



SERVICE DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE ET CLINIQUE  
FACULTÉ DE MÉDECINE, CHU DE TOULOUSE  
37, ALLÉES JULES-GUESDE  
31000 TOULOUSE  
FRANCE

- **Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Information sur le Médicament**  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) Déclarer sur votre iphone ou smartphone avec VigiBIP  
Fax : 05 61 25 51 16 Télécharger l'application VigiBIP sur l'Apple Store  
Email : [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr) <https://appsto.re/fr/N4ZF4.i> OU  
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php> sur votre smartphone Android via Google Play
- **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  
Email: [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)  
Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

## SOMMAIRE

Editorial	46
L'ordonnance de BIP31.fr	47
Pharmacologie Clinique	48
Pharmacologie Sociale	49
PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	50
Addictovigilance	54
Médicaments et Reproduction	55
Bon Usage du Médicament	56
Brève de l'ANSM, de la FDA et de l'EMA	57
ASMR des Nouveaux Médicaments	57
Consultation " Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance "	58
Page Facebook du service/Déclarez ou interrogez le CRPV	
Midi-Pyrénées avec votre smartphone ou tablette	58
Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	59



# EDITORIAL

## URGENCE DE SANTÉ PUBLIQUE ? GRANDE CAUSE NATIONALE ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

Nous connaissons tous les chiffres alarmants de la sécurité routière. Chaque année, environ 4 000 personnes meurent sur la route. Cette valeur énorme, inquiétante et finalement inacceptable a été considérablement réduite par rapport aux chiffres des années 1980 où on observait plus de 10 000 décès chaque année. Les gouvernements successifs ont vu cette « urgence de santé publique » et ont déclaré « grande cause nationale » la sécurité routière. Leurs campagnes ont abouti à une réduction significative du nombre de tués sur la route, même s'il reste à faire.

Face à ces chiffres, savez-vous combien de morts sont, chaque année, imputables aux médicaments ? Environ 20 000, soit 5 fois plus que les accidents de la circulation. Ces données ont été validées par de nombreuses études, dont plusieurs réalisées au fil des ans par les Centres de Pharmacovigilance (CRPV). Mais, à la différence

des chiffres de la sécurité routière, le nombre de victimes mortelles dues aux médicaments reste désespérément stable au fil des ans... Ne s'agit-il pas pourtant d'une « urgence de santé publique » ? Surtout, si on sait que 1 décès médicamenteux sur 2 peut être évité !

On pourrait aussi rappeler que les effets indésirables médicamenteux restent la première cause d'admission à l'hôpital avant les maladies cardiovasculaires, neurologiques, oncologiques ou autres...

BIP31.fr propose que ce sujet devienne dans les mois qui viennent une « grande cause nationale ». Une grande cause nationale pour les patients afin qu'ils retrouvent pleinement confiance envers les médicaments et l'évaluation raisonnée et raisonnable de leur balance bénéfices dommages.

## L'ORDONNANCE DE BIP31.FR

### LES ORDONNANCES DE BIP31.FR...EN DCI COMME IL SE DOIT !

Professeur Jean-Louis Montastruc

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

Vous vous occupez de Madame R. 88 ans en train d'installer des troubles de la mémoire et finalement une démence. Elle est restée chez elle car sa fille vit avec elle. Elle est traitée par *amlodipine*, *lorazépam*, *amiodarone*, *oxazépam*, *l'association fluticasone + salmétérol*, *enalapril*. Comme ses nuits sont de plus en plus agitées, sa fille vous demande de lui prescrire un « tranquillisant qui la fasse dormir ». Vous lui prescrivez donc de l'*hydroxyzine*. Huit jours plus tard, sa fille vous appelle affolée en vous indiquant que sa mère est de plus en plus « impossible » la nuit, alors qu'elle lui donne régulièrement tous les médicaments. Que faites-vous ? Quel est votre diagnostic ? Quelle est votre conduite pratique ?

**1. Que faites-vous ? Comme toujours devant chaque patient et chaque ordonnance, nous appliquons les 3 réflexes pharmacologiques:**

a. *Réflexe Pharmacodynamique (ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)*

- i. L'*amlodipine* Amlor® est un anticalcique vasodilatateur de la famille des dihydropyridines
- ii. Le *lorazépam* Temesta® et l'*oxazépam* Seresta® sont 2 benzodiazépines de demi-vies de 10 à 20 h et 5 à 15h respectivement
- iii. L'*amiodarone* Cordarone® est un inhibiteur des courants potassiques cardiaques indiqué comme antiarythmique
- iv. L'association *fluticasone + salmétérol*/Seretide® correspond à un corticoïde et à un agoniste beta 2 adrénergique
- v. L'*enalapril* Renitec® est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

vi. L'*hydroxyzine* Atarax® est un antihistaminique H1 atropinique.

b. *Réflexe latrogène*, ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

i. Vous suspectez un effet indésirable médicamenteux (EIM). A priori, le dernier médicament introduit est le plus suspect. Effectivement, chez cette patiente, en train d'installer des troubles de la mémoire et finalement une démence, l'adjonction d'un atropinique, l'*hydroxyzine*, loin de la « calmer » va exacerber ses troubles de la mémoire et déterminer une agitation.

c. *Réflexe de Pharmacovigilance* avec l'obligation légale de déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme) les EIM. En Midi-Pyrénées, j'utilise soit la déclaration en ligne sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) ou l'application smartphone VigiBip. Cette nécessité de déclaration existe même si cet EIM est « attendu », c'est-à-dire déjà indiqué dans le RCP.

#### 2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Madame M. 53 ans vient vous consulter. Vous la suivez pour une HTA traitée par *hydrochlorothiazide* et *vérapamil*, une arthrose très douloureuse qu'elle traite par *indométacine* et *tramadol*. Elle prend depuis longtemps une faible dose d'*amitryptiline* le soir au coucher pour « bien dormir ». Elle vous indique qu'elle est très gênée par une constipation opiniâtre, rebelle et invalidante. Elle a essayé toute sorte de moyens y compris, signale t'elle des laxatifs, mais « rien n'y fait » ! Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques devant toute ordonnance. Que concluez-vous ? Justifiez.

**Réponse dans le prochain Bip31.fr**

# PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## EFFETS INDÉSIRABLES OU EFFETS SECONDAIRES ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

Le numéro précédent de BIP31.fr a rappelé les différences entre les notions de « sévérité », terme peu ou pas utilisé et finalement à éviter et la « gravité ». Dans le même sens, il convient de différencier selon les définitions internationales « effets secondaires » et « effets indésirables », deux termes qui ne sont pas synonymes.

Un *effet secondaire d'un médicament* est un effet en rapport avec une de ses propriétés pharmacologiques annexes: par exemple, l'effet antinaupathique des antihistaminiques H1 lié à leur propriété atropinique, l'hypotension orthostatique des neuroleptiques ou des antidépresseurs imipraminiques en relation avec leur propriété antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques. Un effet secondaire peut avoir des conséquences nocives ou non : dans ce dernier cas, cet effet peut être utilisé comme base pour une nouvelle indication.

Un *effet indésirable médicamenteux* est une réaction nocive et non voulue à un médicament ou produit se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme. La définition d'un effet indésirable s'est élargie en 2012 puisqu'elle comprend désormais aussi « les réactions nocives résultant des erreurs médicamenteuses ainsi que les utilisations non conformes aux termes de l'AMM y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle ». Un effet indésirable peut survenir pendant l'utilisation du médicament (ulcère sous aspirine) ou à l'arrêt du médicament (thrombose à l'arrêt d'un antiagrégant plaquettaire).

Parlons plus simplement d'effets indésirables au pluriel en général!

## ANDEXANET ALPHA : UNE PERSPECTIVE D'ANTIDOTE CONTRE LES ANTI-XA ?

Joris Guyon (interne du service), Docteur Florence Moulis

Compte tenu de l'augmentation d'utilisation des anticoagulants oraux directs ([Rapport NACOs, 2014, 16](#)), l'instauration de tels antidotes présente un réel intérêt clinique. L'andexanet alpha est une protéine recombinante du facteur Xa jouant le rôle de leurre vis-à-vis des inhibiteurs oraux directs (*apixaban, rivaroxaban*) et injectables indirects (*enoxaparine, fondaparinux*) du facteur Xa. Les résultats de l'étude préliminaire de réversion de l'effet anticoagulant des anti-Xa ont été récemment publiés ([NEJM, 2016, 1131](#)).

Il s'agit d'une étude prospective, ouverte multicentrique, ayant évalué les 67 premiers patients traités par des anti-Xa (*rivaroxaban* et *apixaban*) et ayant présenté une hémorragie sévère mettant en jeu le pronostic vital. L'andexanet a été administré sous forme

de bolus puis d'une perfusion continue pendant 2 heures. Il a entraîné la réduction de l'activité anti-Xa après le bolus de 89% (IC 95% [58-94]) parmi les patients traités par *rivaroxaban* et 93% (IC 95% [87-94]) chez les patients traités par *apixaban*. Douze heures après la perfusion, une hémostase a été jugée efficace (sur des critères cliniques et/ou d'imagerie par un comité d'experts) chez 79% des patients (IC 95% [64-89]). Cependant, 18% ont présenté un événement thromboembolique dans les 30 jours (durée maximale de suivi) suivant l'administration et 10 patients sont décédés (15% dont 6 d'une cause cardio-vasculaire).

Si les résultats biologiques se revendiquent satisfaisants, les données cliniques ne sont pas assez suffisantes et nécessitent un effectif plus conséquent. Affaire à suivre...

## LES ACTUALITÉS 2016: LES MÉDICAMENTS NOUVEAUX ET ANCIENS

Docteur Geneviève Durrieu, Professeur Jean-Louis Montastruc

### 1- Actualités sur les nouveaux médicaments

• **Sacubitril + valsartan Entresto®**: association d'un sartan à un inhibiteur de la néprisyline dont l'action permet d'augmenter la concentration des peptides natriurétiques. Les premiers résultats sont favorables dans l'insuffisance cardiaque chronique: baisse significative de la mortalité avec l'association versus l'énalapril (17% versus 20%) après un suivi médian de 27 mois. Attention aux interactions médicamenteuses (inhibition de protéines de transport de cations et d'anions et élimination rénale) et effets

indésirables à surveiller (hypotension artérielle, angioedèmes et insuffisance rénale).

• **Idacucimab Praxbind®**: anticorps monoclonal dirigé contre le *dabigatran*. A ce jour, son AMM repose uniquement sur des critères intermédiaires (temps de thrombine diluée et temps d'écarine) d'un seul essai non comparatif de 123 patients avec normalisation des marqueurs biologiques chez 90% des patients. Cependant, le *dabigatran* n'est plus l'anticoagulant oral direct (AOD) de référence. Trop tard !

- **Empaglifozine Jardiance®**: hypoglycémiant inhibiteur du transporteur rénal du glucose SGLT2 à action glucosurique, non encore commercialisé en France. Malgré une diminution de la mortalité cardiovasculaire dans les essais cliniques, plutôt liée à son effet diurétique qu'hypoglycémiant, ce médicament expose à de *nombreux effets indésirables* (dont hypotension, infections urogénitales, insuffisance rénale, effets indésirables hépatiques) ainsi qu'à des *interactions médicamenteuses* pharmacocinétiques (substrat des protéines de transport de cations et d'anions et élimination rénale) et pharmacodynamiques avec les diurétiques, les antihypertenseurs ou les sulfamides hypoglycémiants. Balance bénéfices dommages peu favorable à ce jour...

## 2- Actualités en Pharmacovigilance

- **Aripiprazole et risque de comportements suicidaires**: plusieurs cas de comportements suicidaires ont été rapportés chez des enfants âgés de 3 à 17 ans traités par *aripiprazole*, agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques. Respect des indications (schizophrénie et troubles bipolaires) et prudence, notamment chez l'adolescent, sont de mise.

- **Neuropathies optiques sous anti-TNF alpha**: effet indésirable rapporté sous *infliximab* Remicade®, *étanercept* Enbrel® et *adalimumab* Humira®. Les anti-TNF sont suspectés dans la survenue d'atteintes démyélinisantes. Ne pas négliger les troubles visuels chez un patient sous anti-TNF.

- **Hémorragies digestives sous AINS, aussi en pédiatrie**: les hémorragies digestives constituent avec les insuffisances rénales aiguës immunoallergiques et l'aggravation des infections bactériennes les effets indésirables "graves" les plus fréquemment rapportés chez l'enfant. La prescription des AINS doit être raisonnée et les familles informées sur les risques d'une automédication.

- **Tramadol et erreur médicamenteuse chez l'enfant**: risque d'effets indésirables graves pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, collapsus cardio-vasculaire, troubles de conscience et coma. Attention lors de la prescription à bien expliquer la posologie à administrer et à informer les parents des risques liés à une erreur d'administration.

- **Hémorragies sous anticoagulants oraux directs (AOD) versus antivitamines K (AVK)**: comparé aux AVK, les AOD sont associés certes à moins d'hémorragies cérébrales mais aussi à plus d'hémorragies des systèmes digestifs, ORL, urogénital, broncho-pulmonaires, intra-auriculaires, cardiaques et ophtalmologiques (*Pharmacol Res. 2016*). Les différences entre les AOD et AVK ne s'arrêtent pas qu'aux hémorragies digestives et cérébrales !

- **Fluoroquinolones**: persistance de signalements d'effets indésirables à type de tendinopathies, allongement, intervalle QT, neuropathies périphériques, réactions de photosensibilisation ou troubles de la vision, quelle que soit la voie d'administration. La prescription des fluoroquinolones doit être justifiée et le patient surveillé.

- **Encore et toujours rapportés**: ulcérations sous *nicorandil* Ikkorel®, *Adancor*®, entéropathies graves sous *olmesartan* Olmetec®, réaction de photosensibilité sous *kétoprofène* gel, surdosage sous colchicine et non-respect des indications de la *nitrofurantoïne* Furadantine®.

# PHARMACOLOGIE SOCIALE

## LA BATAILLE DU PSORIASIS BAT SON PLEIN

Professeur Jean-Michel Senard

Le psoriasis est une maladie fréquente dont certaines formes sévères relèvent de traitements parfois agressifs du domaine des « biothérapies ». Les hostilités ont débuté avec l'homologation de certains anti-TNF dans cette indication (*infliximab*, *étanercept*, *adalimumab*) rejoints, il y a peu, par de nouveaux belligérants dirigés contre l'interleukine 17 : l'*ixekizumab* (Taltz®), l'*ustekinumab* (Stelara®) et le *secukinumab* (Cosentyx®).

Les échauffourées prennent maintenant de l'ampleur avec l'annonce de résultats, bien sûr positifs, de plusieurs essais de phase II ou III évaluant des molécules qui toutes visent les interleukines IL17 ou IL23p19 comme le *tidrakizumab*, le *guselkumab*, le *brodalumab* ou encore le *bimekizumab*. Pour faire bonne mesure, évoquons deux autres médicaments ayant des cibles différentes des interleukines : l'*apremilast* (Otelza®) qui inhibe la PDE4 et le *tofacitinib* qui inhibe les kinases Jak.

Cette abondance de médicaments et de candidats médicaments n'est pas sans rappeler la précampagne pour l'élection présidentielle française ! La différence c'est pour les biothérapies du psoriasis il n'y aura pas un seul gagnant mais à terme foison de molécules se partageant un marché de taille pourtant limité (entre 10000 et 12000 patients), chacune vantant ses avantages produit sans doute sans insister sur les effets indésirables remisés au statut de dégâts collatéraux. Il sera donc bien difficile de déterminer quel est le bon produit pour un patient donné, si tant est qu'un tel produit existe. En attendant, la stratégie « rotationnelle » de prise en charge du psoriasis chronique sévère permettra sans doute à chacun de grignoter une part du gâteau.

## POUR LES PATIENTS, LES RÈGLES D'OR DE LA PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE

### D'APRÈS ANDREW HERXHEIMER

Docteur François Montastruc

BIP31.fr a évoqué le décès en février dernier d'Andrew Herxheimer, pharmacologue clinique, dont le souci premier était d'améliorer les soins pour les patients. Nous reprenons ici ses 9 conseils à l'attention des patients, lorsqu'on leur prescrit un médicament :

1. Pensez à ce que vous pourriez faire au lieu d'utiliser ce médicament. Le médicament est-il vraiment nécessaire ?

2. Sauf si vous avez une raison particulière, éviter les nouveaux médicaments. S'en tenir à ceux qui ont été utilisés depuis plus de 10 ans et dont les données sont nombreuses. Les mauvaises nouvelles sur un médicament prennent souvent des années à émerger.

3. Avant de décider d'utiliser un médicament, il faut être au clair sur l'objectif visé avec le médicament ? Soulager un symptôme ? Guérir une maladie ? Remédier à une déficience ou de prévenir quelque chose ?

4. Demandez à un médecin ou à un pharmacien en qui vous avez confiance (au Centre Régional d'Informations sur le Médicament CRPV, par exemple !), à quelqu'un qui connaît mieux le médicament, quels sont les problèmes que les gens ont avec ce médicament. Quels sont les effets indésirables du médicament ?

5. Si vous devez prendre des médicaments, essayez de savoir autant que possible ceux qui vous aident le plus.

6. Tout le monde est différent et vous devez apprendre à savoir comment votre propre corps réagit aux médicaments.

7. Gardez un journal de vos expériences avec un médicament: pourquoi vous l'avez pris, combien pour combien de temps, ce qui s'est passé et quand, comment il a fonctionné, et tout ce que vous n'avez pas aimé.

8. Si quelque chose de mal arrive et que cela a été causé par un médicament, signalez-le au CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr), [application smartphone VigiBIP®](#) pour la région Midi-Pyrénées) ou demandez à un médecin, un pharmacien ou une infirmière (ou un autres professionnels de santé) de vous aider à le faire ou à le faire pour vous.

9. Lorsque vous avez un problème concernant un effet indésirable ou quelque chose de difficile à discuter avec votre médecin, emmenez quelqu'un avec vous à la consultation, car 4 oreilles sont meilleures que 2. Il y a souvent trop de choses à penser et une opinion indépendante est parfois nécessaire.

## PHARMACOVIGILANCE & PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### HTAP ET ANTIVIRAUX DIRECTS DANS L'HÉPATITE C CHRONIQUE

Docteur Emmanuelle Bondon-Guitton

Le *sofosbuvir* est un inhibiteur nucléotidique de l'ARN polymérase NS5B du virus de l'hépatite C (VHC), essentielle pour la réplication du virus. Il est disponible depuis 2014 en France et est indiqué dans l'hépatite C chronique en association avec d'autres médicaments (*daclatasvir*, *lédipasvir*, *siméprévir*, *ribavirine*...).

La notification en France de cas d'arythmies cardiaques et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients traités par *sofosbuvir* ou *daclatasvir* a conduit le Comité Technique de Pharmacovigilance de février 2015 à demander l'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance. Entre 2014 et décembre 2015, 7 cas « graves » d'HTAP ont été rapportés avec *sofosbuvir* en association à d'autres médicaments (*daclatasvir* : 3 cas, *siméprévir* : 1 cas, *ribavirine* : 1 cas *lédipasvir* : 1 cas, plusieurs antiviraux : 1 cas). Trois de ces cas ont été publiés ([Chest 2016;149:e69](#)). Il s'agissait d'HTAP nouvellement diagnostiquée pour 2 cas, et aggravée dans 1 cas. Les premiers symptômes sont survenus rapidement après l'introduction du *sofosbuvir*. Cependant, ces cas présentaient des facteurs de risque d'HTAP : infection VIH, hypertension portale.

Une publication récente fait état de 3 cas supplémentaires d'HTAP nouvellement diagnostiquée chez des patients traités par antiviraux directs dont le *sofosbuvir* ([Chest 2016;150:256](#)). Deux cas

avaient une cirrhose et une hypertension portale. Pour le 3ème cas sans hypertension portale, l'HTAP a été réversible sans traitement spécifique.

Un autre cas d'aggravation d'HTAP a également été décrit 16 semaines après initiation de *sofosbuvir* plus *lédipasvir* ([Chest 2016;150:258](#)). Les antiviraux directs et le traitement de l'HTAP n'ont pas été modifiés et l'HTAP s'est améliorée.

Il n'y a pas à ce jour d'hypothèse physiopathologique avancée expliquant la survenue de l'HTAP chez ces patients. Deux mécanismes pourraient cependant être suggérés à partir de données expérimentales : l'activation de la voie de signalisation STAT-3 par le VHC et l'inhibition de la synthèse des médiateurs impliqués dans la vasodilatation par les antiviraux directs du VHC.

En conclusion, chez les patients atteints d'hépatite C chronique, le traitement par antiviraux directs, en particulier le *sofosbuvir*, semble être un facteur de risque supplémentaire de survenue ou d'aggravation d'HTAP à ceux déjà connus (hypertension portale, infection VIH, exposition à l'interféron alpha).

## TRAMADOL ET SPASME DU SPHINCTER D'ODDI : MYTHE OU RÉALITÉ ?

Docteur Florence Moulis

L'action de la *morphine* sur les voies biliaires est connue depuis 1936 ([JAMA, 1936, 106, 2227](#)). Elle provoque une contraction du sphincter d'Oddi et une inhibition de la contraction vésiculaire. Ceci se traduit cliniquement par des signes de cholécystite ou pancréatite spontanément régressifs (douleur biliaire, élévation transitoire des enzymes hépatiques ou de la lipase). Les médicaments morphiniques (*morphine, codéine*) sont donc bien connus pour entraîner ce type de tableau clinique, en particulier chez les patients cholécystectomisés.

Du fait des propriétés morphiniques du *tramadol*, on pourrait s'attendre à ces mêmes effets avec ce médicament. Cependant, il n'y a aucun cas décrit dans la littérature. Pourtant, un cas de vraisemblable spasme du sphincter d'Oddi sous *tramadol* nous a été déclaré récemment. Il s'agit d'une patiente connue pour

présenter des spasmes du sphincter d'Oddi sous *codéine* depuis sa cholécystectomie (objectivés biologiquement). Après une prise de *tramadol* LP100 à 19h30, la patiente est réveillée dans la nuit par une douleur transfixiante partant du sternum et irradiant dans le dos, associé à des sueurs froides, durant une quinzaine de minutes puis cédant spontanément. Cette douleur a été reconnue par la patiente comme tout à fait similaire à celle présentée lors des précédents épisodes de spasmes du sphincter d'Oddi. Dans la banque nationale de pharmacovigilance, on retrouve 4 autres cas de probables spasmes du sphincter d'Oddi avec le *tramadol*.

Cette observation nous indique de rester vigilants dans la prescription de morphiniques y compris le *tramadol* chez les patients splénectomisés ou aux antécédents de spasme du sphincter d'Oddi.

---

## UNE MÉTA-ANALYSE MET EN ÉVIDENCE DES BIAIS IMPORTANTS DANS LA DÉCLARATION DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES DES ANTIDÉPRESSEURS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Alexis Revet (interne), Docteur François Montastruc, Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Dans de précédents numéros de BIP31.fr ([2015, 3, 36](#), [2016, 3, 34](#)), nous avons évoqué les biais existants dans l'interprétation et la présentation des résultats des essais cliniques évaluant les antidépresseurs au plan de leur efficacité.

Une méta-analyse récente de de Vries ([Eur Neuropsychopharmacol 2016, 26, 1752](#)) se centre cette fois sur la question de l'évaluation des biais possibles dans la déclaration des événements indésirables médicamenteux (EIM) dans les essais cliniques d'antidépresseurs de seconde génération prescrits dans la dépression ou les troubles anxieux. Usant d'une méthodologie originale, les auteurs ont comparé 133 rapports d'évaluation d'essais cliniques en vue de l'obtention d'une autorisation de commercialisation par la Food and Drug Administration (FDA), au plus grand nombre possible d'articles publiés par la suite dans la littérature et correspondants à ces rapports d'évaluation de la FDA (97 articles publiés et appariés aux 133 rapports). Ces données correspondaient à 31 296 patients traités par des antidépresseurs de seconde génération pour un épisode dépressif caractérisé ou un trouble anxieux.

S'ils n'ont pas retrouvé de biais dans le taux de déclaration des arrêts de traitement (arrêt de traitement global et arrêt de traitement lié à un effet indésirable), les auteurs ont en revanche

mis en évidence un taux de déclaration des EIM graves très faible dans les articles de journaux (données incomplètes ou manquantes pour 79% des articles publiés). De plus, ils ont relevé des différences importantes – lorsque la comparaison était possible – dans les déclarations d'EIM graves entre les rapports d'évaluation de la FDA et les articles de journaux correspondants. Ces différences (EIM non déclarés ou déclarés de manière incomplète ou imprécise - et donc inutilisables) conduisaient le plus souvent à une évaluation plus favorable du médicament par rapport au placebo.

Ces biais dans la déclaration des EIM graves sont d'autant plus inquiétants que les auteurs de l'article ont retrouvé un taux d'arrêt de traitement lié à un effet indésirable 2,4 fois supérieur chez les patients traités par antidépresseurs par rapport au groupe placebo.

La conclusion de l'article est éloquente : « These findings suggest that journal articles are an unreliable source of data on serious adverse events in antidepressant trials. »

---

## LES BIPHOSPHONATES RALENTISSENT LA CONSOLIDATION DES FRACTURES

Professeur Jean-Louis Montastruc

En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques antiostéoclastiques, les biphosphonates sont largement utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose. Un travail a envisagé la possibilité d'un ralentissement de la consolidation des fractures osseuses.

À partir d'une recherche dans la littérature, les auteurs ont retenu 14 articles et ont pu montrer que les patients sous biphosphonates cicatrisaient plus lentement les fractures des membres inférieurs que les témoins avec un délai de près de 2 mois : 6.5 versus 4.8 mois.

Le taux de fractures atypiques retardées ou non unies a été de 20 % ([Ann R Coll Surg Engl 2015, 97, 333](#)).

Voici un nouvel effet indésirable découvert lors de la phase IV post AMM de cette classe pharmacologique, en plus des fractures atypiques ou des ostéonécroses de la mâchoire qui restent heureusement rares.

## QUEL(S) CURARE(S) PEUT-ON UTILISER EN CAS DE MYASTHÉNIE ?

Marion Vancassel (interne)

Les curares, largement utilisés en anesthésie, exercent une action d'antagonisme des récepteurs nicotiniques.

Chez un patient myasthénique, on retrouve une diminution du nombre des récepteurs cholinergiques de type nicotiniques, ce qui explique la réduction de la transmission neuromusculaire.

Sur le plan pharmacodynamique, les curares appartiennent à deux familles distinctes. Les curares dépolarisants, comme le *suxaméthonium* Celocurine® ont une structure chimique semblable à celle de l'acétylcholine. Ils agissent en se liant à chacune des unités du récepteur cholinergique et produisent une dépolarisation sans être détruits au niveau de la plaque motrice et ainsi leur présence prolongée fait que les récepteurs ne répondent plus à la présence des agonistes. Il apparaît une désensibilisation des récepteurs ce qui produit le relâchement musculaire. Ainsi, on comprend que l'utilisation des curares dépolarisants n'est pas recommandée chez le sujet myasthénique.

Les curares non dépolarisants *atracurium* Tracrium®, *mivacurium* Mivacron®, *rocuronium* Esmeron®, *vécuronium* Norcuron®, *cisatracurium* Nimbex® se lient au même site que l'acétylcholine mais ne provoquent pas d'ouverture du récepteur. Ils agissent de façon compétitive et leur effet est réversible. Chez le sujet myasthénique, la diminution qualitative et quantitative du nombre de récepteurs à l'acétylcholine explique qu'une faible dose suffit pour obtenir une curarisation complète.

En définitive, chez le sujet myasthénique, on conseille l'usage de curarisants non dépolarisants de dégradation rapide. L'utilisation de curares en association ne semble pas appropriée. Le *vécuronium* et l'*atracurium* sont les curares les mieux étudiés ([Can J Anaesth. 1992; 39: 5, 476](#)). Il existe toutefois une variabilité individuelle telle qu'il est toujours difficile de prédire la dose de curare, un monitoring clinique étant bien sûr indispensable pour éviter tout surdosage.

## BISPHOSPHONATES ET OSTÉONÉCROSES DE LA MÂCHOIRE

Professeur Jean-Louis Montastruc

La survenue d'ostéonécrose de la mâchoire sous médicaments bisphosphonates est bien connue. En utilisant la base nationale française de pharmacovigilance entre 1985 et 2014, les pharmaciens du Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims ont cherché à préciser les caractéristiques cliniques des notifications de ce type d'effet indésirable.

Parmi plus de 600 déclarations d'effets indésirables médicamenteux avec ces médicaments reconnaissables par leur

suffixe « dronate », les auteurs ont pu noter une prédominance féminine (71 %) une prescription essentiellement (mais pas toujours) dans des indications oncologiques (70 %). L'effet indésirable a été considéré comme grave dans 91 % des cas avec une évolution défavorable dans plus de 9 cas sur 10. Des facteurs associés ont été retrouvés pour 70 % des patients: chirurgie dentaire dans 42 % des cas, association à un cytotoxique dans 31 % des cas ou encore à un corticoïde dans 20 % des cas ([Fundam Clin Pharmacol 2016; 30, 450](#)).

## QUELS SONT LES MÉDICAMENTS LES PLUS À RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES EN PÉDIATRIE ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

Les enfants représentent environ 22 % de la population générale selon l'INSEE. Les données sur la sécurité des médicaments utilisés en pédiatrie restent peu nombreuses. Une étude réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS a montré que les notifications d'effets indésirables médicamenteux ne représentaient que 7,7 % de l'ensemble des notifications. Pour évaluer les caractéristiques des effets indésirables médicamenteux en pédiatrie, l'équipe du CRPV de Reims Champagne-Ardenne a étudié toutes les déclarations qui leur ont été notifiées entre 1985 et 2014 concernant des sujets de 0 à 17 ans.

Durant cette période de 30 ans, 632 notifications ont été recueillies. Les médicaments les plus fréquemment imputés étaient les vaccins (16 %), les antinéoplasiques (12 %), et les antibiotiques (11 %). Quarante-six pour cent des notifications étaient « graves ». Dans les effets indésirables médicamenteux « graves », les médicaments

principalement imputés étaient le paracétamol, l'asparaginase puis l'ibuprofène. Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient cutanés, avec notamment des urticaires ([Thérapie 2016; 71, 467](#)).

Il faut, en pédiatrie comme en médecine en général, développer la notification aux CRPV des effets indésirables médicamenteux afin de toujours mieux prescrire.

## DOXYLAMINE DONORMYL® : ATTENTION AU MÉSUSAGE CHEZ L'ENFANT !

Justine Bouton (interne), Docteur Florence Moulis

Nous avons reçu récemment au CRPV de Toulouse une déclaration d'effets indésirables suite à la prise de *doxylamine* Donormyl® chez un enfant de 8 ans.

La doxylamine est un antihistaminique H1 indiqué dans l'insomnie occasionnelle de l'adulte et disponible en automédication. Comme tous les antihistaminiques H1, elle possède un effet sédatif et un effet atropinique avec les effets indésirables que cela engendre : constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles visuels, troubles du rythme cardiaque, confusion, désorientations, agitations... (*Revue Prescrire, Guide interactions médicamenteuses 2016, 647*).

Les troubles du sommeil peuvent conduire à une exposition précoce et excessive aux sédatifs chez l'enfant. Pour rappel, leur prise en

charge est tout d'abord étiologique, avec l'élimination d'une cause organique (asthme, épilepsie...), l'amélioration de l'hygiène de sommeil (heure de coucher, télévision, caféine...) et une thérapie comportementale adaptée à l'enfant et son contexte familial. (*Pediatrics, 2006, 117, 1223*). Seulement en deuxième intention et sur prescription médicale chez l'enfant de plus de 3 ans, certains médicaments ont une AMM dans des indications précises de troubles du sommeil (*alimémazine* Théralène®, *hydroxyxine* Atarax®).

La *doxylamine* Donormyl® est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, et ne doit donc pas être utilisée dans cette classe d'âge, son accès en "libre-service" pouvant faussement induire l'idée aux patients d'une innocuité de son utilisation.

## AGONISTES DOPAMINERGIQUES ET INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE PARKINSONNIEN

Professeur Jean-Louis Montastruc

Un certain nombre d'études ont suggéré un lien potentiel entre la survenue d'insuffisance cardiaque et la prise de médicaments agonistes dopaminergiques D2 (chef de file *ropinirole* Requip®) chez le patient parkinsonien. Néanmoins, la réalité de cette association ainsi que le mécanisme reste discutés.

L'équipe de Pharmacologie Médicale de Toulouse a réalisé une étude cas non-cas (c'est-à-dire une étude de disproportionnalité) sur l'ensemble des cas enregistrés entre 1978 et 2016 dans Vigibase®, la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS pour étudier ce risque.

Dans Vigibase®, 154 observations d'insuffisance cardiaque sont décrites chez des patients parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques. Il existe une association significative entre la survenue de la pathologie cardiaque et l'exposition au *pergolide* (Celance®, retiré du marché) ou de la *cabergoline* (agoniste dopaminergique non commercialisé comme anti parkinsonien dans notre pays). En revanche aucun signal a été mis en évidence

pour la *rotigotine* Neupro®, le *pramipexole* Sifrol®, l'*apomorphine* Apokinin® ou le *ropinirole* Requip®. En fonction de la structure chimique (dérivés de l'ergot de seigle ou non), nous avons aussi mis en évidence une relation entre la survenue d'insuffisance cardiaque et la prise de dérivés ergotés. Cette association n'a pas été trouvée pour les dérivés non ergotés (*Eur J Clin Pharmacol, 2016 Oct 27*).

Cette étude est la première à mettre clairement en évidence une relation entre la survenue d'insuffisance cardiaque et l'exposition aux agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens ergotés. Même si le mécanisme de cet effet indésirable n'a pas été étudié dans ce travail, il est tentant de le rapprocher du risque bien établi de valvulopathie sous ergotés par activation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2B.

En pratique, il s'agit d'une raison de plus pour prescrire désormais les agonistes dopaminergiques non ergotés chez le patient parkinsonien.

## STATINES ET RISQUE DE DIABÈTE

Professeur Jean-Louis Montastruc

*BIP31.fr* a déjà évoqué le risque de diabète sous statine. Il reste à en préciser la fréquence et s'interroger sur les statines les plus à risque.

Une méta-analyse de 2010 des essais cliniques randomisés réalisé à partir de 13 études incluant 91 000 patients non diabétiques suivis au moins 1 an a trouvé que 4 278 étaient devenus diabétiques soit 2 226 sous statine et 2 052 témoins (RC = 1.09 (1.02-1.17)). Ceci correspond à 1 cas supplémentaires pour environ 255 patients prenant une statine pendant 4 ans. Le risque de diabète sous statine a été plus important chez les personnes âgées (*Lancet 2010, 375, 735*).

Une autre méta-analyse récemment publiée a inclus 29 essais avec plus de 160 000 participants. Globalement, les statines, en tant que classe pharmacologique, augmentent significativement le risque de développer un diabète (OR = 1.12 (1.05-1.21)). Parmi les

statines, c'est l'*atorvastatine* 80 mg qui est associée au risque le plus élevé (OR = 1.34 (1.14-1.57)) suivie de la *rosuvastatine* (OR = 1.17 (1.02-1.35)). Viennent ensuite la simvastatine 80 mg, la *simvastatine* aux autres doses, l'*atorvastatine* aux autres doses et la *pravastatine* pour lesquelles le risque n'est pas statistiquement significatif (*Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016, 25, 1131*).

En définitive, le risque de diabète apparaît relativement faible avec les statines. Il ne remet pas en cause leur balance bénéfices risques favorable en prévention secondaire cardio-vasculaire. Rappelons que cette réduction significative de la mortalité totale a été démontrée avec la pravastatine et la simvastatine, mais pas avec les autres statines ce qui conduit à les privilégier comme hypocholestérolémiant de première intention.

## LE SAVIEZ-VOUS ? TICAGRELOR BRILIQUE® ET PATIENTS SOUS STATINES

Céline Gicquel (interne du service), Docteur Florence Moulis

Un cas d'hépatite cytolitique sous *ticagrelor*, *atorvastatine* et *amlodipine* nous a récemment été déclaré au CRPV. Certaines statines sont substrats du CYP3A4: c'est le cas de l'*atorvastatine* qui est également substrat et inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). La *simvastatine* est également substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Le *ticagrelor*, Brilique® est à la fois substrat et inhibiteur faible du CYP3A4 ainsi que substrat et inhibiteur faible de la P-gp peut augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp (dont l'*atorvastatine*). En effet, l'administration concomitante de *simvastatine* et de *ticagrelor* augmente de 81% la concentration maximale (Cmax) de la *simvastatine* et de 56% son Aire Sous la Courbe (ASC). Cette interaction aurait des répercussions cliniques (augmentation des effets indésirables de la *simvastatine*). L'administration concomitante d'*atorvastatine* et de *ticagrelor*

augmente de 23% la Cmax de l'*atorvastatine* et de 36% son ASC. Ces augmentations ne sont pour l'instant pas considérées comme cliniquement significatives ([Eur J Clin Pharmacol 2013, 69, 477](#)).

D'après les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), on compte 8 cas d'hépatites où *atorvastatine* et *ticagrelor* sont associés et plus de 344 cas d'hépatites où l'*atorvastatine* est suspectée. Il est également important de prendre en compte que les patients sous statines et *ticagrelor* sont généralement exposés à d'autres médicaments pouvant majorer ce risque d'interactions médicamenteuses (l'*amlodipine* est par exemple également substrat du CYP3A4 et responsable d'une élévation de 18% de l'ASC de l'*atorvastatine*).

## QU'EN EST-IL DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS CHEZ LES ADOLESCENTS ?

Ghyslaine Portolan, Mélanie Araujo, Docteur Isabelle Lacroix

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments diffèrent souvent entre adultes et adolescents. Nous nous sommes donc interrogés sur les différences en termes d'Effets Indésirables (EIs) des médicaments entre ces deux populations.

Nous avons recueilli toutes les notifications d'EIs chez les adolescents (12 à 18 ans) enregistrées dans la Base française de Pharmacovigilance entre janvier et juin 2011 et les avons comparées aux EIs survenant chez des adultes appariés sur le sexe, la région de résidence et la date d'apparition de l'EI.

Un total de 468 notifications d'EIs chez les adolescents a été identifié (moyenne d'âge : 15,4 ± 1,7 ans, 61,5% de filles). Dans les deux groupes, près de deux tiers des notifications étaient des cas « graves » avec 7 décès chez les adolescents et 6 chez les adultes. Les cas

de surdosage volontaire (5,3% vs 1,3%) et d'erreur médicamenteuse (6% vs 4,1%) ressortaient plus nombreux chez les adolescents. Les EIs rapportés chez les adolescents étaient significativement plus souvent de type neurologique (sommolences, céphalées, convulsions,...) (14,2% vs 7,4%, p<10<sup>-6</sup>) ou psychiatrique (idées suicidaires, dépression,...) (8,6% vs 5,3%, p<10<sup>-2</sup>). Les médicaments plus souvent impliqués dans les EIs chez les adolescents par rapport aux adultes étaient les « analgésiques » (*paracétamol*, *ibuprofène*, *tramadol*,...) (8,6% vs 5,8%, p=0,02), les vaccins (10,4% vs 1,9%, p<10<sup>-5</sup>) et les rétinoïdes (*isotrétinoïne*) (5,7% vs 0,6%, p<10<sup>-8</sup>).

Certains EIs surviennent plus fréquemment chez les adolescents peut être en raison d'un passage plus important de la barrière hémato encéphalique (neurologique) ou d'une sensibilité accrue de cette population (dépression).

# ADDICTOVIGILANCE

## 'FLAKKA' : NI ATTAQUE ZOMBIE, NI ATTAQUE CANNIBALE MAIS UNE CATHINONE SUBSTITUÉE TOXIQUE !

Docteur Camille Ponté, Professeur Anne Roussin

En 2016 les titres de la presse autour de la 'Flakka' étaient provocateurs. Nous proposons ici une mise au point des connaissances actuelles sur cette cathinone de synthèse. 'Flakka', 'Vanilla sky' ou 'Crystal love' sont quelques-uns des noms de rue donnés à l' -pyrrolidinovalerophenone ( -PVP), dérivé synthétique de la cathinone naturelle présente dans les feuilles du khat (*Catha edulis*). Les cathinones de synthèse ont des structures chimiques proches de l'amphétamine ou de la MDMA (ecstasy) et sont consommées pour leurs effets énergisants, euphorisants et empathogènes. L' -PVP a une action inhibitrice plus puissante que la cocaïne ou l'amphétamine sur les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline, entraînant un effet psychostimulant plus prononcé ([Brain Res Bull.2016,126,111](#)). Parmi les effets non recherchés, qui peuvent durer plusieurs jours, sont rapportés tachycardie, hypertension, agressivité, paranoïa, insomnies mais aussi agitation psychomotrice et hallucinations particulièrement intenses, jusqu'au décès. Signalée sur le marché européen depuis le début des années 2010, l' -PVP se présente essentiellement sous forme de poudre

blanche. En France elle est principalement achetée sur Internet et peut être vendue comme 'sels de bains' (contenant la plupart du temps un mélange de cathinones de synthèse) avec une mention 'impropre à la consommation humaine' permettant aux fournisseurs de contourner la loi et commercialiser ces produits. Sur le marché noir français l' -PVP est parfois présentée comme étant de la cocaïne, de la MDMA ou de l'amphétamine, avec un risque d'effet toxique car ses effets sont plus puissants.

La famille des cathinones de synthèse compte plus d'une centaine de composés dont l' -PVP, la 4-MEC, la 3-MMC, la méphédronne ou la MDPV sont les représentants les plus connus.

En Septembre 2016 la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) a publié une brochure de présentation des nouveaux produits de synthèse, de leurs effets et de la conduite à tenir en cas d'urgence médicale (<http://www.drogues.gouv.fr/actualites/nouvelles-substances-psychoactives-publication-dun-guide-services-durgences>).

## UTILISATION D'HERBE DE CANNABIS (« MARIJUANA ») À VISÉE THÉRAPEUTIQUE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES RHUMATOLOGIQUES AU CANADA

Docteur Emilie Jouanjus, Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Dans un article à paraître dans la revue internationale *Pain*, des chercheurs canadiens s'interrogent sur l'utilisation d'herbe de cannabis (« marijuana ») à visée thérapeutique par des patients atteints de maladies rhumatologiques ([Ste-Marie et al., Pain, 2016, 157, 2792](#)). L'objectif des auteurs n'était pas d'évaluer l'efficacité thérapeutique de cette utilisation, mais d'en décrire les modalités. À partir d'une cohorte de 1000 patients ayant eu un diagnostic de maladie rhumatologique, ils ont comparé les caractéristiques sociodémographiques et médicales des 28 patients exposés à l'herbe de cannabis à ceux n'y étant pas exposés. Les résultats sont que les patients exposés sont plus souvent sans emploi ou handicapés, présentent une douleur plus intense, consomment plus de tabac et de cannabis récréatif, et utilisent plus de médicaments opioïdes.

Les auteurs constatent que la prévalence de consommation de cannabis dans leur cohorte est presque 2 fois plus faible que celle observée à l'échelle nationale (estimée à 40%). Cette observation va à l'encontre des arguments avancés par les partisans d'une extension de l'indication du cannabis thérapeutique aux maladies rhumatologiques, qui reposeraient sur une forte demande de la part des patients. Par ailleurs, les auteurs rappellent que le cannabis est une substance toxique. Les conséquences néfastes de son utilisation pour la santé ont d'ailleurs été maintes fois évoquées dans le BIP31. fr ([BIP31.fr, 2016, 23, 24](#) ; [BIP31.fr, 2013, 20, 11](#) ; [BIP31.fr, 2011, 18, 23](#) ; [BIP31.fr, 2010, 17, 41](#) ; [BIP31.fr, 2008, 15, 23](#) ; [BIP31.fr, 2006, 13, 10](#) ; etc.).

## MÉDICAMENTS & REPRODUCTION

### UN EXEMPLE D'ÉTUDE MENÉE SUR POMME : LES CONSÉQUENCES DE L'EXPOSITION IN UTERO AUX MÉDICAMENTS ATROPINIQUES SUR LA SURVENUE DE TROUBLES DIGESTIFS PENDANT L'ENFANCE.

Docteur Justine Bénévent, Docteur Christine Damase-Michel

De nombreux médicaments appartenant à des classes pharmacologiques diverses possèdent des propriétés atropiniques. Ils sont largement prescrits pendant la grossesse puisque, en moyenne, 1 femme enceinte sur 3 en Haute-Garonne reçoit au moins un médicament présentant ce profil. Le nombre de médicaments différents, à potentiel atropinique, prescrits pendant la grossesse varie entre 0 et 30 ! Nous avons décrit précédemment les effets du « fardeau atropinique » sur le développement cognitif de l'enfant ([BIP31.fr 2016, 23, 25](#)). Mais les médicaments atropiniques exercent d'autres effets, en particulier au niveau digestif.

Une étude menée sur les 8372 enfants de la cohorte POMME (décrite ci-dessus) a évalué les effets digestifs dans la

petite enfance d'une exposition pendant la vie intra-utérine à des médicaments possédant des propriétés atropiniques. Le nombre d'épisodes de troubles digestifs de 0 à 3 ans a été comparé entre les enfants exposés in utero à des médicaments atropiniques et les enfants non exposés.

Les enfants exposés in utero ont significativement plus d'épisodes de troubles digestifs (1 de plus en moyenne) que les enfants non exposés (RRa = 1.11 [1.06 ; 1.16]). L'effet sur le nombre d'épisodes de troubles digestifs augmente graduellement avec la charge atropinique reçue pendant la vie intra-utérine.

Une autre bonne raison pour repérer et limiter la prescription des atropiniques cachés !

## SUR D'AUTRES BONNES TABLES

### DIARRHÉES LIÉES À DES MÉDICAMENTS

De nombreux médicaments exposent à des diarrhées, parfois graves, par divers mécanismes. La diarrhée est présente dans de très nombreuses affections. L'aspect des selles, les symptômes associés, les antécédents, la notion de voyage ou de prise médicamenteuse aide à en rechercher les causes.

Parmi les différentes causes, de très nombreux médicaments exposent à des diarrhées, aiguës ou chroniques, de délai d'apparition variable, d'intensité et de gravité très diverses. Il s'agit en particulier de certains antibiotiques, mais également d'antidiabétiques oraux, traitements rhumatologiques, antiulcéreux, traitements neurologiques et psychiatriques, anticancéreux, etc.

Le plus souvent, les conséquences sont minimales. Mais parfois, elle entraîne des troubles graves, tels que des déshydratations, surtout chez les patients à risque (personnes âgées ou enfants en

bas âge). Des anticancéreux et certains antibiotiques exposent à des diarrhées particulièrement graves dont il convient d'informer les patients, afin qu'ils consultent, surtout si elles s'accompagnent de glaires, sang, fièvre.

Pour certains médicaments dont la marge thérapeutique est étroite (dose efficace très proche de la dose entraînant des effets indésirables), les diarrhées sont un signe de surdose, justifiant une diminution des doses ou un arrêt du médicament.

Quand ils sont connus, les mécanismes des diarrhées sont souvent intriqués. Les diarrhées sont parfois dose-dépendantes et l'association de plusieurs médicaments exposant à des diarrhées majore le risque ([Rev Prescrire 2016, 36, 748](#)).

## LES ASPECTS ACTUELS DE L'USAGE DE L'ECSTASY/MDMA EN FRANCE

La méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA), principe actif de l'ecstasy, est utilisée depuis de nombreuses années par les jeunes adultes pour ses propriétés psychostimulantes. En augmentant la concentration des neuromédiateurs dans l'espace synaptique, elle induit des effets délétères tant au niveau psychiatrique que physique. Au niveau de l'Union européenne, après avoir observé une diminution par 10 du nombre de comprimés d'ecstasy saisis de 2002 à 2009, les autorités judiciaires ont constaté une recrudescence des saisies de +50 % de 2010 à 2012. À partir de sa base de données de notifications spontanées (NotS) et des enquêtes nationales telles que «décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES)»,

«observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM)» et «observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire (OPEMA)», le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance (CEIP-A) a observé, ces dernières années, une augmentation des cas d'usage d'ecstasy/MDMA. Bien que les modalités de consommation aient peu changé, la gravité des cas recensés, décrite en termes d'admission en service hospitalier et de décès, est apparue plus élevée. Un lien avec l'augmentation de la quantité de MDMA (en moyenne multipliée par 2) mesurée dans les comprimés pourrait être fait ([Thérapie 2016, 71, 553](#)).

# BON USAGE DU MÉDICAMENT

## LES MÉDICAMENTS DE BIP31.FR À ÉVITER. LE GUIDE DU MÉDECIN « DÉ-PRESCRIPTEUR »

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.

Sur: <http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>



### CONFLITS D'INTERETS

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

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

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 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.

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

Le CRPV est une unité de diagnostic et de prise en charge de la latrogénie Médicamenteuse.

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux, et notamment les graves, 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.

# ASMR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

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

o *Nivolumab* Opdivo® 10 mg/ml, dans l'extension d'indication :

- « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur »

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

o *Eltrombopag* Revolade® 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :

- « Patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques »

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

o *Empagliflozine* Jardiance® 10 mg et 25 mg, comprimé, pelliculé dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes (en bithérapie avec un sulfamide, ou avec insuline, ou avec la metformine ; en trithérapie avec metformine et sulfamide, ou avec metformine et insuline) :

En monothérapie

- Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

En association

- En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

o *Osimertinib* Tagrisso® 40 mg et 80 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M »

o *Palmitate de Palipéridone* Trevicta® 175 mg, 263 mg, 350 mg et 525 mg, suspension injectable à libération prolongée, dans l'indication :

- « Injection trimestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone »

o *Perampanel* Fycompa® 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :

- « En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique »

o *Travoprost* Travatan® 40 microgrammes/ml, collyre en solution, dans l'extension d'indication :

- « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique »

## RENDEZ-VOUS

### RENCONTRES PRESCRIRE 2017

RENDEZ-VOUS à la Faculté de Médecine de Toulouse Purpan, les vendredi 23 juin et samedi matin 24 juin 2017

2 jours de Rencontres Prescrire 2017 sur le thème : "MÉDICAMENTS DE LA SOCIÉTÉ : L'AFFAIRE DE TOUS"

Au programme de ces deux journées d'échanges :

- Des ateliers
- Une exposition de posters
- Un dîner et une soirée

INSCRIVEZ-VOUS ! Bulletin d'inscription au verso

# NOUVEAU

## UNE CONSULTATION DES « PATHOLOGIES MÉDICAMENTEUSES ET DE PHARMACOVIGILANCE » AU CHU DE TOULOUSE

Une consultation médicale des « Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance » est mise en place par le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse. Elle doit aider à la prise en charge des patients atteints de troubles d'origine médicamenteuse. La consultation est une consultation de recours, elle se fait à la demande du patient et de son médecin.

### Pourquoi ?

- Pour écouter, comprendre et diagnostiquer le possible effet indésirable lié à la prise de médicament (histoire de l'effet, évaluation de la sémiologie et de la chronologie de l'effet, dosage du médicament...);
- Pour aider le patient, en lien avec son médecin à comprendre la prescription médicamenteuse et promouvoir l'observance médicamenteuse ;
- Pour prévenir les effets indésirables médicamenteux ;
- Pour aider à la prescription d'alternatives médicamenteuses en cas d'effet indésirable médicamenteux ;
- Pour aider le patient et son médecin, à réévaluer les prescriptions difficiles (ajustement de la fréquence des prises médicamenteuses, envisager les interactions médicamenteuses...);
- Pour aider le patient, en lien avec son médecin, à une possible démarche de déprescription.

NB : Ne concerne pas la prise en charge des sevrages des dépendances graves (addiction aux opiacés, détournement de médicaments...).

### Quand ?

La consultation est ouverte le lundi matin de 8h30 à 12h et est assurée par le Docteur François Montastruc, Chef de Clinique de Pharmacologie Médicale et Clinique.

### Pour Qui ?

A la demande de leur médecin, les patients ayant présenté un effet indésirable médicamenteux résolu ou non résolu peuvent être pris en charge en consultation.



### Consultation des « Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance » au CHU de Toulouse

Hôpital Purpan, Pavillon Turiaf, 1er étage, Place du Docteur Baylac TSA  
40031 31059 Toulouse cedex 9  
Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90

# NOUVEAU

## NOUVEAU: PAGE FACEBOOK DU SERVICE



Suivez l'activité du Service de Pharmacologie Médicale et l'actualité sur le Médicament en suivant la page Facebook du Service Pharmacologie Médicale Toulouse



Page Facebook:

[Service Pharmacologie Médicale Toulouse](#)

# APPLICATION VIGIBIP

## DÉCLAREZ OU INTERROGEZ LE CRPV MIDI-PYRÉNÉES AVEC VOTRE SMARTPHONE OU TABLETTE

Docteur François Montastruc



En téléchargeant l'application mobile VigiBIP (sur App Store ou Google play), vous pourrez, après vous être enregistré, poser vos questions sur le médicament et aussi déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV de Toulouse.

C'est simple et facile! Une première en France. N'hésitez pas !

NB : Cette possibilité ne concerne évidemment que les déclarants de Midi-Pyrénées. Pour les autres régions, déclarez et interrogez le CRPV ou le CEIP-A de votre région.



## 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](http://www.bip31.fr)). A demander en indiquant votre adresse e-mail

### DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

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](http://www.bip31.fr)). A demander en indiquant votre adresse e-mail

### 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 Médicale et 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](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)

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

**Soit par smartphone** en téléchargeant l'application VigiBIP (sur Apple Store ou Google Play)

**SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL  
D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE**

Merci de nous signaler votre adresse courriel à [marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr)