autre antidépresseur psychostimulant, retiré du marché pour ce même risque d'acné géante ! (*Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 87*).

Pour les antidépresseurs sérotoninergiques (IRS type fluoxétine Prozac[®]) et ceux (IRSNA comme la venlafaxine Effexor[®]) abusivement présentés comme « mixtes » de la sérotonine et de la noradrénaline, il faut surveiller aussi les capillaires ! Le CRPV d'Angers a mis en évidence un risque d'alopécie avec ces antidépresseurs : 47 notifications sont présentes dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Ce n'est pas rien ! Cet effet indésirable concerne 40 fois sur 47 des femmes. Le mécanisme serait une interférence de la formation de mélatonine à partir de la sérotonine (*Fundam Clin Pharmacol 2010, 24, Suppl 1, 88*).

Ces 2 exemples illustrent, une fois encore, le fait que les risques des IRS et IRSNA, loin d'être nuls comme longtemps annoncé, diffèrent de ceux des imipraminiques, avec souvent un caractère de "gravité" et des conséquences importantes pour le malade.

Sur d'autres bonnes tables

« *Actualités en Pharmacologie Clinique* » est l'excellent bulletin d'informations sur le Médicament édité par le Service de Pharmacologie Clinique et le CRPV du CHU de Tours. Avec l'autorisation du Professeur Elisabeth Autret (que nous remercions vivement), nous reproduisons 2 textes importants concernant 2 études récemment publiées.

La monothérapie par paracétamol reste la référence en cas de fièvre chez l'enfant

Professeur Elisabeth Autret-Leca (Tours)

La méta-analyse par la "Cochrane Library" des essais randomisés comparant une monothérapie à une bithérapie dans le traitement de la fièvre de l'enfant a identifié 2 essais avec administration combinée d'ibuprofène et de paracétamol (tous deux pris au même moment) et 3 avec administration alternative de ces deux médicaments. Les deux études avec administration combinée sont de faible validité méthodologique (faibles effectifs, pas en aveugle, prise de température trop espacée).

Leur méta-analyse montre que l'efficacité de l'administration combinée n'est pas différente de celle de l'ibuprofène seul et supérieure mais de façon marginale à celle du paracétamol seul.

Dans 3 autres études, l'alternance toutes les 3 à 4 heures d'ibuprofène et de paracétamol est supérieure à la monothérapie par ibuprofène ou paracétamol dans 2 études et marginalement supérieure au paracétamol seul dans la troisième étude. Par ailleurs, la différence de température entre l'alternance et la monothérapie (< 1°) n'est pas cliniquement pertinente. Là encore, ces études sont de médiocre qualité méthodologique (faibles effectifs, pas de placebo, non respect du double aveugle). Une étude est en cours en Australie chez des enfants fébriles comparant malheureusement toujours "en ouvert", l'ibuprofène seul, l'association ibuprofène/paracétamol et l'alternance ibuprofène/paracétamol.

Compte tenu de ces résultats, le NICE (Angleterre), comme la France, continue de recommander une monothérapie et de réserver la bithérapie paracétamol/ibuprofène aux situations de réponse insuffisante, l'alternance étant alors préférée à l'association (*BMJ 2009, 339, b3540* ; *Actual Pharmaco Clin CRPV Tours, 2010, 83, 2*).

Aspirine et placebo : même résultats en prévention primaire cardiovasculaire chez le diabétique

Professeur Elisabeth Autret-Leca (Tours)

Le diabète est un facteur de risque majeur cardiovasculaire. L'aspirine à faible dose étant efficace en prévention cardiovasculaire secondaire, il était donc assez cohérent de l'évaluer chez les diabétiques n'ayant pas encore d'atteinte cardiovasculaire bien qu'elle ne soit pas recommandée en prévention primaire chez les patients à faible risque cardiovasculaire en raison de son risque hémorragique.

Les essais randomisés comparant l'aspirine au placebo (ou à l'absence de traitement) en prévention primaire chez les diabétiques ont été inclus dans une méta-analyse s'ils étaient publiés dans une revue en langue anglaise et si le critère principal d'évaluation était la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur (décès d'origine cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde non mortels).

Six essais éligibles sur les 157 identifiés ont inclus 1 117 patients. L'aspirine ne se différencie pas du placebo pour la

réduction du risque d'évènement cardiovasculaire majeur (OR 0,90 [0,81-1], la mortalité globale (0,93 [0,82-1,05]), le risque d'infarctus du myocarde (0,86 [0,86 [0,61-1,21]) et d'AVC (0,83 [0,6-1,14]). L'aspirine réduit significativement le risque d'infarctus du myocarde chez l'homme (0,57 [0,34-0,94]) mais pas chez la femme (1,08 [0,71-1,65]). Le risque hémorragique est bien sûr augmenté par l'aspirine (2,50 [0,76-8,21]).

Ces résultats négatifs peuvent bien sûr être attribués à un manque de puissance (peu d'essais randomisés de qualité méthodologique élevée) mais ils ne permettent pas de recommander l'aspirine en prévention primaire. Ils incitent les diabétiques sans manifestation vasculaire symptomatique à adhérer à tout ce qui minimise le risque cardiovasculaire (arrêt du tabac, sport, contrôle glycémique, statine, IEC) (*BMJ 2009, 339, 1238 et 1210* ; *Actual Pharmaco Clin Bulletin CRPV Tours 2010, 83, 2*).

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit d'intérêt.

Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur le site www.bip31.fr (page d'accueil) <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

Pharmacovigilance

Cas d'HTAP avec benfluorex (Médiator®) en Midi-Pyrénées

Emmanuelle Bondon-Guitton

Le benfluorex (Médiator®) a été retiré du marché le 30/11/2009 en raison d'une efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 et du risque d'atteinte des valves cardiaques. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) représente un autre effet indésirable « grave » du benfluorex. Au total, 6 cas d'HTAP avec benfluorex ont été déclarés au CRPV de Toulouse pour la région Midi-Pyrénées. Il s'agissait de femmes âgées de 36 à 73 ans exposées au benfluorex pendant 2 à 14 ans. L'HTAP est survenue au cours du traitement ou plusieurs mois après (jusqu'à 1 an). Une patiente avait été aussi exposée à la dexfenfluramine. Trois femmes étaient traitées pour un diabète et 3 autres pour un surpoids (prescription hors AMM). Les autres étiologies ont été exclues. Pour 4 patientes, l'HTAP a été stabilisée après arrêt du benfluorex et traitement symptomatique (bosentan, sildenafil, diurétiques ou antihypertenseurs). Le benfluorex est structurellement rattaché aux amphétamines comme la fenfluramine (Ponderal®) ou la dexfenfluramine (Isomeride®), 2 anorexigènes précédemment retirés du marché Français, pour lesquels des cas d'HTAP avaient également été rapportés.

Trimétazidine (Vastarel® et autres) : attention chez les patients âgés

Jean-Louis Montastruc

La trimétazidine est indiquée dans l'angor (prophylaxie), les syndromes vertigineux (traitement symptomatique d'appoint), les acouphènes, les baisses d'acuité et les troubles visuels du champ visuel présumés (?) d'origine vasculaire. Son mécanisme d'action (activateur de certains canaux ioniques membranaires) reste imprécis. La Commission de Transparence a attribué un *SMR modéré* en ORL et *insuffisant* en Ophtalmologie.

Une enquête Nationale de PharmacoVigilance sur 300 effets indésirables notifiés a retrouvé, en plus des thrombopénies et syndromes extrapyramidaux déjà bien connus, des atteintes cutanées parfois « graves » (Edèmes de Quincke, Pustuloses Exanthématiques Aigues Généralisées), des malaises avec vertiges, des bouffées vasomotrices (77 cas), des troubles digestifs et des hépatites cytolytiques. Les patients les plus âgés dont la fonction rénale est toujours altérée sont probablement les plus à risque, la trimétazidine étant éliminée en grande partie sous forme inchangée par voie rénale (*d'après Afssaps Com Nat PharmacoVigilance du 19 mai 2009 ; Actual Pharmacol 2010, 83, 7*).

Encore un médicament dont le bénéfice/risque doit être reconsidéré.

Phosphate de sodium (Fleet Phospho-Soda*) et insuffisance rénale aiguë

Sophie Wagner

La solution buvable de phosphate de sodium (Fleet Phospho-Soda*), laxatif osmotique, est utilisée avant une intervention chirurgicale ou un examen endoscopique ou radiologique. Plusieurs alertes sur le risque d'insuffisance rénale aiguë associée à ce médicament ont déjà été émises. Le mécanisme de cet effet indésirable est connu. Il s'agit d'atteinte tubulaire rénale aiguë ou chronique caractérisée par des dépôts de cristaux de phosphate de calcium au niveau du tubule distal et des canaux collecteurs (*J Am Soc Nephrol 2005, 16,3389-96*). Ces atteintes rénales peuvent être irréversibles, et cela même chez des patients qui présentaient une fonction rénale normale avant la coloscopie.

Les populations à risque sont maintenant bien définies, et l'utilisation de tels médicaments contre-indiquée chez elles. Cependant, des cas d'insuffisance rénale sous phosphates de sodium sont toujours rapportés aux Centres de PharmacoVigilance.

Il est donc important de rappeler les facteurs favorisant l'apparition de cette néphropathie : hydratation insuffisante chez le sujet âgé, insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique, hypertension artérielle mal contrôlée, hyperparathyroïdie et prise de médicaments ayant une action sur la perfusion ou la fonction rénale : IEC, sartans, AINS et diurétiques. La prévention repose sur une hydratation adéquate lors de la prise de la préparation colique et une réévaluation temporaire des médicaments associés (IEC, sartan, AINS et diurétiques). Des précautions simples qu'il ne faut pas négliger afin d'éviter le développement d'une insuffisance rénale chronique.

Existe-il un risque accru de décès liés à un cancer du sein chez les femmes co-traitées par tamoxifène et paroxétine ?

Pascale Olivier

Il semblerait que oui, d'après les conclusions d'un récent article (BMJ 2010, 340, C693). Cette étude de cohorte, incluant 2 430 femmes co-traitées par le tamoxifène en prévention secondaire du cancer du sein et par antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) et apparentés (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, venlafaxine), a montré un risque de mortalité significativement supérieur chez les femmes prenant de la paroxétine que chez celles prenant de la fluoxétine, sertraline ou venlafaxine. Ce risque augmentait avec la durée de la co-prescription tamoxifène-paroxétine.

Il s'agirait d'une interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement significative : le tamoxifène, très utilisé dans le cancer du sein, est un médicament inactif par lui-même : il doit être métabolisé en métabolites actifs via les cytochromes P450, en particulier le CYP2D6. En cas d'inhibition du CYP2D6 par un autre médicament, comme par exemple la paroxétine (inhibiteur puissant et irréversible du CYP2D6), le tamoxifène reste inactif. Les résultats doivent être interprétés avec prudence car aucune augmentation de la mortalité chez les femmes traitées par la fluoxétine, n'a été mise en évidence alors que la fluoxétine est aussi un inhibiteur puissant du CYP2D6. Mais, ce résultat s'expliquerait par un faible nombre de femmes traitées par la fluoxétine dans ce travail.

Malgré les limites de cette étude (Stade du cancer ? Combien de femmes avaient une activité CYP2D6 naturellement non fonctionnelle ?), ces résultats sont plausibles d'un point de vue pharmacocinétique. Par mesure de précaution, lorsqu'un antidépresseur est nécessaire chez une patiente traitée par tamoxifène pour un cancer du sein, mieux vaut choisir un antidépresseur n'inhibant pas ou peu le CYP2D6 (c'est-à-dire pas un IRS !).

Ne pas banaliser les Inhibiteurs de la Pompe à Protons !

Geneviève Durrieu

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP), ou « prazole », figurent en tête des médicaments les plus consommés au plan mondial. Le rapport bénéfice/risque de leur utilisation est-il toujours bien évalué ? Et la prescription toujours utile ? La revue « *Archives of Internal Medicine* » a publié dans le numéro du 10 mai 2010 plusieurs articles qui apportent quelques éléments de réponse.

Une première étude, réalisée sur 130 787 femmes ménopausées, a conclu que le risque de fracture de hanche n'était pas modifié par le traitement par IPP versus placebo mais que le risque d'autres fractures (vertébrales, avant-bras, poignets) était augmenté d'environ 25 %. Dans une autre étude, portant sur plus de 100 000 cas d'infection par *Clostridium difficile*, les IPP étaient associés à un risque plus élevé d'infection par le *Clostridium difficile*, à de fortes posologies (RC : 2,36 [95%IC : 1,79-3,11]) et aux doses journalières recommandées (RC : 1,74 [95%IC : 1,39-2,18]). Une association plus modérée était décrite avec les antihistaminiques H2 (RC : 1,53 [95%IC : 1,12-2,10]). Par ailleurs, une étude rétrospective d'une cohorte de 1 166 patients a montré que le risque de récurrence d'une infection par *Clostridium difficile* était augmenté sous IPP, d'environ 50 % chez les adultes et doublé chez les personnes de plus de 80 ans. Enfin, une méta-analyse a révélé que l'administration parentérale de doses élevées d'IPP n'était pas plus efficace que celle de doses plus faibles pour réduire les saignements provoqués par un ulcère peptique.

En conclusion, il ne faut pas oublier, lors de la prescription, que le rapport bénéfice/risque des IPP n'est pas toujours favorable dans toutes les conditions cliniques.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site www.bip31.fr rassemble des informations validées et indépendantes sur le médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de Pharmacovigilance ou d'Addicto Vigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

La procédure est simple. Après vous être connecté sur www.bip31.fr :

1. cliquer page de garde du site sur «*Recherche par mots clés* » et inscrire dans la case «*Google* » le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...
2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).
3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case «*Rechercher* » (située juste au dessus du titre «*BIP31.fr* »). Cliquer et l'article s'affiche.

Nous espérons que cette nouveauté vous permettra une utilisation facile et pratique du bulletin BIP31.fr et du site www.bip31.fr.

Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !

Pharmacoépidémiologie

Les statines majorent-elles le risque de diabète ?

Jean-Louis Montastruc

Des essais récents ont rapporté des résultats contradictoires sur le risque de diabète sous statines. Pour discuter ce signal, une équipe britannique a réalisé une méta analyse à partir des données publiées ou non.

Les auteurs ont identifié 13 essais incluant plus de 90 000 participants dont plus de 4 000 ont développé un diabète durant un suivi moyen de 4 ans. La prise de statine s'associe à une majoration de 9 % du risque de diabète incident. Il faut traiter 255 patients par statines pendant 4 ans pour observer un cas de diabète induit. Le risque se majore chez le sujet âgé.

L'explication de cette association reste imprécise. On a montré un effet délétère des statines sur le transporteur de glucose GT-4.

Finalement, ce travail montre que l'exposition aux statines est associée à un risque de diabète. Ce risque reste cependant faible en termes absolus par rapport à la réduction des événements coronariens (*Lancet* 2010, 375, 735).

Risque à connaître et à surveiller !

Pharmacologie sociale

La pharman-co-dépendance montrée du doigt Le temps serait-il venu de dire "non merci" ?

Pierre Biron, Martin Plaisance, Paul Lévesque

*BIP31.fr reproduit ici un texte écrit par un groupe de médecins (pharmacologue, néphrologue et urgentologue) québécois (Montréal, Sherbrooke) paru en 2007 dans la revue «*Canadian Family Physician* ». A l'heure où on discute*

largement la notion de « conflits d'intérêts », ce texte prend toute sa signification.

« Les médecins de famille devraient réaliser à quel point l'industrie tente de les influencer et dans quelle mesure cette influence restreint leur autonomie, réduit l'utilité de leurs ordonnances et appauvrit le régime public de soins. D'où le titre de cet article : les entreprises pharmaceutiques, notre collaboration avec elles et notre dépendance financière sur l'industrie pharmaceutique. La promotion exerce une influence sur les priorités scientifiques, éditoriales, médiatiques, éducationnelles, thérapeutiques, règlementaires et budgétaires de nos institutions. Le monde du médicament est en crise et les profils de prescription trahissent notre implication dans cette crise.

Panne d'innovation

Une majorité des "nouveautés" lancées depuis les années 1990 n'ont guère amélioré le service médical rendu par rapport aux anciens produits moins coûteux et aux risques bien connus. Il s'agit d'imitations, de nouvelles formulations, d'innovations pharmacologiques, d'élargissements des indications et de nouveaux modes d'administration ou de fabrication, sans progrès thérapeutique tangible et sans répondre aux besoins ressentis par les médecins de famille. Toutefois, ils servent à augmenter la consommation. L'innovation technologique n'équivaut pas au progrès thérapeutique.

La réponse de l'industrie : Le marketing agressif

Le gigantisme des sociétés pharmaceutiques leur permet d'exercer un pouvoir politique énorme par des lobbyistes qui courtisent les représentants de l'état et des représentants médicaux qui courtisent les médecins. On investit dans la publicité aux prescripteurs de façon disproportionnée avec la vraie innovation, on encourage généreusement des leaders d'opinion, on commandite une partie de la formation continue, on sponsorise des essais cliniques multicentriques "protocole en main" et on encourage une médicalisation et une médication de la population. L'industrie marque son territoire en s'associant financièrement à d'innombrables activités médicales et scientifiques en offrant de financer agences du médicament, publicitaires, éditeurs, institutions, sociétés, associations, organismes, fondations, etc. La conception même de la santé et l'utilisation de la médecine basée sur des preuves sont biaisées par des objectifs marchands. Dérives et dérapages peuvent survenir quand promotion et formation, commerce et science, entreprise et système de soins, se côtoient de trop près, car les valeurs ne sont tout simplement pas les mêmes ».

L'anglais comme facteur de confusion

Professeur Bernard Bégaud

*En Pharmacologie (comme en Médecine ou en Pharmacie), le choix des termes s'avère primordial. On parle souvent de « hasard » ou de « chance » sans en connaître véritablement l'origine ou la signification étymologique. Nous remercions le Professeur Bernard Bégaud, Pharmacologue à Bordeaux, de nous avoir permis de reproduire ce texte scintillant paru dans «*La Lettre* » (n°25, Décembre 1994).*

L'originalité des mots couramment utilisés en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie réserve parfois bien des surprises. Ainsi le mot "statistique" vient du latin *statisticus* signifiant "qui concerne la marche de l'état"

(status). Au sens romain, la statistique était donc le dénombrement des populations et des richesses disponibles pour le service d'un état ambitieux. Ce sens a été conservé en français (*Dictionnaire de l'Académie*) jusqu'à la fin du XIXe siècle. Il est amusant d'évoquer cette origine quand on parle de puissance statistique.

Plus curieuse encore est l'histoire du mot hasard. Il s'agit d'une francisation phonétique du mot arabe *az zahr* qui désignait un jeu de dés importé par les Maures en Espagne et devenu très en vogue en France, au cours du Moyen-âge. Par extension, ce mot a été, par la suite, utilisé pour désigner toute situation dont l'issue, incertaine, n'est pas contrôlable par l'homme. Il a, dès cette époque, été adopté par la cour d'Angleterre qui, comme chacun sait, parlait le français. Outre Manche, le sens de ce mot s'est restreint et a fini par désigner une éventualité aléatoire plutôt néfaste, voire un danger. De fait, le mot anglais *hazard* se traduit maintenant en français à la fois par probabilité, hasard et par risque ou danger. Un synonyme français moyenâgeux du mot hasard, était le mot *chéance* transformé ensuite en *chance*. *Chéance* (qui a donné, entre autres, les mots échéance et déchéance) est la francisation du gallo-romain *cadentia* dérivé du verbe latin *cadere* (tomber). *Cadentia* et *chéance* désignaient la manière dont tombent les dés (ce sens est encore cité par les dictionnaires français du XIXe siècle). *Chance*, a, lui aussi, été adopté par l'Angleterre mais y a conservé son sens originel (hasard) alors que chez nous le langage courant lui fait plutôt désigner une éventualité heureuse. Ainsi, hasard se traduit en anglais par *chance* et le mot anglais *hazard* par danger.

Comme on dirait en Outre-Manche : *there is a chance of hazard*. Tout cela à cause d'un innocent jeu de dés !

Clopidogrel tous substituables !!!

Orso Lavezzi (Cardiologue) et Haleh Bagheri

Suite à notre discussion sur la problématique des génériques du Clopidogrel [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20\(1\).%201-9.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20(1).%201-9.pdf), nous vous invitons à consulter le site de l'autorité de la concurrence (décision n° 10-D-16 du 17 mai 2010 relative à des pratiques mises en œuvre par la société Sanofi-Aventis): <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/10d16.pdf>

Ce site, non médical, fournit des informations très intéressantes sur les procédures et pratiques du terrain. En résumé, il semblerait que les génériques du clopidogrel (hors auto générique) se distinguent du princeps par :

- l'hydrogénosulfate de clopidogrel, c'est-à-dire le sel de clopidogrel utilisé dans Plavix® et son procédé de fabrication, (certificat de protection supplémentaire valable jusqu'au 16 février 2013) ;

- le brevet (expirant le 17 février 2017) de l'association clopidogrel-acide acétylsalicylique (aspirine) dans l'indication Syndrome Coronarien Aigu (SCA). Ceci empêche les clopidogrel génériques de se prévaloir de l'indication SCA (sauf pour Ratiopharm qui a engagé une action en nullité du brevet). Néanmoins, l'Afssaps précise qu'« une indication supplémentaire du princeps ne fait pas obstacle à l'exercice du droit de substitution ».

En conclusion, il existe tout à fait bioéquivalence et substituabilité entre le princeps et ses génériques (malgré les différences de sels et d'indications) ! Simplifions-nous la tâche en rédigeant **CLOPIDOGREL 75 MG** sur nos ordonnances ! Ca résume tout ! C'est plus simple et plus clair pour le patient, le pharmacien et le médecin !

Contrefaçon des médicaments: to be or not to be authentic

Fabien Despas

Même s'il est difficile de préciser l'importance de la contrefaçon au niveau mondial en raison de la multitude des sources de données complexifiant la compilation des données statistiques, l'OMS estime que la contrefaçon des médicaments est actuellement d'une ampleur sans précédent. Ces présentations usurpatrices peuvent contenir aussi bien des dilutions de principes actifs que des mélanges aléatoires de produits toxiques.

Si les pays en développement sont particulièrement exposés puisque l'on estime que sur ce marché un médicament sur quatre est contrefait (*appel de Cotonou 12/10/2009*), nos pays dits développés ne sont pas pour autant épargnés.

En 2009 en Chine, un médicament contrefait contenant 6 fois la dose normale de glibenclamide a été imputé dans 2 cas décès et 9 hospitalisations. En 2009 en République Unie de Tanzanie, on a découvert dans 40 pharmacies un pseudo antipaludique (à base de metakelfin) insuffisamment dosé. En 2007 au Royaume Uni, une présentation de l'olanzapine (Zyprexa®) a été retrouvée dans la chaîne d'approvisionnement légale avec un dosage insuffisant du principe actif. La même année aux Etats Unis, la FDA émet une alerte sur une présentation d'orlistat (sous le nom de Xenical®) qui ne contenait pas de principe actif, cette présentation était vendue sur le territoire américain par le biais de sites internet opérant à l'étranger.

Certaines présentations renferment un principe actif déclaré et ressemblent tellement au produit authentique qu'elles trompent aussi bien les professionnels de la santé que les patients. Ces copies peuvent entraîner le retrait des médicaments authentiques. En 2007, nous avons connu sur le territoire Français (*alerte Afssaps du 08/02/2007*), le retrait des présentations authentiques de clopidogrel (Plavix®) présentant les mêmes numéros de lots que les copies usurpatrices (*retrait des numéros de lots usurpés 3051 et 3091*). Même si les médicaments contrefaits n'ont été découverts qu'au Royaume Uni, il s'en est suivi un vague de retrait dans plusieurs pays d'Europe.

Selon l'OMS, il est observé que dans plus de 50% des cas, les médicaments achetés sur des sites internet dissimulant leurs adresses physiques sont des médicaments contrefaits.

A l'heure du débat sur la mise en place de moyens conventionnels de commande en ligne de médicaments pour les patients, rappelons une nouvelle fois que l'approvisionnement des Médicaments n'est pas aussi simple que l'achat compulsif de billets d'avion, d'informatique ou d'épicerie en ligne...

IMPORTANT : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorsse@cict.fr en indiquant votre spécialité.

Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Pharmacologie Clinique

Effets favorables ou fâcheux inattendus des statines : que faut-il en penser ?

Jean-Louis Montastruc

Au fil des ans, on a attribué aux statines, à la suite de nombreuses études cliniques ou pharmacoépidémiologiques, de multiples effets latéraux favorables ou fâcheux. Afin de préciser ces données et rumeurs, une équipe anglaise a suivi une cohorte britannique (QResearch) de plus de 2 millions de patients suivis par 368 médecins généralistes.

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre la prise de statine et le risque de Parkinson, polyarthrite rhumatoïde, évènements thromboemboliques veineux, démence, fracture ostéoporotique, cancers de l'estomac, colon, poumon, peau (mélanome), rein, sein ou prostate. On retrouve par contre une association avec une moindre survenue de néoplasie œsophagienne et un excès de risque d'hépatite, insuffisance rénale aiguë, myopathie et cataracte. Il n'existe pas de différence entre les différentes statines (en dehors des effets indésirables hépatiques plus fréquents avec la fluvastatine) (*BMJ* 2010, 340 : c2197).

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse
Courriel : gorsse@cict.fr

AddictoVigilance

Dépendance aux antimigraineux

Jean-Louis Montastruc

Le risque de dépendance avec les antimigraineux dérivés de l'ergot est bien connu. Cet effet indésirable a aussi été décrit avec les triptans. Il restait à savoir si ce risque différait entre ces deux familles pharmacologiques. Pour répondre à cette question, l'équipe de Pharmacologie Médicale et du CRPV de Tours a réalisé une élégante étude cas / non-cas dans la Banque Française de PharmacoVigilance.

Deux résultats intéressants sont à souligner. D'une part, le risque de dépendance est identique sous triptans et ergotés et, fait inattendu, ne diffère pas de celui retrouvé sous benzodiazépines. D'autre part, ce risque diffère selon les médicaments avec des valeurs d'OR 2 fois supérieures, pour les triptans, avec l'élitriptan (Relpax^o) qu'avec le sumatriptan (Imigrane^o) et, pour les ergotés, avec la dihydroergotamine (Seglor^o, Ikaran^o...) qu'avec l'ergotamine (Gynergène^o) (*Eur J Clin Pharmacol* 2010, 66, 413).

Un bel exemple de l'utilisation de la pharmacoépidémiologie pour la comparaison des risques des divers médicaments d'une même famille !

Un nouveau produit de synthèse classé comme stupéfiant en France

Malak Abou Taam et Maryse Lapeyre-Mestre

La méphédronne, ou 4-méthylmethcathinone, substance de synthèse dérivée de la cathinone extraite des feuilles de Khat, vient d'être inscrite sur la liste des stupéfiants en France. La diffusion de ce produit s'opère par l'intermédiaire du commerce sur Internet, sous le couvert d' « engrais pour plantes ».

Il a été identifié en Suède pour la première fois en 2008, suite à l'analyse toxicologique réalisée chez une jeune

fillette de 19 ans, décédée secondairement à la consommation de « Crab » (ainsi nommé en raison de l'odeur de la méphédronne, évoquant fortement les fruits de mer). Elle circule aussi sous les noms de « Bubbles », « NeoDove », 4-méthylephédronne, 4 MMC, M-Cat ou « Miaou Miaou » (en référence au khat). Depuis, d'autres cas d'intoxication ou de décès ont été rapportés.

La méphédronne est une « design drug », c'est-à-dire un produit de synthèse, dérivé de la cathinone. De nombreux dérivés ont été répertoriés, bien qu'on ne connaisse pas précisément les effets propres de chaque produit, ni leur potentiel de dangerosité, évalué malheureusement uniquement en comptant les décès d'usagers. De façon générale, les dérivés de la cathinone auraient des effets pharmacologiques comparables à ceux de l'Ecstasy (MethylDioxyMethAmphetamine), et un potentiel d'addiction au moins équivalent, si ce n'est plus, selon les forums d'usagers.

En France, elle a été identifiée pour la première fois à la fin de l'année 2009 dans le cadre du dispositif SINTES (Système d'Identification Nationale des Toxiques et des Substances) de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies). Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) a reçu début 2010 les premiers signalements d'effets liés à la consommation de méphédronne.

La prise de méphédronne est généralement suivie d'une phase de « descente », décrite parfois comme violente, associée à des céphalées, des crises d'angoisse et de paranoïa. On observe également observés des nausées, des vomissements, des hallucinations, une irritation nasale, une vasoconstriction et un bruxisme. Les effets à long terme ne sont pas connus.

Actuellement, la méphédronne est classée en tant que stupéfiant dans plusieurs pays européens. D'autres Etats Membres envisagent également des mesures de contrôle.

Médicaments & Grossesse

Hypertension gestationnelle et IRS : de nouvelles données

Christine Damase-Michel

En 2008, nous décrivions dans BIP31.fr (15, 23) les résultats d'une étude Américaine suggérant un risque accru d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie chez les femmes enceintes traitées par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) au-delà du premier trimestre de grossesse.

Par une méthode très différente utilisant les données de prescription de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie Midi-Pyrénées, nous avons comparé les prescriptions d'antihypertenseurs ayant débuté au-delà de la 20ème semaine de grossesse (considérées comme indicateur d'hypertension gestationnelle) chez des femmes enceintes avec ou sans prescription d'IRS pendant leur grossesse.

3.9% des 23208 femmes enceintes non traitées par IRS se sont vues délivrer pour la première fois un antihypertenseur après 20 semaines de grossesse. Cette proportion s'élève à 8,8% dans le groupe des femmes traitées par IRS (n=159) au second et/ou 3ème trimestre (OR=2,4[1,4-4,1]).

Ces résultats apportent un nouvel argument pour recommander de contrôler soigneusement la Pression Sanguine Artérielle chez les femmes enceintes sous IRS.

Vaccin de la grippe A(H1N1)v et grossesse : pas de donnée inquiétante à ce jour

Isabelle Lacroix, Christine Damase-Michel, Jean-Louis Montastruc

La grossesse constitue un terrain prédisposant aux complications pour la grippe A(H1N1)v. Ainsi, les recommandations officielles Françaises et Internationales ont été de vacciner les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse. Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance a été chargé, en collaboration étroite avec l'AFSSaPS, du suivi des effets indésirables des vaccins de la grippe A(H1N1)v.

Nous avons analysé tous les cas d'effets indésirables chez la femme enceinte enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance entre le 21 octobre 2009 et le 28 mars 2010.

Un total de 30 cas d'effets indésirables « graves » a été notifié dont 13 morts intra-utérines (MIU), 12 fausses couches spontanées (FCS) et 5 autres cas divers. Les MIU sont survenues en moyenne à 30 ± 6 semaines d'aménorrhée. Le délai d'apparition des MIU après la vaccination est en moyenne de 8 jours (avec des extrêmes allant de 1 à 23 jours). Pour 6 cas, des facteurs de risque de MIU ont été identifiés (striction du cordon ombilical, prééclampsie, syndrome transfuseur-transfusé, môle hydatiforme, infection à EBV et streptocoque D). Les FCS sont survenues en moyenne à 13 semaines d'aménorrhée avec des extrêmes allant de 4 à 21. Le délai d'apparition des FCS après la vaccination est en moyenne de 17 jours avec des extrêmes allant de 1 à 56. Dans 2 cas, des étiologies non médicamenteuses ont été évoquées (circulaire serrée du cordon ombilical, infection par les virus HHV8 chez une patiente HIV+). Les 5 autres cas correspondent à 1 mort néonatale, 1 tachycardie fœtale, 1 cas de contractions utérines et de troubles du rythme cardiaque fœtal, 1 détresse respiratoire et 1 anamnios avec retard de croissance intra-utérin.

En population générale, la prévalence des MIU est d'environ 3 pour 1000 grossesses. Le nombre de cas notifiés de MIU reste donc loin de ce qu'on attendait (200 cas attendus durant la période de suivi).

Ainsi, nous n'avons pas pu mettre en évidence, à ce jour, de signal concernant d'éventuels effets indésirables « graves » ou encore « inattendus » de la vaccination contre la grippe A(H1N1)v chez la femme enceinte. Les études épidémiologiques en cours permettront de préciser la fréquence des différents événements (FCS, MIU,...) chez les femmes enceintes vaccinées.

Brèves de l'AFSSAPS

Haleh Bagheri

Mucolytiques et nourrissons : La notification de plusieurs cas d'encombrement respiratoire et d'aggravation de bronchiolite aiguë du nourrisson avec les mucolytiques, mucofluidifiants et héliidine a motivé une enquête de pharmacovigilance sur ce sujet. L'enquête de pharmacovigilance a permis d'identifier 70 cas de complications respiratoires souvent graves. Compte tenu de ce risque, l'utilisation de ces spécialités est contre-indiquée chez le nourrisson (<2 ans). Cet effet indésirable s'explique par les particularités fonctionnelles des voies aériennes du nourrisson qui, après utilisation d'un fluidifiant bronchique, ne permettent pas une toux efficace afin d'évacuer le mucus.

Insuffisance rénale et acide zolédronique (Aclasta®) :

la notification de plusieurs cas d'insuffisance rénale grave (nécessitant une dialyse ou entraînant le décès) sous acide zolédronique, un biphosphonate, a motivé le rappel des précautions d'emploi et de surveillance des patients exposés à ce médicament et ayant par ailleurs une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque (âge, association aux médicaments néphrotoxiques, diurétiques et/ou déshydratation).

Usage inadapté des dispositifs transdermiques d'Exelon® (rivastigmine) : des cas de surdosage en rivastigmine (nausées, vomissements, diarrhée, hypertension artérielle et hallucinations), un anticholinestérasique indiqué dans la maladie d'Alzheimer ont été rapportés. Les causes les plus fréquemment rapportées sont l'oubli de retrait du dispositif transdermique.

Réactions graves d'hypersensibilité sous complexe hydroxyde ferrique-dextran (Ferristat®) : L'analyse des cas français a montré des taux de notification des événements de type allergique mettant en jeu le pronostic vital (grade III de la classification de Ring et Mesmer) de 44/100 000 patients exposés. Ces réactions de type anaphylactique surviennent dans les toutes premières minutes de l'administration et se caractérisent par l'apparition brutale d'une détresse respiratoire et/ou d'un collapsus cardiovasculaire. En cas de réactions graves, l'arrêt définitif du Ferristat® s'impose.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site internet www.bip31.fr, site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse

ASMR des nouveaux médicaments

Atul Pathak



L'ASMR apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue l'ASMR en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi.

L'avis de la Commission de transparence est disponible sur le site internet de la Haute Autorité de Santé et doit, selon l'article R5047-3 du Code de Santé Publique, "être remis en mains propres lors de la visite médicale". Voici une sélection des ASMR récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.

• **A.S.M.R de niveau IV (Amélioration « mineure »)**
EBIXA® (comprimés ou solution buvable de mémantine) indiqué dans la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate ce qui le distingue par son mécanisme d'action des médicaments anti-cholinestérasiques.

- **ASMR de niveau V (Absence d'amélioration)**

LAMICTAL® (comprimés de lamotrigine) indiqué dans la prise en charge des absences typiques en monothérapie chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans.

SILODYX® ou **UROREC®** (gélule de silodosine) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (par rapport aux spécialités à base de tamsulosine) dans le traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La silodosine est un alpha bloquant, reconnaissable au suffixe "osine", comme la prazosine.

LYRICA® (gélule de prégabaline) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques centrales de l'adulte.

NB : nous faisons le choix de présenter une sélection de spécialités dont l'usage est le plus large possible. Ainsi, les spécialités réservées à l'usage en collectivités sont rarement retenues dans ce paragraphe.

**A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ?
QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?**

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées en première page).

