



BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament et la thérapeutique



BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Service de Pharmacologie Médicale et 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
Tél : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : pharmacovigilance@chu-toulouse.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)
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

✧ Site Internet : www.bip31.fr

16èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Nous accueillerons le Docteur Sylvie Fainzang, Anthropologue, Directeur de Recherche à l'INSERM. Elle parlera de " L'automédication ou les mirages de l'autonomie". Rendez-vous le mercredi 26 novembre 2014 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Les Matinales de Pharmacologie Médicale 2014

Organisées le Samedi 13 avril 2014 et validantes dans le cadre du DPC, Les Matinales de Pharmacologie Médicale 2014 ont connu un grand succès avec plus de 200 participants. La séance plénière sur « Médicaments et Sujets Agés » et les 4 ateliers (« Cas Témoins pour les nuls », « Bon usage des AINS », « Bon usage des Cardiotropes chez le sujet âgé » et « Bon Usage des Hypnotiques ») ont permis de larges échanges interactifs confraternels.

Vous retrouverez les diapositives des interventions et ateliers sur notre site en suivant le lien <http://www.chu-toulouse.fr/-enseignement,894-#art4594>

Rendez-vous en Avril 2015 !

Editorial

Il reste beaucoup à faire !

Jean-Louis Montastruc

Dans ce numéro de BIP31.fr, Haleh Bagheri et Sarah Rouanet s'interrogent sur les logiciels utilisés en officine pharmaceutique à propos de l'absence de détection de l'interaction pharmacodynamique classique anticholinestérasiques + atropiniques par ces mêmes appareils. Cette observation inattendue explique les valeurs de 17% de tels atropiniques trouvées par notre équipe dans une cohorte de patients souffrant de maladie d'Alzheimer. La valeur est de 8,5% pour les benzodiazépines à demi-vie longue (elles aussi « inappropriées » chez les déments) (*Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69, 1589). D'autres valeurs plus élevées (allant jusqu'à 50%) ont pu aussi être décrites !

Ainsi, il reste beaucoup à faire pour le pharmacologue médical, dont la vocation première est d'œuvrer toujours et partout pour le meilleur usage du médicament. Au-delà de l'interaction citée plus haut, on peut relever, dans notre pratique de pharmacologie, de nombreux exemples. On peut citer (liste non exhaustive) :

- La trop faible utilisation des *diurétiques* chez l'hypertendu ;
- La prescription majoritaire à nos patients des *statines* à l'efficacité clinique jamais établie ;
- La bonne utilisation des *antibiotiques*, comme souligné dans ce numéro de BIP31.fr par Agnès Sommet ;
- La prescription à partir des seuls *critères intermédiaires*, sans tenir compte des données cliniques d'efficacité, comme maintes fois discuté dans BIP31.fr et rappelé encore une fois dans ce bulletin par Fabien Despas ;
- L'association trop fréquente *d'agoniste et d'antagoniste* du même récepteur dans la même ordonnance, comme par exemple un collyre bêta-bloquant chez un sujet recevant du salbutamol ou apparenté ;
- L'association de plusieurs médicaments aux propriétés *sérotoninomimétiques* faisant courir le risque de syndrome sérotoninergique, effet indésirable grave et parfois mortel ;
- La juxtaposition chez le sujet âgé de *plusieurs médicaments bradycardisants*, à risque de syncopes et de chutes ;
- La non prise en compte de l'interaction *amiodarone + anticoagulants oraux* (tous AVK comme AOD) au risque hémorragique bien validé ;

- L'absence de prise en compte *des interactions médicamenteuses*, notamment celles en rapport avec la métabolisation des médicaments par les isoenzymes du cytochrome P 450 ou encore la glycoprotéine P ;
- La non intégration dans la prescription des *effets indésirables*, pourtant souvent plus prégnants pour le malade que certains bénéfices mal évalués ;
- etc...

Il nous reste à tous, pharmaciens, prescripteurs et pharmaciens, beaucoup à faire ensemble dans le seul intérêt de nos malades ! C'est dans cet esprit que l'équipe de Pharmacologie Médicale de Toulouse vous propose un nouveau numéro de BIP31.fr. Bonne lecture et bon été à tous.

L'Ordonnance de BIP31.fr

Les Ordonnances de BIP31.fr... en DCI comme il se doit !

Jean-Louis Montastruc

1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP31.fr

Cette ordonnance associait chez un patient de 52 ans, traité depuis plusieurs mois pour un trouble du rythme cardiaque, amiodarone et dabigatran. A l'occasion de soucis familiaux, il développe un état dépressif traité par escitalopram. Quelques jours plus tard, il est hospitalisé le soir pour une chute avec perte de connaissance transitoire.

- **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**
 - *L'amiodarone* (Cordarone® et autres) est un inhibiteur des courants potassiques utilisé comme antiarythmique (classe III). C'est aussi un inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P 450, dont le 3A4 et le 2D6. Elle inhibe aussi la glycoprotéine P.
 - *Le dabigatran* Pradaxa® est un inhibiteur direct de la thrombine. Il fait partie de la nouvelle classe pharmacologique des AOD (Anticoagulants Oraux Directs). C'est un anti IIa. C'est un substrat de la glycoprotéine P.
 - *L'escitalopram* Seroplex® est in IRS (inhibiteur de la recapture de sérotonine) utilisé comme antidépresseur. C'est un isomère du citalopram Seropram® qui n'a pas forcément démontré de façon définitive de supériorité antidépressive par rapport à son isomère.
 - La chute et la perte de connaissance s'expliquent par l'allongement de *l'intervalle QT* déterminé par l'association amiodarone + escitalopram. Ces 2 médicaments allongent le QT pour leur propre compte et l'association potentialise le risque. Il

en aurait été de même avec le citalopram, qui, lui aussi, allonge le QT.

- **Que faites-vous ?**

- *Arrêt de l'antidépresseur*. Si on veut à tout prix prescrire un antidépresseur IRS, choisir fluoxétine, citalopram ou autres, puisque seuls le citalopram et l'escitalopram allongent le QT parmi les IRS.
- *Déclaration obligatoire de cet effet indésirable « grave » à son CRPV*. Pour Midi-Pyrénées possibilité de notification en ligne via le lien <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>.
- *Attention* : le dabigatran étant un substrat de la glycoprotéine P, on observera une augmentation de sa concentration plasmatique lors de l'association avec l'amiodarone, un inhibiteur de cette même glycoprotéine P. Il existe donc une majoration du *risque hémorragique* lors de cette association, qui sera à surveiller étroitement (en se rappelant que la demi-vie de l'amiodarone étant de l'ordre de 50 jours, le risque ne disparaîtra pas à l'arrêt de l'amiodarone : il persistera plusieurs mois !). Le même risque existe lors de l'association amiodarone + rivaroxaban (ou apixaban). Ce danger s'explique pour ces antiXa par une interaction au niveau du CYP 3A4 : les xabans sont métabolisés par le CYP 3A4 et l'amiodarone est un inhibiteur de ce CYP 3A4.

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Vous assistez à une remise de la légion d'honneur d'un ami et, pendant le discours officiel, la mère (88 ans) du récipiendaire présente un malaise avec perte de connaissance. Vous la transférez dans une chambre voisine et la patiente reprend progressivement connaissance. A l'interrogatoire, elle vous dit souffrir « du cœur et des yeux ». Son fils ne peut vous en dire plus (il est trop ému !), mais son mari vous indique qu'elle fait fréquemment depuis quelques semaines ces épisodes de malaises spontanément résolutifs. L'examen ne montre pas grand-chose en dehors d'un pouls autour de 60.

Vous rappelant les cours de Pharmacologie où on vous a appris à rechercher systématiquement le médicament (« *Et si c'était le Médicament ?* », « *Ayez le réflexe iatrogène* »), vous demandez les médicaments qu'elle reçoit. Son mari vous indique : *amiodarone, donépézil, paracétamol, indométacine, atorvastatine et des gouttes de timolol* dans les yeux, rajoutés récemment par son ophtalmologiste.

- **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**
- **Que faites-vous ?**

REPONSE DANS LE PROCHAIN 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 !

Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

Automédication et hospitalisation pour effet indésirable: les AINS au premier plan

Delphine Abadie

Une équipe Allemande a récemment publié les résultats d'une étude visant à évaluer les potentiels effets délétères l'automédication (*Drug Saf 2014, 37, 225*).

Les dossiers médicaux de 212 000 patients hospitalisés dans les services de médecine interne de plusieurs hôpitaux du pays ont été analysés au cours d'une étude observationnelle multicentrique conduite entre 2000 et 2008. Sur les 6 887 (3,2%) hospitalisations imputables à un effet indésirable médicamenteux, une proportion relativement faible (3,9%, soit 266 patients) était le résultat d'une automédication (médicaments en vente libre ou médicaments prescrits au patient longtemps auparavant). Comparés aux autres patients hospitalisés pour effet indésirable, ceux s'étant automédiqués étaient significativement plus jeunes, plus souvent des hommes, avaient moins de pathologies associées et prenaient par conséquent moins de médicaments. Les hémorragies digestives arrivaient au premier rang des effets indésirables dus à une automédication. Elles étaient le plus souvent liées à la prise d'AINS à visée antalgique (aspirine, diclofénac puis ibuprofène). Certains cas relevaient d'erreurs médicamenteuses consécutives à la prise concomitante de plusieurs spécialités différentes contenant le même principe actif (aspirine dans 3 cas).

Au total, ces données doivent nous inciter à redoubler d'efforts pour avertir nos patients des risques liés à l'automédication, et ce tout particulièrement à une période où le marché Français des médicaments en vente libre est en plein essor (vente en ligne sur Internet, délistages...).

Hypoglycémie sous insuline : un effet « attendu » mais sous-estimé ?

Pascale Olivier-Abbal

Même si l'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, il reste encore des données à préciser sur son épidémiologie.

Une étude américaine récente (*JAMA Intern Med 2014, 174, 678*) décrit les caractéristiques des hypoglycémies liées à l'insulinothérapie dans les services d'urgence sur une période de 4 ans (2007-2011). 97 648 admissions pour hypoglycémie sous insuline ou pour erreur de manipulation de l'insuline ont été enregistrées chaque année dont 1/3 a entraîné une hospitalisation. Ces admissions représentaient 9.2% (IC95% 6,7%-11,8%) de celles liées à un effet indésirable médicamenteux. Dans 60,6% de ces cas, une complication neurologique sévère (choc, perte de conscience, altération de l'état mental, convulsion,...)

était rapportée. Chez les patients de 80 ans et plus, le risque d'admission aux urgences pour hypoglycémie liée à l'insuline était multiplié par 2,5 (IC95% 1,5-4,3) et le risque d'hospitalisation était multiplié par 4,9 (IC95% 2,6-9,1) par rapport aux sujets âgés de 45 à 64 ans. Quel que soit l'âge, les patients traités uniquement par insuline étaient plus fréquemment admis pour hypoglycémie que ceux traités par une association insuline + hypoglycémiant oral.

Les facteurs favorisant une hypoglycémie sous insuline étaient surtout une mauvaise gestion des prises alimentaires et/ou des erreurs d'administration (mauvaise dose ou mauvaise insuline).

On retiendra la fréquence de cet effet « attendu » et de ses complications neurologiques chez les sujets de plus de 80 ans : ceci doit inciter à discuter la prescription d'insuline chez ces patients âgés. De même, l'éducation thérapeutique des patients (prises alimentaires, respect des doses) doit encore et toujours être renforcée.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et risque de cataracte

Guillaume Moulis

Le rôle de la sérotonine dans l'opacification du cristallin a été suggéré dans des modèles murins. Une étude cas-témoins sur base de données médico-administrative conduite en population générale dans le comté d'Olmsted (Minnesota, USA) a estimé le lien entre chirurgie de la cataracte et exposition pendant au moins un an à un inhibiteur « sélectif » de la recapture de la sérotonine chez les patients de plus de 50 ans (*Am J Ophthalmol 2014, sous presse, doi:10.1016/j.ajo.2014.03.006*). Ont été appariés 6024 cas à autant de témoins sur l'âge, le genre et la date de la chirurgie. L'*odds ratio* était mesuré à 1,36 (intervalle de confiance à 95% : 1,23-1,51). L'association persistait après ajustement sur l'exposition aux corticoïdes et la présence de diabète. Elle était similaire entre hommes et femmes. Concernant la recherche d'un effet de classe, le lien était significatif pour le citalopram et la sertraline, mais pas pour la paroxétine, la fluoxétine, l'escitalopram et la fluvoxamine. Néanmoins on ne peut écarter un manque de puissance pour ces derniers médicaments. A noter qu'il y avait aussi une association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (OR : 1,37 ; IC95% : 1,11-1,70), significative pour chacun des deux médicaments recherchés, la duloxétine et la venlafaxine. Sous réserve de la non-prise en compte de confusion résiduelle (tabagisme, autres médicaments à commencer par les statines, voir *BIP31.fr 2011, 18,3* et *BIP31.fr 2013, 20,39*), et au vu de l'hypothèse physiopathologique sous-jacente, cette étude suggère un signal de pharmacovigilance entre l'exposition aux médicaments augmentant la sérotonine et la survenue de cataracte.

Les antibiotiques, de nouveau automatiques ?

Agnès Sommet

La campagne d'information lancée en 2002 par l'Assurance Maladie a permis un changement de prescription des antibiotiques, avec une baisse notable de leur utilisation entre 2002 et 2004. L'effet n'a pas duré : 10 ans après le lancement de cette campagne, la

France reste l'un des plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe et les tendances ne sont pas à la baisse. L'utilisation des antibiotiques a de nouveau augmenté depuis 2007, que ce soit en ville ou à l'hôpital (*Rapport ANSM « Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 »*).

Environ 90% des antibiotiques (en volume) sont prescrits en ville. Comme il y a 10 ans, les pénicillines restent les antibiotiques les plus utilisés (58% des antibiotiques en 2011), avec une augmentation de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, comme des céphalosporines de 3^{ème} génération. En revanche, l'utilisation des macrolides a diminué (18% en 2000 vs 13% en 2011), alors que celle de tétracyclines et de quinolones est restée stable sur la même période.

Cette consommation d'antibiotiques en France de plus de 30% par rapport à la moyenne européenne reste préoccupante, d'autant que la moitié des prescriptions d'antibiotiques est encore inutile. N'oublions de nous poser la question dans chaque situation de la nécessité d'un traitement antibiotique, et si besoin de choisir le plus adapté. Cet effort individuel permettra une réduction du risque global d'émergence de résistances bactériennes.

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes induites par les psychotropes

Du nouveau !

François Montastruc

*Dr Etienne Very**

*Pr Laurent Schmitt**

**Psychiatres, CHU Toulouse*

Dans le numéro 16 de BIP31 (BIP31.fr 2009, 16 (2), page 11), le Professeur Jacques Caron rappelait le rôle vedette en pharmacovigilance de la question de l'allongement du QT induites par les médicaments. Les interrogations demeurent notamment autour de la prescription des médicaments psychotropes.

L'article de Girardin (*Am J Psychiatry* 2013, 170, 1468) précise de nouveaux facteurs associés à l'allongement du QT sous psychotropes. L'équipe Suisse a analysé 6 790 ECG de patients hospitalisés en psychiatrie de 2004 à 2009. Parmi l'ensemble, 1 857 ECG étaient anormaux dont 62 (0,91%) présentaient un allongement du QTc imputable à un psychotrope, et 12 (0,17%) ont été "symptomatiques" (torsade de pointe, mort subite). Les psychotropes les plus impliqués étaient la méthadone, des neuroleptiques (halopéridol, sertindole) et des antidépresseurs (citalopram, escitalopram et fluoxétine). Parmi les facteurs associés à ces allongements du QT, les auteurs ont retrouvé notamment le fait d'être infecté par le VIH et/ou l'hépatite C en plus des facteurs classiquement retrouvés comme hypokaliémie ou la morphologie de l'onde T.

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

Le CRPV :

Répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

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

AddictoVigilance

Le bupropion serait-il efficace dans la prise en charge de la dépendance à la métamphétamine ?

Maryse Lapeyre-Mestre

La métamphétamine est actuellement un des produits illicites psychostimulants le plus utilisé dans le monde. Aux USA, différents médicaments ont été testés pour prendre en charge la dépendance induite par ce produit. Le bupropion, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, utilisé comme antidépresseur et pour le sevrage tabagique, est présenté comme diminuant le craving (besoin irrésistible et compulsif de prise d'un produit addictif) pour la métamphétamine dans plusieurs séries de cas et capable de diminuer la consommation de métamphétamine dans quelques études cliniques.

Dans un essai randomisé comparant 150 mg de bupropion 2 fois par jour au placebo chez des consommateurs modérés, en association à un support psychothérapeutique en ambulatoire, Heinzerling et al (*Addiction*. 2014 Jun 4. doi: 10.1111/add.12636) ont retrouvé un meilleur maintien sous traitement (29% chez les 41 sujets du groupe bupropion versus 14% chez les 43 sujets sous placebo) mais non significatif (p=0,08). Dans le groupe traité par bupropion, l'observance mesurée par le dosage plasmatique n'était que de 32%, avec cependant un maintien sous traitement 3 fois plus important (p=0,01) que chez les non-observants.

Malgré des résultats initialement séduisants, les données factuelles ne sont pas en faveur d'un bénéfice du bupropion pour diminuer l'usage de métamphétamine.

Usage de substances à potentiel d'abus et de dépendance et mouvements anormaux

Anne Roussin

Par interaction avec différents systèmes de neurotransmission, de nombreuses substances psychoactives à potentiel d'abus et de dépendance peuvent conduire à des mouvements anormaux (*Curr Drug Abuse Rev* 2012, 5, 243). Selon les substances, ces mouvements anormaux peuvent être transitoires ou permanents et résulter d'un usage sporadique, d'un abus et/ou de leur sevrage. Les substances qui augmentent les transmissions catécholaminergiques (et notamment dopaminergique), soit par inhibition de leur recapture (cocaïne), par augmentation de leur libération neuronale (amphétamines) ou par inhibition d'interneurones inhibiteurs projetant sur le système dopaminergique (héroïne) sont susceptibles d'entraîner des mouvements hyperkinétiques. A l'inverse, les substances qui stimulent des neurotransmissions inhibitrices de l'activité neuronale (en particulier GABAergique) sont plus à même de provoquer des mouvements hyperkinétiques lors de leur sevrage [alcool, benzodiazépines et apparentés (zolpidem), ou encore GHB].

Erratum : Dans le tableau de la page 41 du BIP31.fr 2013, 20(4), 36-48, la cocaïne a été présentée comme ayant un effet inducteur du CYP 2D6 alors qu'elle en est en fait un substrat.

Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur la page d'accueil du site www.bip31.fr.

Pharmacologie Clinique

Anti PCSK9 et dyslipidémie : what else ?

Atul Pathak

La protéine PCSK-9 est une protéine chaperonne qui participe à la dégradation des LDL récepteurs membranaires. La mutation « perte de fonction » pérennise la présence du LDL-récepteur à la membrane et contribue ainsi à une plus grande captation du LDL cholestérol. Les sujets porteurs de cette mutation ont un LDL-cholestérol bas et une moindre incidence de cardiopathies ischémiques.

L'objectif des industriels est donc de reproduire pharmacologiquement cette situation en diminuant la transcription ou la traduction de PCSK9 voire en bloquant au moyen d'un anticorps monoclonal l'activité de cette protéine membranaire. Les premières études montrent que, seuls ou en association avec une statine, ces anticorps monoclonaux anti PCSK-9 (evolocumab ou AMG145) réduisent de près de 60 à 70% le taux de LDL cholestérol chez des patients avec une intolérance aux statines, une hypercholestérolémie familiale ou primitive voire dans les suites d'un syndrome coronarien. La pharmacocinétique de ces produits permet après une seule administration un effet se prolongeant pendant plus de 8 semaines.

Nous disposerions donc d'un outil plus efficace que les statines, dont la demi-vie permettrait un meilleur

contrôle du LDL sur le long terme. Soit. Mais pour quels bénéfices ? A ce jour pas d'études de morbi-mortalité.

Les modes d'élimination de ce médicament sont incompris et les effets sur le système immunitaire indéterminés. Les études soulignent la présence d'effets indésirables musculaires au cours du suivi.

Alors, attention à l'éternelle histoire qui se répète. A ce jour, la baisse des triglycérides ou l'augmentation du HDL-Cholestérol par des moyens pharmacologiques n'a pas été associée à une prévention de la survenue d'événements cardiovasculaires voire à une diminution de la mortalité totale. Ne tombons pas dans le piège de l'annonce. Donnons-nous le temps de voir si ces médicaments prolongent l'espérance de vie, alors nous changerons peut-être notre pratique (*J Am Coll Cardiol* 2014 Mar 25. *N Engl J Med* 2014 Mar 29. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb 11;63):430-3.).

Que disent les recommandations britanniques sur la prise en charge pharmacologique des dyslipidémies ?

Atul Pathak

Les britanniques sont connus pour le pragmatisme de leurs recommandations. Dans le contexte actuel où les statines sont malmenées et dans lequel les dernières études négatives avec l'acide nicotinique où les fibrates mettent à mal l'intérêt de moduler pharmacologiquement le HDL-cholestérol ou les triglycérides plasmatiques, que nous disent nos voisins ? Comme à l'accoutumée, en s'appuyant sur des données factuelles, les britanniques font le point sur les médicaments utilisés pour la prise en charge des dyslipidémies (<http://guidance.nice.org.uk/CG/WaveR/123/Consultation/Latest>).

De manière synthétique :

1. Pas de place en prévention primaire ou secondaire, chez les insuffisants rénaux ou patients diabétiques pour les fibrates, l'acide nicotinique, les résines échangeuses d'ion, mais aussi stanols et stérols ainsi qu'oméga 3 lorsque l'objectif est de réduire le risque cardiovasculaire et donc la morbi-mortalité cardiovasculaire et/ ou totale.
2. Aucune indication validée d'associer aux statines un autre médicament (oméga 3, fibrates etc..).
3. Une place pour l'ézétimibe dans la prise en charge des hypercholestérolémies familiales.

Ainsi ces recommandations comme les nord-américaines de l'hiver dernier, voient disparaître le niveau de cholestérol plasmatique comme cible et/ou objectif au profit de la notion de risque cardiovasculaire. Ainsi, pour les britanniques, dès que le risque CV est élevé, l'approche pharmacologique de prédilection repose sur l'utilisation des statines le plus tôt possible à des doses élevées et le plus longtemps possible. Ces recommandations sont provisoires comme le stipule le site : elles vont être mises à jour, mais elles insistent sur l'importance de choisir des molécules ayant fait la preuve de leur efficacité sur la réduction des événements, un adage récurrent dans www.bip31.fr....

Nouveaux critères intermédiaires : Effets indésirables recherchés

Fabien Despas

Pour une évaluation optimale de l'efficacité d'un médicament, nous devons exiger une démonstration sur des critères dits « durs » de morbi-mortalité. Les critères intermédiaires sont utiles pour les essais cliniques de phases I et II, et ont un intérêt en pratique clinique pour rechercher une réponse individuelle au traitement, comme une diminution de la pression artérielle pour les antihypertenseurs, une diminution de l'hémoglobine glyquée pour les hypoglycémisants, une diminution des taux de cholestérol, etc... Apparait maintenant comme critère intermédiaire de réponse au traitement, la survenue d'effet indésirable (EI).

En effet, à partir de premières observations cliniques, des études ont montré pour des médicaments antagonistes à l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) un lien entre survenue d'effets indésirables cutanés et réduction de la mortalité (*NEJM* 2007, 357, 2040 ; *JCO* 2006, 24, 4914). Ainsi, pour ces médicaments la survenue d'effets indésirables cutanés peut être perçue comme associée à un bénéfice.

Sur ce principe, l'essai clinique prospectif EVEREST dans l'indication de cancer colorectal métastatique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la titration suivant une dose maximale tolérée (*JCO* 2012, 30, 2861). Malheureusement, les résultats de cette étude ne sont pas significatifs et il serait intéressant d'obtenir des résultats avec une population plus large. Une autre classe de médicaments explore également cette relation entre mortalité et survenue d'EI : les antagonistes du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Les EI « espérés » sont la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) et/ou une protéinurie. Parmi les 5 indications testées dans une étude prospective et la recherche d'HTA et/ou de protéinurie, seule l'apparition d'une protéinurie dans l'indication de cancer colorectal traitée par bevacizumab semble favorablement associée (*résultats études MARS, ASCO 2014*).

Aussi, il faut rester prudent : à ce jour, il n'est pas toujours démontré qu'effet indésirable peut être recherché et utilisé comme critère intermédiaire.

- CONFLITS D'INTERETS

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

Sur d'autres bonnes tables

Perte d'audition : des médicaments parfois en cause

Certains médicaments sont toxiques pour l'oreille. Les connaître et tenir compte des facteurs de risque permet de limiter la survenue d'une surdité parfois irréversible.

Divers médicaments ont une toxicité directe sur l'oreille interne ou au niveau des nerfs auditifs. Les surdités induites sont parfois irréversibles et leurs mécanismes sont mal connus. Elles sont uni- ou bilatérales et peuvent survenir progressivement ou brutalement. Parfois le lien avec la prise de médicament prend plusieurs mois, voire années, à être évoqué.

L'ototoxicité dépend souvent de la dose de médicament, de la durée de l'exposition et peut se poursuivre même après arrêt du médicament. Une perforation du tympan augmente le risque de surdité irréversible, en cas d'utilisation de gouttes auriculaires contenant des substances ototoxiques.

De nombreux médicaments exposent à une perte d'audition : des anti-infectieux tels que des antibiotiques (en particulier, les aminosides, la vancomycine, les macrolides, les cyclines), des antifongiques, des antipaludiques, des antiviraux, etc. Des anticancéreux exposent à des lésions des nerfs auditifs (en particulier, le cisplatine, les vinca-alcaloïdes, le thalidomide). Divers autres médicaments sont impliqués, médicaments cardiovasculaires, des troubles de l'érection, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, médicaments utilisés en rhumatologie, médicaments fixant le fer, immunodépresseurs, médicaments utilisés en endocrinologie, neuropsychotropes, etc.

Différents facteurs augmentent les risques de surdité liés à un médicament : le jeune âge ou le grand âge, une déshydratation, un problème de fonctionnement du rein, l'association avec un autre médicament ototoxique. Informer les patients leur permet d'être attentifs à l'apparition de tout signe évocateur, tel que perte d'audition, vertiges ou acouphènes (sensation auditive anormale qui n'est pas provoquée par un son extérieur (d'après [Rev Prescr](#) 2014, 34, 428).

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse
Courriel : marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr

Pharmacologie Sociale

Médicaments de contrefaçon : un fléau tissé dans la toile

Céline Caillet

Le secteur des médicaments est le premier touché par la contrefaçon, avec 18 % des 7,6 millions d'articles saisis par la douane française en 2013, devant celui des vêtements (14 %). Il y a quelques semaines, 2,4 millions de médicaments à destination de la Belgique, ont été saisis par les services douaniers du Havre : à la place de la marchandise déclarée "Thé de Chine", 601 cartons de sachets et comprimés contrefaisant divers médicaments.

Ce fléau est d'envergure internationale via la toile, comme le montrent les résultats de l'opération « PANGAEA VI » coordonnée par INTERPOL et l'OMS et destinée à lutter contre la vente illicite de médicaments sur Internet. En 2013, cette opération avait impliqué 99 pays et avait donné lieu à des arrestations dans le monde entier. Plus de 10 millions d'unités furent saisies, soit 3 fois plus que l'année précédente, avec une valeur du butin estimée à 36 millions de dollars. Parmi les médicaments saisis, figuraient des antibiotiques, des anticancéreux, des antidépresseurs, des compléments alimentaires ainsi que des médicaments contre les troubles de l'érection. Les médicaments de contrefaçon sont potentiellement néfastes pour la santé. Citons certains compléments alimentaires à visée amaigrissante contenant de la sibutramine, un

anorexigène amphétaminique dont le risque d'évènements cardiovasculaires n'est pas négligeable.

Il est nécessaire de sensibiliser les patients aux risques liés à l'achat des médicaments sur internet, d'autant plus que le phénomène est en nette augmentation depuis quelques années.

Quelles sont les politiques des Facultés de Médecine en matière de conflits d'intérêts?

Geneviève Durrieu

Une récente publication (*J Med Ethics*, 2014, 40, 414) s'est intéressée au rôle de l'industrie pharmaceutique sur l'éducation des étudiants dans une Faculté de Médecine canadienne. Le thème abordé dans cette étude concernait la prise en charge de la douleur. La Faculté proposait un cours qui était en partie financé par un laboratoire pharmaceutique, fabricant d'un antalgique opioïde. Les étudiants recevaient gratuitement un manuel grâce au financement du laboratoire. Dans ce manuel, les avantages du médicament étaient nettement majorés par rapport aux données existantes. Enfin, le chargé de cours était en grande partie rémunéré par le laboratoire.

Cet exemple montre clairement les conflits d'intérêts de cette Faculté de Médecine. Selon une enquête de Shnier et al (*Plos*, 2013, 8, e68633), la majorité des Facultés canadiennes (12 sur 17) ne possèdent pas de réglementation rigoureuse ou ne disposent pas du tout de politique sur ces conflits d'intérêts. En fait, ce constat peut être dressé dans de nombreux pays.

Enfin, les étudiants sont souvent peu conscients et mal informés de l'influence des firmes pharmaceutiques au sein de leur faculté. Alors, comment plus tard, jeunes médecins diplômés, pourront-ils proposer à leurs patients les médicaments les plus efficaces et les plus sûrs si, étudiants, ils ne sont pas sensibilisés à ce problème?

Lucentis® ranibizumab contre Avastin® bevacizumab dans la DMLA : polémique !

Emmanuelle Bondon-Guitton

Le Lucentis® ranibizumab (Novartis) et l'Avastin® bevacizumab (Roche) sont des anticorps monoclonaux anti-VEGF. Le Lucentis® est indiqué dans la dégénérescence Maculaire Liée à l'Age exsudative (DMLA) et l'Avastin® dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Cependant, l'Avastin®, moins cher, est aussi utilisé en préparation magistrale dans la DMLA (utilisation hors-AMM). Le traitement mensuel par l'Avastin® coûte seulement 30 à 50 euros contre 900 euros pour le Lucentis®. En France, en 2013, comme en 2012, le 1^{er} médicament de ville remboursé était le Lucentis® avec 428 M€ remboursés. En juillet 2012, la DGS a interdit l'utilisation de l'Avastin® dans la DMLA suite à la notification de cas d'endophtalmie.

Dernièrement, ces médicaments ont fait l'actualité. Novartis et Roche auraient en fait mis au point toute une stratégie de dénigrement de l'Avastin® pour protéger et mettre en avant le Lucentis® afin de favoriser les ventes de ce dernier. Roche aurait même été jusqu'à demander à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de modifier la notice de l'Avastin® pour y ajouter des effets indésirables dans le cas d'une

utilisation hors-AMM (*Le Point.fr*, 14/04/2014). L'Autorité de la concurrence vient d'ouvrir une enquête contre Roche et Novartis pour entente illicite.

Une méta-analyse récente (*Int J Ophthalmol* 2014, 7,3 55) a comparé l'efficacité et les effets indésirables entre bévacizumab et ranibizumab dans le traitement de la DMLA. En terme d'efficacité, aucune différence n'a été trouvée entre les 2 médicaments (paramètres mesurés : acuité visuelle, épaisseur de la rétine et épaisseur de la fovéa). Le ranibizumab était associé à une diminution des risques d'inflammation oculaire (RR=0,45 ; IC95%=0,23-0,89) ou des évènements thrombotiques veineux (RR=0,27 ; IC95%=0,08-0,89). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les décès (p=0,69) ou les évènements thromboemboliques artériels (p=0,71).

En conclusion, Lucentis® et Avastin® seraient d'efficacité comparable avec un moindre risque d'effets indésirables pour Lucentis®. Cependant, la bataille n'est probablement pas finie puisque depuis novembre 2013, un nouvel anti-VEGF a été autorisé dans la DMLA : Eylea® aflibercept de la firme Bayer Pharma.

Les logiciels d'aide à la dispensation de médicaments sont-ils conçus pour détecter un antagonisme d'effet ? Exemple des médicaments cholinomimétiques

Haleh Bagheri, Sara Rouanet

Parmi les critères de qualité des logiciels d'aide à la dispensation de médicaments dans les officines, on retrouve le critère « exactitude » : les informations mises à disposition doivent être conformes aux données administratives et scientifiques en vigueur... (*JO*, n°0274 du 26 novembre 2013 page texte n° 93).

Logiquement, on peut s'attendre à un signal lorsqu'une ordonnance inclut un cholinomimétique (comme les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer) et un atropinique (comme oxybutinine, Ditropan®). Or, cette interaction, base de l'enseignement pharmacologique (association d'un médicament inhibiteur d'une enzyme de dégradation d'un neurotransmetteur et d'un antagoniste du récepteur en cause) n'est pas prise en compte par ces logiciels.

On peut donc s'interroger sur ces logiciels: 1) sont-ils conçus pour détecter toute anomalie fondée sur un rationnel pharmacologique ? Ou 2) uniquement pour alerter sur toute association médicamenteuse pouvant accentuer le risque d'effet indésirable, lié en général à un effet additif des principes actifs (comme plusieurs cholinomimétiques). Vraisemblablement, le second point fait davantage clignoter ces logiciels. Reste à savoir si le pharmacien est armé pour alerter le prescripteur de ces associations illogiques. Enfin, la vision optimiste serait que ce type association permette d'atténuer au moins les effets indésirables aussi bien des anticholinestérasiques que des atropiniques, rassurant pour tout le monde y compris les logiciels !

Médicaments & Reproduction

Automédication chez la femme enceinte : la tendance est à l'augmentation !

Christine Damase-Michel

Dans le cadre d'un mémoire de fin d'études de Sage-Femme (*Deuré M, Juin 2014*), 237 femmes enceintes ont été interrogées sur leur comportement d'automédication. 30% d'entre elles révèlent avoir consommé d'elle-même un médicament au cours de la semaine précédente. Il s'agit principalement de paracétamol, de phloroglucinol, de pansements gastriques et d'homéopathie. L'une d'entre elles indique cependant avoir pris de l'ibuprofène. D'ailleurs, 20% des femmes enceintes interrogées ignorent qu'il existe un danger à consommer ce médicament et 29% ne connaissent pas les risques de l'aspirine. Certaines d'entre elles disent avoir recours au diazépam ou au bromazépam en cas d'anxiété. Les risques potentiels des benzodiazépines sont méconnus par près de 4 d'entre elles sur 10.

Comparativement à une étude plus ancienne, de même méthodologie, réalisée dans la même maternité, la part des femmes qui s'automédiquent a doublé (14% en 2005), ce qui est en accord avec la hausse de l'automédication en France sur la dernière décennie

Ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire de susciter le dialogue avec les femmes sur les médicaments auxquels elles souhaiteraient avoir recours pendant leur grossesse et ceci le plus tôt possible au cours de celle-ci. L'automédication semble inéluctable : Mieux vaut informer plutôt qu'interdire !

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.

Bon Usage du Médicament : les médicaments de BIP31.fr à éviter. Le Guide du médecin « Dé-prescripteur »

Sur

<http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>, retrouvez la liste actualisée des médicaments à éviter « pour un bon usage du médicament. Il s'agit de médicaments avec un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive).

Sachons aussi «déprescrire » pour le bien-être de nos patients !

IMPORTANT : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr en indiquant votre spécialité.

Cependant, vous pouvez 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.

Brèves de l'ANSM et de l'EMA

A retrouver aussi sur www.bip31.fr

- **Médicaments contenant du dompéridone : le CMDh adopte les conclusions du PRAC.** Le CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) a approuvé à la majorité la recommandation du PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) de restreindre l'utilisation du dompéridone au traitement symptomatique des nausées et des vomissements. Les doses ainsi que la durée du traitement ont également été réduites et, lorsque ces médicaments sont utilisés en pédiatrie, il est recommandé de les ajuster selon le poids de l'enfant. Le CMDh a confirmé que la balance bénéfice/risque dans l'indication "soulagement des symptômes de nausées et vomissements" demeurerait également positive chez l'enfant. Dans l'attente de la décision finale de la Commission Européenne, l'ANSM rappelle que le dompéridone est connu pour entraîner des effets indésirables cardiaques notamment en lien avec un allongement de l'intervalle QT. Il est important de l'utiliser avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque ou dans les situations à risque d'allongement de l'intervalle QT. De la même façon, il est conseillé d'utiliser le médicament à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible.
- **Médicaments contenant du zolpidem:** Le CMDh a également approuvé à la majorité la modification du RCP et la notice du zolpidem du fait d'effets indésirables rapportés tels que états de somnambulisme et accidents de la circulation. En France, les médicaments à base de

zolpidem (Stilnox® et génériques) sont indiqués dans le traitement de l'insomnie occasionnelle ou transitoire. L'ANSM rappelle que les hypnotiques dont le zolpidem doivent être utilisés pendant la durée la plus brève possible et à la plus faible dose efficace. Ils doivent par ailleurs être pris au moment du coucher. Une durée de 7 à 8 heures doit être respectée avant de reprendre une activité qui nécessite de la vigilance et ces médicaments ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils de milieu de nuit.

- **Dabigatran Pradaxa®** : La FDA a présenté les résultats d'une étude sur plus de 134 000 patients de 65 ans et plus comparant cet Anticoagulant Oral Direct (AOD) antithrombine à la warfarine. Selon ce travail, le dabigatran est associé à moins d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, moins d'hémorragies cérébrales et de décès mais plus de risque de saignements digestifs majeurs que la warfarine. Le risque d'infarctus du myocarde est identique. Cet excès de saignements gastro-intestinaux pourrait s'expliquer par l'effet ulcérogène du dabigatran.
- **Thiocolchicoside Coltramyl®** : Des études précliniques mettent en évidence les effets d'un métabolite du thiocolchicoside sur les chromosomes, à type d'aneuploïdie (nombre inégal de chromosomes après division cellulaire), un facteur de risque de tératogénicité, d'embryotoxicité, d'avortement spontané et d'altération de la fertilité masculine ainsi que de risque potentiel de cancer. Ce risque est plus important en cas d'exposition de longue durée. Les restrictions d'utilisation des médicaments à base de thiocolchicoside administrés par voie orale (PO) ou intramusculaire (IM) sont les suivantes :
 - Le thiocolchicoside doit uniquement être utilisé en appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologies rachidiennes aiguës chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans ;
 - Le thiocolchicoside ne doit plus être utilisé au long cours en cas de pathologies chroniques ;
 - La posologie et la durée du traitement sont désormais limitées et ne doivent pas être dépassées ;
 - La durée du traitement est limitée à 7 jours consécutifs pour la voie orale, avec une dose maximale recommandée de 8 mg toutes les 12 heures, soit 16 mg par jour. La durée du traitement est limitée à 5 jours consécutifs pour la voie injectable (IM), avec une dose maximale recommandée de 4 mg toutes les 12 heures, soit 8 mg au total par jour ;
 - Le thiocolchicoside est contre-indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement, ou chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

- **Nitrofurantoïne Furadantine®** : Utilisation persistante hors AMM et durées de prescription supérieures à celles autorisées. Selon l'AMM, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne est réservée aux filles à partir de 6 ans, aux adolescentes et aux femmes adultes en traitement curatif des cystites, d'une part, lorsque la cystite est documentée due à des germes sensibles et, d'autre part, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. La prescription de ces spécialités peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multi résistantes). La durée de traitement est de 5 à 7 jours. Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, les traitements répétés doivent être évités. De plus, les patientes doivent être informées du risque potentiel de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires (dont certains ont été identifiés comme d'origine immuno-allergique) et de la nécessité de contacter un médecin en cas d'apparition de symptômes évocateurs de troubles hépatiques ou pulmonaires.
 - Il est aussi rappelé que la nitrofurantoïne n'est pas indiquée chez l'homme, les traitements répétés doivent être évités, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, l'utilisation en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes n'est pas autorisée (traitements continus ou intermittents).

ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



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

ASMR II (Amélioration "importante") :

- **KADCYLA® (trastuzumab emtansine)** 100 mg et 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication :
 - « en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un

taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

- **SOVALDI® (sofosbuvir)** 400 mg, comprimés pelliculés dans l'indication :
 - « Sofosbuvir est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. »

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

- **ILARIS® (canakinumab)** 150 mg, poudre pour solution injectable, dans l'indication
 - « Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs). »



DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT : Nom (*3 premières lettres*)

Prénom (*première lettre*)

Département de
résidence

Date de Naissance:

Sexe

M

F

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Antécédents :

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable :

oui

non

MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution <i>(favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)</i>

Description du cas : *clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, Le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.*

PRATICIEN DECLARANT e-mail :

Téléphone :

Cachet

Fait à _____, le ____

Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?

LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (voir coordonnées ci-dessous)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...) pour tout sujet concernant le Médicament:

- ◆ Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité
- ◆ Réponse à vos questions sur le médicament :
 - Effets indésirables médicamenteux
 - Posologie, indications, contre-indications,...
 - Interactions médicamenteuses.
- ◆ Aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)
- ◆ Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant
- ◆ Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé*

QUE FAUT-IL DECLARER ? Tout effet indésirable susceptible d'être du à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration des effets indésirables "GRAVES¹" ou "INATTENDUS²" au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995):

- 1 **Effet indésirable "GRAVE"** est un effet :
 - entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
 - entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
 - déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
 - mettant en danger la vie du patient
 - entraînant la mort.
- 2 **Effet indésirable inattendu** : non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Dictionnaire Vidal®).

COMMENT DECLARER ?

Soit par **courrier** : par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

Soit par téléphone : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Soit par fax :

05 61 25 51 16

Soit par E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Soit en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE
Merci de nous signaler votre adresse courriel à jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr