

# BIP Occitanie

Bulletin d'Informations de Pharmacologie de la région Occitanie

Octobre 2019

BIP Occitanie 2019;26(3): 44 - 66



PHARMACOLOGIE MEDICALE TOULOUSE

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

- Centre Régional de Pharmacovigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

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

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

⇒ Télécharger l'application VigiBIP sur Apple Store <https://appstore/fr/N4ZF4.i> ou sur votre smartphone Android via Google Play

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

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

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

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

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

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

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

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



Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie  
CHU de Montpellier, Faculté de Médecine,  
Hôpital Lapeyronie, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud  
34295 Montpellier, France

- Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 04 67 33 67 57  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- Centre d'Addictovigilance

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

- Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

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



Voir page 64

## SOMMAIRE

• Editorial	45	• Sur d'autres bonnes tables	60
• Consultation de PharmacoVigilance à Toulouse	46	• Brèves des Agences du Médicament	61
• L'Ordonnance du BIP Occitanie	47	• ASMR des Nouveaux Médicaments	63
• Pharmacologie Clinique	48	• Page Facebook du service	64
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	51	• A vos Agendas!	64
• Médicaments & Reproduction	58	• Fiche de Déclaration d'un effet indésirable	
• Pharmacologie Sociale	59	• Médicamenteux	65

# Editorial

## Savoir utiliser son Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV)

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

La PharmacoVigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables médicamenteux (EIM). Elle est absolument nécessaire puisque le profil de sécurité du médicament n'est pas suffisamment connu, de façon obligatoire, au moment de sa commercialisation.

Le dispositif national de pharmacovigilance repose sur le réseau des 31 CRPV qui assurent une triple fonction :

1. **une Activité Clinique de proximité** pour les médecins et leurs patients avec :

- la gestion des EIM* : les CRPV sont les seuls Services Hospitaliers d'aide au diagnostic et la prise en charge des patients souffrant d'EIM. Ils conseillent le praticien pour optimiser la prise en charge et/ou gérer les patients souffrant d'EIM : diagnostic avec la méthode d'imputabilité, conduite à tenir pratique chez le patient souffrant d'EIM ;
- l'information et la formation* des professionnels de santé (et aussi désormais des patients) sur les EIM, la balance bénéfices risques des médicaments (nouveaux mais aussi anciens) et finalement le « Bon Usage du Médicament » (BUM) pour « Prescrire juste au lieu de juste prescrire ! ».

2. **Une activité d'expertise en Santé Publique** avec :

- le recueil des EIM* à partir de la notification spontanée (près de 40 000 chaque année) ;
- l'évaluation et l'enregistrement de ces EIM* : les CRPV valident, complètent, discutent, déterminent l'imputabilité des observations (souvent complexes et jamais « toutes cuites ») d'EIM, donnent l'alerte et mettent en évidence les nouveaux signaux concernant la sécurité médicamenteuse ;
- en collaboration avec l'Agence du Médicament (ANSM) et les ARS*, la participation à la politique de

santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse par :

- la mise en place d'études pour le suivi des risques après la commercialisation (*Plan de Gestion des Risques : PGR*) ;
  - l'appréciation du *profil de sécurité d'emploi* du médicament en fonction des données cliniques recueillies (169 en 2015) ;
  - la prise de mesures correctives* (précaution ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire exceptionnellement retrait du médicament) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
  - la communication et la diffusion de toute information* relative à la balance bénéfices risques des médicaments.
3. **Une activité de Recherche Clinique moderne** sur la balance bénéfices risques des médicaments, activité innovante de recherche clinique à développer dans l'intérêt de nos patients : pharmacoépidémiologie, pharmacovigilance. Les CRPV ont publié 373 articles internationaux de recherche clinique en 2015.

Ainsi, les CRPV offrent aux professionnels de santé (et à leurs patients) de nombreuses ressources :

- Demande d'aide pour le diagnostic d'une pathologie possiblement liée à un ou plusieurs médicament(s) ;
- Conduite à tenir devant un EIM : quelle prise en charge du patient ?
- Réponse à vos questions sur le médicament (près de 40 000 chaque année) ;

- Aide à la prise en charge des ordonnances complexes de nos patients : le CRPV aide à démêler l'écheveau des interactions médicamenteuses (existantes ou potentielles) ;
- Conduite à tenir pour les prescriptions chez les patients à risque : sujets âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, insuffisants cardiaques, patients souffrant de troubles mnésiques...
- Conseils pratiques chez la femme enceinte (ou celle qui souhaite le devenir) ou encore chez la femme allaitante ;
- Information sur le médicament et la Pharmacologie Clinique ;
- Formation continue sur le(s) médicament(s) et leur « juste prescription »
- ...

Au total, les professionnels des CRPV français sont :

- « des lanceurs d'alerte ;
- des spécialistes du diagnostic et de la prise en charge des maladies médicamenteuses ;
- des experts de l'évaluation des risques médicamenteux ;
- des acteurs de l'information et de la formation pour la juste prescription de médicaments ;
- aux services individuels et collectifs des patients et des professionnels de santé » (*Thérapie 2016, 71, 351*).

Dans ce cadre, le CRPV de Toulouse a mis en place à l'Hôpital Purpan une **Consultation de Pharmacovigilance** où un médecin pharmacologue reçoit et examine tous les patients adressés.

Alors, n'hésitons pas : utilisons largement les CRPV ! Ils sont là pour cela !

## Consultation de Pharmacovigilance à Toulouse

### Une consultation médicale « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance »

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.

#### 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.

#### Où ?

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

#### 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 ;

#### 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 ...).*

### Consultation « Pathologies Médicamenteuses et 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

# L'Ordonnance de BIP Occitanie



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

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

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

Madame R., 82 ans, est admise aux urgences pour chutes à répétition en juillet 2017. Vous apprenez qu'elle vit seule à son domicile à un troisième étage, qu'elle bénéficie d'une aide-ménagère 3 fois par semaine et se déplace difficilement avec une canne. Les pompiers qui l'ont conduite aux urgences vous signalent que les voisins ont indiqué l'apparition d'un ralentissement psychomoteur avec épisodes de confusion depuis le début de la vague de chaleur. Il semble que dans ce contexte, elle ait présenté ces derniers jours plusieurs épisodes de vomissements. Les ordonnances de Madame R. comprennent clopidogrel, rosuvastatine, sotalol, levothyroxine, oxazépam, paroxétine.

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

#### 1-Réflexe pharmacodynamique (ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)

- ⇒ Le clopidogrel Plavix® est un inhibiteur du récepteur P2Y<sub>12</sub> de l'adénosine indiqué comme antiagrégant plaquettaire ;
- ⇒ La rosuvastatine Crestor® est une statine inhibitrice de HMG CoA réductase, mal évaluée en matière de mortalité et présentant un sur risque d'effets indésirables par rapport aux autres statines ;
- ⇒ La lévothyroxine Levothyrox® est l'hormone thyroïdienne T<sub>4</sub> ;
- ⇒ Le sotalol Sotalex® est un antagoniste compétitif des récepteurs bêta-adrénergiques (bêta-bloquant) également inhibiteur des canaux potassique cardiaques, indiqué dans les tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires ou la fibrillation ventriculaire ;
- ⇒ L'oxazépam Seresta® est une benzodiazépine indiquée comme anxiolytique ;
- ⇒ La paroxétine Deroxat® est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (non sélectif évidemment !) indiquée comme antidépresseur.

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

Plusieurs médicaments de cette ordonnance peuvent, sans exclusive et de façon non exhaustive, rendre compte de ces chutes et donc être imputés :

- ⇒ Le sotalol par ses effets beta-antagonistes avec le risque de bradycardie ou de BAV ;
- ⇒ L'oxazépam par ses effets sédatifs ;
- ⇒ La paroxétine par ses effets émétisants (la patiente

présente des vomissements itératifs), résultats de l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>3</sub> à la suite de l'inhibition de la recapture de la sérotonine ;

- ⇒ Bien évidemment, une potentialisation d'effets (interaction médicamenteuse) est aussi à évoquer.
- ⇒ Il conviendra donc de rediscuter un à un tous les médicaments de cette patiente et d'envisager une déprescription prudente et raisonnée.

**3-Réflexe de déclaration au CRPV** : il s'agit d'une obligation légale. Il faut déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie) les EIM (Effets Indésirables Médicamenteux) suspectés. Pour la région de Toulouse, j'utilise :

- soit la déclaration en ligne sur [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr)
- soit l'application smartphone VigiBip ([à télécharger](#))
- soit le portail de signalement des événements sanitaires indésirables : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)
- soit l'envoi postal au CRPV du CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Cette nécessité de déclaration existe même si cet EIM est « attendu », c'est-à-dire déjà indiqué dans le RCP.

### B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

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

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

Réponse dans le prochain BIP Occitanie

# Pharmacologie Clinique

## Médicaments anticancéreux : la rapidité induit les biais

**Docteur Fabien Despas - Toulouse**

Sur la période 2014 à 2016, sur 54 essais cliniques constituant les dossiers d'AMM de 32 médicaments anticancéreux, 41 (76%) essais cliniques étaient randomisés comprenant un comparateur et 13 (24%) étaient non randomisés ou sans comparateur. Des auteurs (*BMJ*, 2019 Sep 18,366,I5221) ont évalué les risques de biais de ces essais cliniques en utilisant les recommandations Cochrane. Au total, 10 études (26%) ont présenté comme critère principal (ou co-critère) la survie globale, alors que les autres ont utilisé un critère de substitution (survie sans progression ou taux de réponse). 19 (49%) essais cliniques randomisés ont été jugés à haut risque de biais, dont 10 essais présentant des données manquantes et 7 es-

sais présentant des interrogations sur la mesure du résultat.

La rapidité de développement des médicaments anticancéreux inquiète car en réduisant le temps d'évaluation, l'utilisation de critère de substitution devient la règle. Alors que des exemples antérieurs nous ont montré que des bénéfices observés sur des critères de substitution se sont révélés négatifs sur la survie globale (bevacizumab dans l'indication du glioblastome, évérolimus dans le cancer du sein...). S'il est difficile de réaliser une évaluation irréprochable des nouveaux médicaments (« *Le temps fournira les moyens* »), l'évaluation doit être dure pour s'assurer d'un réel bénéfice objectif.

## Du nouveau dans les médicaments antidépresseurs?

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

Dans le domaine de futurs médicaments antidépresseurs, il semble qu'on sorte actuellement du seul schéma de l'inhibition de la recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline) pour leur mécanisme d'action. BIP Occitanie a récemment parlé de la kétamine, objet d'essais cliniques. Voici que le *New England Journal of Medicine* de septembre 2019 évoque un médicament modulateur allostérique positif des récepteurs GABA A. Son utilisation repose sur la mise en évidence d'une altération de la transmission GABAergique dans la pathogénie de la dépression.

Un essai clinique accompagne cette présentation : phase 2, double insu, 89 patients souffrant de dépression majeure et recevant soit le SAGE 217, soit le placebo et suivis pendant 15 jours. Le résultat principal : amélioration de 7 points du score de Hamilton par rapport au placebo avec comme événements indésirables principaux, céphalées, sensations vertigineuses, nausées et somnolence.

Une intéressante piste donc, à confirmer sur plus de patients en gardant la nécessaire prudence du pharmacologue et du médecin soucieux de la sécurité de leurs patients vis-à-vis des nouveaux médicaments, toujours mal appréhendés dans leur balance bénéfices risques au cours du développement. Surtout qu'il ne s'agit que d'une phase 2...



© istockphoto.com/Professor25

## Facteurs associés à l'arrêt des statines chez le sujet âgé

**Docteur Haleh Bagheri - Toulouse**

Des auteurs (*JAGS*, 2019) ont réalisé à partir du registre danois, une étude descriptive entre 2008 et 2016 pour analyser les facteurs associés à l'arrêt d'une statine chez les patients âgés de >70 ans 1 an, 2 et 4 ans après initiation d'une statine.

Parmi les 83 788 sujets initiant une statine, 13% ont arrêté à 1 an, et 12% à 2 et 4 ans. Le taux d'arrêt global est donc estimé à 32%. Parmi les facteurs significativement associés, on retrouve l'âge (à 1 an OR=2,06 [1,35-3,16] et 4 ans OR=3,94 [1,83-8,49]). Par ailleurs, le score de comorbidité de Charlson et l'existence d'une polymédication (>10 médicaments) s'avèrent aussi des facteurs associés. Enfin, l'arrêt des statines reste significativement moins important pour la prévention secondaire comparé à la prévention primaire (OR=0,74 [0,65-0,83] et OR= 0,83 [0,72-0,95]) à 1 an et 4 ans respectivement. La fréquence annuelle de l'arrêt est estimée

12 à 17% pour la prévention primaire et 9 à 12% pour la prévention secondaire entre 2008 et 2015.

La question reste la prescription des statines en prévention primaire chez le sujet âgé. Une étude récente réalisée dans la base de données d'Assurance Maladie en Alsace Lorraine entre janvier et fin Avril 2017 (*Drugs Aging*, 2019) suggère une sur-prescription (essentiellement indications non justifiées) des statines chez sujets >80 ans. Enfin, une autre étude similaire (*Eur Heart J*, 2019) dans les bases de données d'Assurance Maladie (entre 2012-2014) chez les sujets > 75 ans traités en prévention primaire, évoque une augmentation d'admission pour événements cardio-vasculaires de 33%. Le débat reste encore ouvert.

## Un sulfamide pas comme les autres: le diazoxide

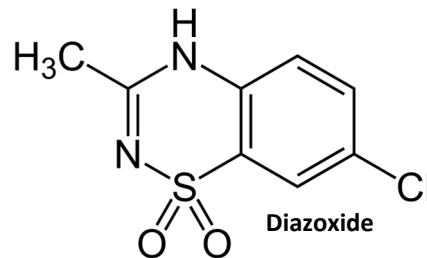
**Lemya Chaalel - Interne des Hôpitaux - Toulouse**

Le diazoxide est un sulfamide antidiurétique de la famille des benzothiazines. Il possède une activité hyperglycémiant, d'une part en inhibant la libération pancréatique d'insuline (par bloc des canaux potassiques ATP dépendants) et d'autre part en stimulant la libération d'adrénaline par la médullo-surrénale.

Ce médicament, découvert lors de la recherche d'un analogue hypotenseur du chlorothiazide, est commercialisé sous le nom de Proglidem®. La suspension buvable du Diazoxide est en Autorisation Temporaire d'Utilisation chez le nouveau-né. Le diazoxide, utilisé autrefois dans les urgences hypertensives, est indiqué, en raison de ses propriétés pharmacodynamiques, dans les hypoglycémies par hyperinsulinisme persis-

tant particulièrement chez les nourrissons.

Ainsi, tous les sulfamides ne sont pas hypOglycémiant ! Il existe aussi des sulfamides hypERGlycémiant !



## Pourquoi doser les concentrations de clozapine et de son métabolite norclozapine ?

**Docteurs Dominique Hillaire-Buys et Olivier Mathieu - Montpellier**

La clozapine est un antipsychotique de recours indiqué dans les schizophrénies réfractaires. En raison d'un blocage modéré des récepteurs dopaminergiques (à l'exception des récepteurs D<sub>4</sub>), la clozapine est un des rares antipsychotiques indiqués chez le patient parkinsonien. La clozapine entraîne des effets indésirables hématologiques dose-indépendants de type idiosyncrasique, raison pour laquelle la surveillance du patient obéit à un protocole strict permettant de dépister précocement toute atteinte hématologique. Parallèlement, la clozapine présente des effets indésirables dose-dépendants, notamment neurologiques et cardiovasculaires. La clozapine est intensément métabolisée par les cytochromes P450 - principalement CYP 1A2 et 2C19 mais aussi CYP3A4 et P-gp (ABCB1) - mais parmi ses métabolites, seule la norclozapine possède une activité antipsychotique, toutefois moindre que la molécule mère. Le métabolisme hépatique peut être influencé par des prises médicamenteuses ou la consommation d'autres substances pouvant conduire à une sous-exposition (inducteurs enzymatiques : tabac, oméprazole, phénytoïne, rifampicine) ou à une majoration des taux plasmatiques (inhibiteurs enzymatiques : caféine, fluvoxamine, macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs des protéases). Le dosage de la clozapinémie (*cible habituelle entre 350 et 600 µg/l* mais certains patients peuvent nécessiter des taux dépassant 1000 µg/l) permet d'adapter la posologie en cas d'échec thérapeutique ou d'apparition d'effets indésirables dose-dépendants. L'interprétation d'un taux fluctuant ou bien anormalement élevé ou bas par rapport à la posologie prescrite peut être difficile à interpréter isolément. En cas d'échec thérapeutique, la valeur de la norclozapine (45 à 79%

de la clozapinémie chez le non-fumeur) est alors une aide pour différencier un patient mauvais observant (taux bas de clozapine et de norclozapine) d'un patient observant métaboliseur rapide (clozapine basse mais norclozapine élevée). Sur cette base, les modalités de l'intervention du prescripteur seront facilitées : rétablir l'observance ou augmenter la posologie. De la même façon, un patient présentant des signes de surdosage pourra présenter à la fois une clozapinémie et une norclozapinémie élevées ou bien une clozapinémie élevée associée à une norclozapinémie basse. Dans le premier cas, il s'agira simplement de réduire la posologie, dans le second cas, les raisons d'un métabolisme déficient seront à déterminer après réduction de la posologie. La recherche de la prise d'un inducteur ou d'un inhibiteur des cytochromes permettra également de prévenir des fluctuations thérapeutiques, notamment en informant le patient des risques de déstabilisation de son traitement antipsychotique en cas de

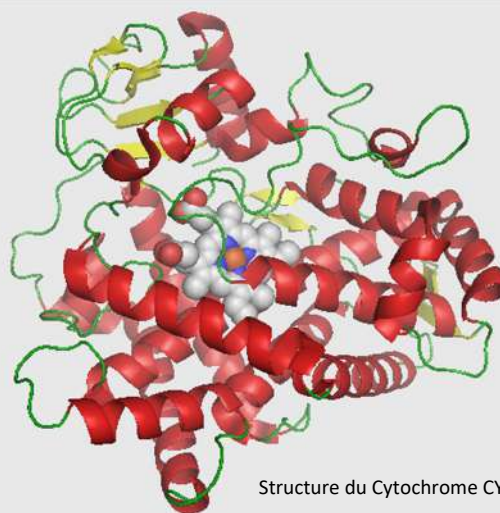
modification de sa consommation tabagique par exemple ou de toutes modifications de ses prises médicamenteuses. Les augmentations de posologie nécessaires à un plein effet thérapeutique (dose maximale journalière 900 mg) peuvent entraîner des effets indésirables dose-dépendants et un risque de surdosage à surveiller par une mesure régulière des concentrations plasmatiques, mise en garde non mentionnée dans le résumé des caractéristiques de la clozapine. Enfin, dans certains cas, une optimisation du fractionnement de la dose journalière pourra se faire de façon rationnelle en s'appuyant sur la clozapinémie (situation de saturation de la résorption).



## Inhibiteurs du cytochrome 2D6 et exposition au long cours par tamoxifène : une interaction à revisiter !

Docteur Véronique Pinzani, Docteur Dominique Hillaire-Buys et Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Le tamoxifène est indiqué dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. C'est une pro-médicament métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) en son principal métabolite actif, l'endoxifène. Les médicaments inhibiteurs du CYP2D6 peuvent ainsi entraîner une baisse de la concentration plasmatique de l'endoxifène pouvant aller jusqu'à 75% et réduire ainsi l'efficacité du tamoxifène sur la récurrences de cancer du sein. Parmi les antidépresseurs, les inhibiteurs les plus puissants du CYP2D6 sont la fluoxétine, la paroxétine et la clomipramine. Environ 11% de femmes prennent de façon concomitante du tamoxifène et un antidépresseur (*Thérapie* 2014, 69, 178). Une étude effectuée sur dix patientes prenant du tamoxifène et un inhibiteur de la sérotonine (IRS) à fort potentiel inhibiteur du CYP2D6 (fluoxétine ou paroxétine) qui sont switchées vers un IRS à plus faible potentiel inhibiteur du CYP2D6 (escitalopram) voient effectivement les taux d'endoxifène augmenter d'un facteur 3 (*Clin Pharmacokinet.* 2016, 55, 249). Malheureusement, les informations sur ces interactions sont parfois discordantes entre les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), les monographies du dictionnaire Vidal® et le Thésaurus des interactions médicamenteuses, outil d'information de référence édité et mis à jour par l'ANSM. La question reste donc posée sur le choix de l'IRS le « moins » à risque. La prudence est recommandée avec les autres IRS (sertraline, fluvoxamine, dapoxétine, citalopram et escitalopram, vortioxétine) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (milnacipran et venlafaxine), eux aussi métabolisés par le CYP2D6.



Structure du Cytochrome CYP2D6

Deux études de cohortes ont exploré la potentielle inefficacité de l'association tamoxifène et IRS mais n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque cancéreux (*J Natl Cancer Inst.* 2015, 108, djv337 ; *BMJ.* 2016, 354, 15014). Dans l'étude de 2016, les auteurs ne retrouvaient pas non plus d'augmentation de la mortalité entre IRS forts inhibiteurs du CYP 2D6 et les autres IRS. Cependant, des biais existent du fait des nombreux facteurs confondants non explorés (niveau d'hormonodépendance, type de cancer, médicaments anticancéreux antérieurs, ...).

Il est dommage que le dosage de l'endoxifène ne soit pas disponible dans la pratique courante car il permettrait un suivi des concentrations plasmatiques du tamoxifène et de l'endoxifène et donc d'évaluer le risque d'interaction au cas par cas pour chaque patiente. Les patientes ayant un polymorphisme génétique entraînant une activité faible/nulle du CYP 2D6 ne métabolisent pas le tamoxifène en son métabolite actif l'endoxifène. De plus, il existe de nombreux autres médicaments inhibiteurs du CYP 2D6 qui amène à la même réflexion que l'association tamoxifène et IRS. Parmi ces derniers (liste non exhaustive), citons des médicaments usuels comme des antiarythmiques (amiodarone, flécaïnide, propafénone), des antipsychotiques (halopéridol, chlorpromazine, levopromazine, prométhazine, quétiapine, rispéridone), des dérivés de la quinine (chloroquine, hydroquinidine, quinidine), l'antimycosique (terbinafine) et le dérivé amphétaminique bupropion. Il est donc indispensable que tout médicament prescrit en association avec le tamoxifène soit examiné sur son potentiel effet à diminuer la quantité formée d'endoxifène, métabolite actif du tamoxifène.

## Qu'en est-il en 2019 des interactions entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

On a évoqué il y a quelques années une interaction potentielle entre les inhibiteurs de la pompe à protons IPP et le clopidogrel Plavix®. Que faut-il en penser en 2019 ?

Sur le plan pharmacocinétique, les inhibiteurs de la pompe à protons sont des substrats du cytochrome 2C19. L'oméprazole Mopral®, l'esoméprazole Inexium® (qui n'est que l'isomère du premier, rappelons-le) et le lansoprazole Lanzor®, Ogast® sont en plus des inhibiteurs de ce cytochrome 2C19. Ces trois médicaments (oméprazole, esoméprazole et dans une moindre mesure lansoprazole) peuvent inhiber la transformation du clopidogrel qui est transformé justement en son métabolite actif par le cytochrome 2C19:

ainsi, l'effet antiagrégant du clopidogrel sera diminué. Cependant, ces données sont essentiellement la conséquence d'études *in vitro* et l'impact clinique de cette interaction n'est pas clair, voire même inexistant (*Bull Acad Natle Med* 2019, 201, 359).

Sur le plan pratique, si la prise simultanée de clopidogrel et d'un inhibiteur de la pompe à protons s'avère absolument indispensable, il semble plus prudent d'éviter l'oméprazole et l'esoméprazole. On peut aussi, choisir comme antiagrégant, l'aspirine et qui reste tout de même le médicament de référence !

# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Effets Indésirables de la Metformine

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Un moyen mémotechnique pour se souvenir des effets indésirables de ce grand médicament antidiabétique (qui a démontré son « efficacité »): *WELSH* soit :

- **W** : Weight loss (ce qui est un des avantages de la metformine par rapport aux autres hypoglycémiant) ;
- **E** : Elevated blood lactate levels (avec le risque bien connu et redoutable d'acidose lactique) ;
- **L** : Low vitamine B12 levels
- **S** : Stomach : nausea, diarrhea, metallic taste ;
- **H** : High levels of flatulence.

A prévenir, à rechercher et, en cas de survenue, à déclarer à son CRPV (même si l'effet est connu « attendu »).



## Effets indésirables ischémiques des spécialités à base de vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants dans le rhume.

La saga continue encore !

Jusqu'à quand ?

Docteur Margaux Lafaurie -Toulouse

Depuis de nombreuses années, BIP31.fr devenu Bip Occitanie alerte sur les effets indésirables cardiovasculaires (infarctus du myocarde, crise hypertensive, ...) et neurologiques centraux (accident vasculaire cérébral ischémique, accident ischémique transitoire, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible,...) des vasoconstricteurs décongestionnants utilisés dans le rhume. Rappelons encore une fois que ces effets indésirables sont « attendus » sur le plan pharmacodynamique. Les principes actifs utilisés par voie orale ou nasale (éphédrine, pseudoéphédrine, phényléphrine, oxymétazoline, naphazoline et tuaminoheptane) sont des sympathomimétiques directs (agoniste alpha et/ou bêta-adrénergique) et/ou indirects (par augmentation de la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques). Rappelons également que les spécialités par voie orale sont toujours disponibles sans ordonnance (19 spécialités à ce jour).



ont également été notifiés. Le mésusage (prise supérieure à 5 jours, association de deux vasoconstricteurs, utilisation chez des patients avec une hypertension artérielle ou une pathologie coronarienne, ...) et l'utilisation par des patients possédant des facteurs de risque cardiovasculaire étaient importants parmi ces cas. Cette nouvelle analyse confirme (s'il en était nécessaire) le risque de troubles ischémiques avec ces médicaments qui, rappelons le également, n'ont fait aucune preuve de leur efficacité dans cette pathologie bénigne qu'est le rhume (qui dure en moyenne une semaine avec ou sans médicament).

Malgré les nombreuses alertes de pharmacovigilance (depuis 2001 !) et l'interdiction de la publicité grand public depuis décembre 2017, ces médicaments continuent encore et toujours à être banalisés et vendus sans ordonnance en exposant les patients à des effets indésirables

« graves » !

Une énième analyse de la Base Nationale de Pharmacovigilance entre 2012 et 2018 a retrouvé 258 cas « graves » d'effets indésirables parmi lesquels 4 décès ! Il s'agissait de 44 cas d'effets indésirables cardiovasculaires dont 9 cas d'infarctus du myocarde et 65 cas d'effets indésirables neurologiques centraux dont 22 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique. Deux cas « graves » de colite ischémique

Bip Occitanie repose donc encore une fois la même question (*BipOccitanie 2018, 25, 1, 8*) : Combien d'effets indésirables « graves » et de décès va-t-on devoir attendre avant de prendre la vraie décision qui s'impose : la prescription médicale obligatoire ?



## Lupus induit médicamenteux : restons vigilants !

Docteur Dominique Hillaire-Buys et Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Plus de 90 médicaments ont été associés à la survenue de lupus induit (LIM), un effet secondaire qualifié d'idiosyncrasique dans lequel les symptômes se chevauchent avec fréquemment ceux du lupus érythémateux disséminé ou plus rarement avec ceux du lupus cutané subaigu ou du lupus cutané chronique. Potentiellement, 5% à 10% des cas de syndromes lupiques pourraient être d'origine médicamenteuse, ce qui représente un nombre de cas important, largement sous-notifiés aux Centres de Pharmacovigilance en France. La plupart des auteurs s'accordent sur les critères suivants (*Ann Rheum Dis. 2019, 78, 504*) :

- ⇒ exposition durable au médicament
- ⇒ au moins un symptôme compatible avec un lupus « idiopathique »
- ⇒ pas d'antécédent de symptôme compatible avec un syndrome lupique avant l'exposition au(s) médicament(s) suspecté(s)
- ⇒ résolution des symptômes dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt du (des) médicament(s) suspecté(s).

La physiopathologie du LIM est méconnue mais implique de façon conjointe des prédispositions génétiques, des variations interindividuelles potentielles dans le métabolisme des médicaments (suspicion de l'implication de « métabolites » dits réactifs en lien ou non avec un génotype particulier) et des anomalies de détoxification des médicaments/métabolite(s) suspecté(s).

Le risque de LIM varie selon les médicaments. Les médicaments à risque plus élevé comme la procainamide et l'hydra-

lazine peuvent atteindre une incidence de 20%. Les symptômes présents dans le LIM sont le plus souvent des arthralgies, des myalgies, des atteintes séreuses, une hyperthermie et des éruptions cutanées. Les atteintes neurologiques semblent moins fréquentes que dans le lupus idiopathique. Dans environ 90 % des cas de LIM les anticorps antinucléaires sont positifs. Les anticorps anti-ADN double brin et les anticorps anti-Sm sont plus rarement retrouvés, sauf avec des médicaments immunomodulateurs comme les interférons et les anti-TNF.

Une étude récente a utilisé les données de VigiBase (base de données de pharmacovigilance de l'OMS) entre 1967 et mars 2018 afin de mettre en évidence de nouveaux médicaments potentiellement impliqués dans les LIM (*Ann Rheum Dis. 2019, 78, 504*). Sur 12 166 notifications étudiées, 118 médicaments présentaient un signal de pharmacovigilance. Le sex-ratio (F/M) était de 4,3, l'âge médian de 49 ans (environ 2 fois celui du lupus idiopathique), le délai de survenue médian de 172 jours (une survenue assez tardive classique dans le LIM). Les anti-TNF étaient les médicaments les plus fréquemment impliqués suivis par la procainamide et l'hydralazine. La force du signal était la plus élevée pour la procainamide et l'hydralazine, les deux médicaments associés au risque le plus élevé de LIM dans la littérature. Après analyse bibliographique, les auteurs concluent que la relation de causalité est bien établie pour 9 médicaments : procainamide, hydralazine, minocycline, quinidine, isoniazide, terbinafine, méthylidopa, dihydralazine et chlorpromazine. Les autres médicaments imputés sont présentés dans le tableau suivant.

<b>Anti-arythmiques</b>	Disopyramide, Flécaïnide, Propafénone, Tocainide
<b>Antihypertenseurs</b>	Bêta-bloquants, hydrochlorothiazide
<b>Antibactériens</b>	Sulfamides
<b>Anticonvulsivants</b>	Carbamazépine, Ethosuximide, Felbamate, oxcarbazépine, Phénytoïne, Primidone, Lamotrigine, Acide valproïque
<b>Immunomodulateurs</b>	Anti-TNFalpha Infliximab/Adalimumab/Certolizumab/Golinumab/etanercept
<b>Antithyroïdiens</b>	Carbimazole/thiamazole, PropioThiuUracile
<b>Antimycosiques</b>	Griséofulvine
<b>Antagonistes des récepteurs à l'endothéline</b>	Ambrisentan, Bosentan, Macitentan
<b>Hypolipémiants</b>	Gemfibrozil, Statines
<b>IPP</b>	Esoméprazole, Lansoprazole, Omeprazole

Cette étude souligne que le spectre en constante évolution de LIM doit inciter les professionnels de santé à se poser systématiquement la question de tous les médicaments pris

par le patient depuis plusieurs mois et présentant des symptômes cliniques et des anomalies biologiques compatibles avec un diagnostic de lupus ou une aggravation.

## Inhibiteurs de la Pompe à Protons et risque infectieux

Docteur Véronique Pinzani et Francia Razafy – Montpellier

Au niveau national, 30 à 60 % des patients hospitalisés reçoivent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Parmi ces prescriptions, seules 16 à 40 % sont conformes aux indications de l'AMM.

Lors d'une étude réalisée en EHPAD en Occitanie-Est, nous avons retrouvé des données similaires en analysant les

ordonnances comportant plus de 10 médicaments : **64 %** des ordonnances comportaient un IPP. Pour **31 %**, l'indication n'a pu être précisée, pour **50%** l'indication est hors AMM, et pour **19%**, l'indication est conforme à l'AMM.

Les indications des IPP sont les suivantes : prévention des récurrences d'œsophagites par RGO, traitement du RGO avec ou sans œsophagite, traitement curatif et d'entretien de l'ulcère gastro-intestinal, éradication d'*Helicobacter Pylori*, syndrome de Zollinger-Ellison, prévention et traitement des lésions induites par les AINS. La prévention des lésions par rapport aux traitements AINS s'appliquent aux personnes de plus de 65 ans ou aux personnes aux antécédents d'ulcère gastroduodénal ou avec un traitement anticoagulant, antiagrégant ou corticoïdes.

Les patients en EHPAD sont souvent des personnes fragilisées. Les effets au long cours de ces IPP ne sont pas anodins et il a été démontré la survenue de carences liées à une mauvaise résorption digestive (carence en fer, carence en vitamine B12, hypomagnésémie, hypocalcémie). Plus particulièrement, un risque accru d'infections est actuellement bien documenté.

*Infections digestives* : La modification du PH gastrique joue un rôle important sur la flore bactérienne du tube digestif. Une prolifération bactérienne digestive est notée chez 35 % des patients par rapport aux patients sous placebo (*J Gastrointest Surg* 2000, 4, 50). Parmi ces infections digestives, le risque relatif de colite à *Clostridium difficile* est de 2,9 (IC95% : 2,4-

3,4). La littérature cite également le risque de pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle.

*Infections pulmonaires* : Les IPP favorisent également la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. Une méta-analyse rapporte un sur-risque de 27 % de pneumopathie (OR 1,27 ; IC 95 % : 1,11-1,46) (*CMAJ* 2011, 183, 310).

*Infections chez le cirrhotique* : la pullulation bactérienne de l'intestin grêle augmenterait également le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite.

## Hypertension artérielle et Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : un risque à connaître

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont essentiellement utilisés comme antidépresseurs. Ils sont aujourd'hui la première classe de médicaments antidépresseurs utilisés. Le risque d'hypertension artérielle avec ces médicaments est discuté. L'équipe de pharmacologie clinique et pharmacovigilance de Caen avec celles de Toulouse, Dijon et Nice et des chercheurs italiens à a cherché à confirmer ce risque en utilisant les bases de pharmacovigilance.

Les auteurs ont retrouvé près de 15 000 notifications avec les 6 inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline). L'âge moyen est de 54 ans et il s'agit pour 69 % des observations de femmes. Les notifications l'ont été le plus souvent avec la sertraline suivie de la fluoxétine puis de la paroxétine, du citalopram, de l'escitalopram et de la fluvoxamine, ce qui traduit sûrement, au moins en partie, les habitudes de consommation. Une association statistiquement significative (ROR) a été retrouvée avec tous les antidépresseurs, l'antidépresseur avec l'association la plus forte étant la paroxétine puis la sertraline, la fluoxétine, la fluvoxamine, l'escitalopram et en dernier le citalopram. Dans la base française de phar-

macovigilance, des observations identiques ont pu être extraites.

Le mécanisme de cet effet indésirable implique, selon les auteurs, soit l'effet vasoconstricteur de la sérotonine (dont on peut rappeler qu'un des premiers noms était « vasotonine ») ou encore l'inhibition de la synthèse du monoxyde d'azote. On pourrait rajouter aussi l'inhibition de la recapture de la noradrénaline puisque ces médicaments ne sont absolument pas « sélectifs » de la sérotonine (*Fundam Clin Pharmacol* 2019, 33, 296-302).

Ce travail de pharmacovigilance permet d'affirmer que le risque d'hypertension artérielle (ou d'aggravation d'hypertension artérielle) existe avec tous les antidépresseurs sérotoninergiques. Il s'observe, évidemment, plus fréquemment chez les personnes les plus âgées. Ces médicaments sont à rajouter dans la liste des médicaments déterminant hypertension artérielle et cet effet indésirable est à prendre en compte chez tout hypertendu souffrant de dépression traitée.

## Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) : suite

**Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse**

La pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie ne s'intéressent pas uniquement au recensement des effets indésirables des médicaments. Elles posent également, comme plusieurs fois souligné dans BIP, la question de « l'effectivité » et notamment du risque de mortalité en situation réelle. Dans ce cadre, on a beaucoup évoqué ces derniers temps les IPP, avec de nouveaux effets indésirables comme des pneumopathies, des insuffisances rénales aiguës ou chroniques ou des fractures ostéoporotiques. Il convenait maintenant de savoir s'il existait une association entre la prise de ces IPP et la mortalité totale.

C'est ce que vient de faire une étude américaine à travers un suivi de cohorte longitudinale avec plus de 150 000 nouveaux utilisateurs d'IPP. Les auteurs ont trouvé un *excès de mortalité* de 45 pour 1000 patients exposés aux IPP. Les causes principales étaient représentées par des néoplasies, des affections infectieuses ou parasitaires ou encore des

atteintes gastro-intestinales. De façon intéressante, ils ont décrit une relation entre la durée cumulative d'exposition et toutes les causes de mortalité auquel il faut rajouter la mortalité cardio-vasculaire. Les auteurs concluent donc à un excès de mortalité spécifique d'origine cardiaque, rénale ou de cancer gastro-intestinal associée aux IPP. Cet effet se retrouve que l'IPP soit prescrit hors ou dans l'AMM (*BMJ 2019, 365, 1580*).

Ce beau travail pharmacoépidémiologique conduit à rappeler la grande efficacité des IPP dans les indications validées et pour des durées validées. Il incite à ne plus utiliser, comme c'est trop souvent le cas, les IPP pour des vagues douleurs digestives ou des dyspepsies pour des périodes indéfinies. Ce n'est qu'un nouveau rappel au bon usage et l'évaluation de la balance bénéfiques risques de tout médicament avant chaque prescription : ceci est vrai même pour les IPP !

## Jeux pathologiques : pas seulement les agonistes dopaminergiques !

**Docteurs Véronique Pinzani et Chayma Ladhari – Montpellier**

Le jeu pathologique se manifeste par une impulsion incontrôlable à miser de l'argent. Ces paris constituent pour le joueur pathologique une source d'excitation et de détente qui envahit peu à peu sa vie, entraînant une multitude de conséquences néfastes. On estime qu'entre 1,6 et 4% de la population adulte des pays industrialisés seraient confrontée à des problèmes de jeu.

Les premiers cas de jeu pathologique ont été décrits sous agonistes dopaminergiques, puis sous aripiprazole, un agoniste dopaminergique partiel utilisé dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. Une comparaison entre l'aripiprazole et les autres agonistes dopaminergiques a montré une fréquence des troubles impulsifs de 13,6% pour les agonistes dopaminergiques pleins (pramipexole, ropinirole) contre 0,17% pour l'aripiprazole (agoniste dopaminergique partiel) (*J Clin Psychopharmacol, 2017, 37,102*).

Plus récemment, des cas impliquant les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (IRS) ont également été rapportés dans la littérature ainsi que par le CRPV de Montpellier aux dernières journées de pharmacovigilance (*Fundam Clin Pharmacol 2019, 33, 563*). La base nationale de pharmacovigilance retrouve 4 observations d'achats compulsifs sous IRS (escitalopram, fluoxétine et paroxétine). Un lien entre les niveaux de sérotonine et l'augmentation de la dopamine au niveau cortical est suggéré pour expliquer cet effet. Une mise à jour des résumés des caractéristiques des produits concernés est demandée afin d'avertir les professionnels de santé sur ce risque.

## De nouveaux effets indésirables des fluoroquinolones !

**Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse**

BIP Occitanie a déjà évoqué le risque d'anévrisme ou de dissection aortique mis en évidence récemment avec les fluoroquinolones. Ce type d'effet indésirable, inconnu il y a quelques années, semble expliqué par une altération du métabolisme du collagène. C'est ce même mécanisme qui avait été évoqué à propos des tendinopathies sous fluoroquinolones. On en sait désormais plus : d'autres maladies du collagène peuvent être déterminées par les fluoroquinolones.

Une équipe chinoise a effectué une analyse de toutes les études observationnelles, type cas-témoins ou cohortes, évaluant le risque de maladies du collagène lors d'exposition aux fluoroquinolones. Les auteurs ont retenu, à partir de plus de 2 700 articles, 22 études (12 de cohortes et 10 cas-témoins) avec plus de 19 millions de participants. L'utilisation actuelle de fluoroquinolones s'associe dans cette méta analyse à une

augmentation significative du risque d'anévrisme et de dissections aortiques [OR=2.20 (1.92-2.52)], de tendinopathies [OR=1.89 (1.53-2.33)] mais aussi de décollements rétiniens [OR=1.25 (1.01-1.53)]. Ce dernier effet indésirable se retrouve également lors de l'utilisation passée de fluoroquinolones : entre 30 et 365 jours (*Drug Saf 2019, 42, 1025-33*).

Les fluoroquinolones peuvent donc déterminer 3 types de maladies du collagène comme effet indésirable : anévrisme ou dissection de l'aorte, décollement rétinien et tendinopathies. Ces effets indésirables doivent être reconnus et recherchés lors de l'utilisation prolongée de ces médicaments, dont vous trouverez dans les « Brèves des Agences » les nouvelles restrictions d'utilisation.

## Tramadol et douleurs : des notions nouvelles

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

BIP Occitanie a maintes fois évoqué le tramadol, médicament agoniste partiel des récepteurs opiacés de type mu mais aussi IRS (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine) (curieusement) non indiqué comme antidépresseur. Ses effets indésirables nombreux, trop nombreux (de type opiacés comme nausées, constipation, iléus, sédation, hallucinations, troubles de l'humeur, convulsions, bradycardie, dépression respiratoire, dysurie et rétention urinaire, syndrome de sevrage mais aussi sérotoninergiques comme syndromes sérotoninergiques, hyponatrémie, hypoglycémie... ) ont été largement détaillés.

Au-delà de cet aspect de sécurité analytique (à mettre en balance avec celui de la codéine, autre antalgique opioïde de palier 2), voici plusieurs alertes pharmacoépidémiologiques signalant, avec ce médicament souvent prescrit en première ligne (!?) pour éviter les risques bien connus des AINS, un excès de mortalité.

Un premier travail américain a étudié 88 000 patients souffrant d'arthrose, âgés de plus de 50 ans, en comparaison

avec la codéine et plusieurs AINS. Sur une année de suivi, le risque de décès était plus important avec le tramadol par rapport aux naproxène (HR=1.71 (1.41-2.07)), au diclofénac (1.88 (1.51-2.35), au célécoxib (1.70 51.33-2.17)) ou à l'étoricoxib (2.04 (1.37-3.03)). Le risque de mortalité avec la codéine était similaire à celui du tramadol (*JAMA 2019, 321, 969*).

Un autre travail réalisé par une équipe de Corée du Sud est une étude « case cross-over » sur la période 2004 – 2013 incluant plus de 19 000 patients, le plus souvent âgés. Ici aussi, on retrouve un excès de mortalité avec le tramadol (OR=1.77 (1.67-1.87)). Les risques les plus élevés sont retrouvés chez les sujets âgés de plus de 75 ans (OR+2.61), chez les insuffisants rénaux (OR=2.90) ou encore hépatiques (OR+2.09) (*Drug Saf 2019, 42, 785*).

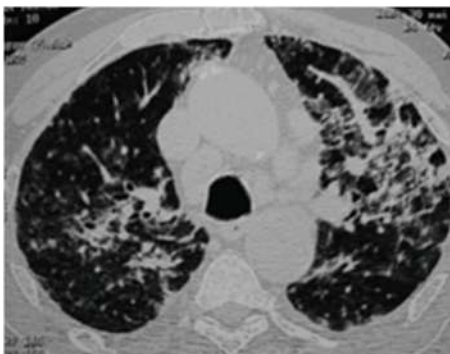
Deux signaux qui ne sont pas sans rappeler l'épidémie des opioïdes qui sévit aux États-Unis mais également en Europe et dont il sera question aux prochaines *Rencontres de Pharmacologie Sociale le mercredi 6 novembre 2019 heures à 19 heures à la Faculté de Médecine de Toulouse (Voir Page 64)*.

## Rappel sur le risque de pneumopathie interstitielle associé à l'amiodarone

Julie Melin et Docteur Virginie Brès – Montpellier

En France, au premier trimestre 2019, près de 480 000 boîtes d'amiodarone (toutes spécialités confondues) ont été remboursées, ce qui fait de ce médicament l'anti-arythmique le plus utilisé. Ses effets indésirables pulmonaires sont potentiellement graves et d'incidence élevée (entre 0,1 et 17 %) (*JAMA 2007, 298, 1312*). La pneumopathie interstitielle est la forme la plus courante. Le mécanisme d'action implique, soit un effet cytotoxique direct, soit une réaction immunologique (*BMJ 1997, 314, 619*).

Les symptômes sont non spécifiques (toux, dyspnée, fièvre et perte de poids) pouvant être confondus avec ceux de l'insuffisance cardiaque. Le diagnostic est difficile du fait d'une présentation clinique polymorphe. Les signes radiologiques sont non spécifiques (infiltrats alvéolaires, ou en verre dépoli, bilatéraux, disséminés ou aux bases, diffus ou patchy souvent asymétriques). Le lavage broncho-alvéolaire est généralement peu contributif, car aspécifique (parfois élévation des CD8) (*BMJ 1997, 314, 619 ; Rev Med Suisse 2005, 1, 30474*)



Les facteurs de risque des effets pulmonaires de l'amiodarone sont notamment une dose cumulative élevée, une dose quotidienne supérieure à 400 mg/jour ou une durée d'exposition supérieure à 12 mois et un âge avancé.

Le traitement consiste en l'arrêt de l'amiodarone et, dans les cas graves, le recours aux glucocorticoïdes généraux. En raison de l'accumulation du produit dans les tissus adipeux et de sa longue demi-vie d'élimination (environ 45 jours), la pathologie pulmonaire peut progresser initialement malgré l'arrêt du médicament. La réintroduction de l'amiodarone est contre-indiquée en raison des risques de récurrence et de fibrose pulmonaire progressive. L'évolution est favorable dans 80% des cas mais la morbi-mortalité reste importante (15% d'insuffisance respiratoire chronique) (*Médecine Ther 2016, 22, 65*).

Si la pneumopathie interstitielle reste la forme la plus courante des effets indésirables pulmonaires de l'amiodarone, la pneumonie à éosinophiles, la pneumonie organisée, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'hémorragie alvéolaire diffuse, les nodules et masses pulmonaires et, rarement, les effusions pleurales entrent également dans l'ensemble des troubles pulmonaires associés à l'amiodarone.

Bien que cet effet indésirable pulmonaire de l'amiodarone soit désormais bien connu, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance continuent à être régulièrement sollicités à ce sujet. Les patients débutant l'amiodarone doivent être informés des effets indésirables potentiels et de la nécessité de signaler rapidement tout nouveau symptôme respiratoire.

## Quels effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

On parle beaucoup actuellement de l'immunothérapie et de ses apports. Ce texte court souhaite, d'une part rappeler ce qu'on entend par immunothérapie et, d'autre part discuter les risques de ces nouveaux médicaments.

L'immunothérapie se définit comme l'utilisation de médicaments modulant le système immunitaire afin d'obtenir une réponse anti tumorale. La cible de l'immunothérapie n'est donc plus la cellule tumorale (comme pour les anticancéreux cytotoxiques classiques), mais les cellules effectrices du système immunitaire, notamment les lymphocytes T. Ces derniers reconnaissent les antigènes tumoraux (c'est-à-dire les cibles localisées à la surface des cellules cancéreuses) puis sont activés afin de déterminer une réponse cytotoxique anti tumorale.

Il existe principalement à ce jour deux types d'immunothérapie:

- les anticorps monoclonaux (mab) dirigés contre une molécule inhibant la réponse immunitaire : ce sont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI Immune Checkpoint Inhibitors) ;
- la thérapie cellulaire adoptive à base de Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) ou de lymphocytes modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur de cellule T dirigé contre un antigène tumoral spécifique (T-cell receptor, TCR) ou un récepteur chimérique (Chimeric Antigen Receptor, CAR, les fameux CAR cells).

## Les antidépresseurs font-t-il prendre du poids ?

Raphaël Der Kasbarian (Interne DES Psychiatrie), Docteur François Montastruc - Toulouse

Une récente étude du BMJ suggère un risque de prise de poids chez les patients exposés aux antidépresseurs au long cours. Le risque de gain de poids (de plus de 5% par an) induit par un antidépresseur concerne 11.2 pour 100 personnes-années avec un OddsRatio de 1.21. Le risque de prise de poids lié à la prescription d'un antidépresseur serait augmenté pendant au moins 6 ans après l'introduction du traitement et majeur durant les deuxième et troisième années (BMJ 2018 361, k1951). Cette prise de poids est variable selon les médicaments et pourrait être expliquée par divers mécanismes pharmacodynamiques, dont l'action antagoniste sur certains récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2c</sub> pour quasiment l'ensemble des antidépresseurs et les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> pour les antidépresseurs imipraminiques et la mirtazapine (Current Psychiatry 2016 15, 9). Cette action serait à l'origine d'une sédation réduisant le métabolisme et d'une augmentation du seuil de satiété stimulant l'apport alimentaire (Proc Natl Acad Sci 2007, 104, 3456). Ce sont d'ailleurs les imipraminiques et la mirtazapine qui entraîneraient la prise de poids la plus importante. Les antidépresseurs ayant un profil plus favorable seraient les antidépresseurs les plus récents (IRS et IRSNa), à l'exception de la paroxétine.

En fonction de ce mécanisme d'action, les effets indésirables de l'immunothérapie diffèrent de ceux de la chimiothérapie. Ils sont de nature immunologique et peuvent toucher tous les organes. Leur spectre est donc très large et leur reconnaissance précoce indispensable car, en raison de la gravité, ils mettent souvent en jeu le pronostic vital s'ils ne sont pas traités précocement.

Les effets indésirables les mieux connus sont actuellement ceux des ICI puisque les thérapies cellulaires adoptives sont encore essentiellement au stade des essais cliniques (BIP en reparlera prochainement).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les rashes cutanés, les colites, les dysthyroïdie, les hypophysites, les hépatites et les pneumonies, complications demandant un diagnostic précoce pour une prise en charge rapide (Rev Med Suisse 2019, 15, 1010).

À suivre car nous savons bien que le profil des effets indésirables (on doit parler d'effets indésirables n'ont pas de « toxicité » comme on l'entend trop souvent pour ces médicaments) mais véritablement connu que des années après la commercialisation de ces produits !

Et à déclarer à son CRPV, seul moyen de mieux les connaître puisque les CRPV sont les (seuls) services cliniques de diagnostic et de prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

En pratique ce risque ne doit pas être négligé et la conduite à tenir, chez les sujets à risque de prise de poids, serait de favoriser la prescription d'un antidépresseur de type IRS en première intention (Can J Psychiatry 2016, 61, 540). Cette recommandation devrait être couplée à des mesures associant la surveillance régulière et précoce du poids et de ses variations, un bilan biologique à intervalle régulier et des conseils hygiéno diététiques pouvant associer un régime prudent à une activité physique régulière. En cas de prise de poids importante (>5% sur un an), une modification du médicament vers un antidépresseur moins pourvoyeur de prise de poids devrait être envisagée.



<http://www.psychomedia.qc.ca/image/2018-05/38831-64613-image>

## Hyponatrémie sous Tramadol

Docteur Claire de Cancaude -Toulouse

Le tramadol est un agoniste des récepteurs opioïdes et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La majorité du tramadol est métabolisé dans le foie, essentiellement par le cytochrome CYP 2D6, et est alors transformé en plusieurs métabolites dont un métabolite actif, 2 à 4 fois plus puissant que le tramadol. Les hyponatrémies sont un effet indésirable "inattendu" du tramadol [ne figurant pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)], mais néanmoins connu et décrit dans la littérature. Les hyponatrémies ont été retrouvées comme un effet indésirable "grave" et fréquent (2,2% des effets indésirables "graves" de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) étudiés) lors du second suivi national des spécialités à base de tramadol, couvrant la période du 01/08/2011 au 31/12/2015. Néanmoins, ce signal a été réfuté par le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) au niveau européen et les hyponatrémies ne figurent donc pas dans le RCP du tramadol.

Entre le 1/01/2016 et le 31/12/2018, nous retrouvons 30 cas "graves" d'hyponatrémie sous tramadol "suspect" dans la BNPV, dont 6 cas dans lesquels le tramadol était le seul médicament "suspect" et un cas dans lequel on retrouvait un IRS au long cours et le tramadol comme seul médicament récemment introduit. La natrémie la plus basse retrouvée était de 121 mmol/l.

Le mécanisme retenu serait celui d'une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), avec pour le tramadol, un risque potentiellement accru lié à l'inhibition de la recapture de la sérotonine pouvant également entraîner des SIADH.

Bien qu'inattendu, il s'agit d'un effet indésirable à ne pas négliger avec le tramadol, même lorsqu'il est prescrit seul !

(Thérapie, 2017, 72; European Journal of Internal Medicine 2019, article in press)

## Pharmacovigilance et Big data

Constance Bordet (Internes des hôpitaux), Docteur François Montastruc – Toulouse

La dénomination « Big Data » est le « buzzword » du moment. On définit les big data comme un important volume de données structurées ou non et ne pouvant pas être analysées par des méthodes traditionnelles. Les Big Data sont caractérisées par 4V :

- ⇒ Volume (nombreuses données),
- ⇒ Variété (divers supports et secteurs concernés),
- ⇒ Véracité (authenticité et exactitude des données)
- ⇒ et Vélacité (enregistrement et analyses en temps réel des données).

En termes d'évaluation du risque médicamenteux, les big data sont utilisées pour la détection, la définition et la validation des signaux de pharmacovigilance. Plusieurs sources de données ont été caractérisées dans la littérature comme des « big data ». On retrouve par exemple les bases de pharmacovigilance (type OMS-VigiBase), MedLine/Pubmed, la base française de l'assurance maladie (SNDS) ou encore Twitter.

Si ces données massives sont précieuses pour l'étude du médicament dans la « vraie vie », elles ont pourtant toutes leurs limites par rapport aux 4 V des « Big data ». Pour contourner ces limites, les approches multi-sources et multi-méthodes favorisent la validation des résultats.

En pratique, la connaissance des avantages et des limites de chaque « big data » par rapport à la question spécifique sur le médicament justifie le savoir-faire des pharmaco-épidémiologistes.



# Médicaments & Reproduction



## Que penser du risque de malformation congénitale après exposition à l'ondansétron pendant la grossesse ?

Docteur Justine Bénévent - Toulouse

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT-3, indiqué dans la prévention des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies. Son utilisation s'est peu à peu étendue aux vomissements incoercibles de la grossesse puis banalisée aux nausées et vomissements du premier trimestre.

Suite à la publication récente d'une étude conduite sur un très grand nombre de femmes enceintes (plus d'un million !) ayant mis en évidence un risque de fente labiopalatine après exposition à l'ondansétron pendant la grossesse (*JAMA* 2018, 320, 2429), l'European Medicines Agency recommande de ne pas utiliser ce médicament au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, bien que les résultats de cette étude

soient statistiquement significatifs, leur pertinence clinique est douteuse. En effet, la différence observée entre les groupes exposés et non exposés n'est que de 3 cas pour 10 000. La puissance de l'étude est telle qu'elle permet la détection d'un effet très faible. Par ailleurs, il existe de nombreuses autres études sur ce médicament qui ne vont pas dans le même sens.

On peut donc s'interroger sur la pertinence du libellé de l'EMA dans les situations de vomissements incoercibles de la grossesse graves et quand les autres médicaments utilisés dans cette indication (doxylamine, métoclopramide) sont inefficaces.

## IVG médicamenteuse : sensibiliser encore aux risques cardiovasculaires !

Docteurs Dominique Hillaire-Buys et Marie-Andrée Thompson-Bos – Montpellier

Un signalement de pharmacovigilance a été effectué auprès du CRPV d'Occitanie-Est, rapportant le cas d'une patiente ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire au cours d'un protocole d'IVG médicamenteuse. Il s'agit d'une patiente de 39 ans (sleeve en 2017, tabagisme actif à 1 paquet/jour, antécédents familiaux cardiovasculaires notables du côté maternel et dans la fratrie). A 8 SA, elle reçoit trois comprimés soit 600 µg de mifépristone Mifégyne®, suivis 48 h après selon le protocole d'un comprimé de misoprostol à 400 µg Misoone®, donné « à faire fondre sous la joue » associé à 100 mg de kétoprofène. Vingt-cinq minutes plus tard, elle présente un malaise brutal avec arrêt cardio-respiratoire et récupère une activité cardiaque après 15 minutes de manœuvres de réanimation bien conduites. Les explorations ultérieures ont mis en évidence un spasme coronarien, responsable d'un trouble du rythme ventriculaire et un défibrillateur automatique est implanté.



présence de facteurs de risques cardiovasculaires et/ou lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale).

L'expérience des CRPV montre que la voie d'administration du misoprostol (notamment « *sublinguale* ») ne semble pas toujours être conforme à l'AMM (*voie orale*) et peut exposer à un pic de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) 2 fois plus élevé (*Contraception*, 2006, 74, 26) et des effets indésirables plus fréquents (*Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295, 943).

L'administration quasi-systématique d'AINS (type kétoprofène), conjointement au misoprostol, peut majorer le risque de survenue de vasospasme coronarien par diminution de la vasodilatation endothéliale notamment. Cette association devrait amener à « *modérer* » l'utilisation systématique d'AINS et à mettre en place des études spécifiques.

Enfin, rappelons qu'il est important d'informer la patiente sur le taux d'échec de la méthode d'IVG médicamenteuse et la nécessité d'une consultation gynécologique avec échographie, deux semaines après, afin de vérifier l'absence de grossesse évolutive. L'information doit aussi être donnée et comprise par les patientes sur le risque tératogène lié au misoprostol en cas de poursuite de la grossesse. Ce risque est globalement faible mais supérieur au risque attendu dans la population générale (*malformations des membres, survenue d'un syndrome de Moebius, d'arthrogryposes, voire de malformations au niveau du système nerveux central*), toutes ces malformations n'étant pas accessibles au diagnostic anténatal.

Plusieurs remarques sont soulevées à la suite de ce cas :

Les effets indésirables cardiovasculaires liés au misoprostol, vasoconstricteur au niveau artériel, notamment au niveau des artères utérines (*Obstet Gynecol*, 2000, 95, 232 ; *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 14, 226) sont bien documentés et inscrits dans le RCP (rubriques « *Précautions d'emploi* » (4.4) et « *Effets indésirables* » (4.8)). Les facteurs de risque sont cardiovasculaires : tabagisme, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire. Ils ont été précisés lors d'une enquête de pharmacovigilance en 2013, ciblée sur les effets indésirables cardiovasculaires coronariens et cérébraux lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Le risque d'effet indésirable vasculaire a ainsi été retrouvé évitable car survenant essentiellement en

## Triptans et grossesse : Prudence !

Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse

Les triptans sont des agonistes sérotoninergiques, indiqués dans les migraines et algies vasculaires de la face, qui possèdent des effets vasoconstricteurs. Chez plus de la moitié des femmes, la migraine s'améliore au cours de la grossesse. Toutefois, chez une petite minorité de femme, il existe une aggravation.

Les données sur les triptans pendant la grossesse sont peu nombreuses mis à part pour le sumatriptan. Les études humaines portant sur plusieurs milliers de patientes ayant reçu du sumatriptan pendant la grossesse sont, à l'heure actuelle, rassurantes en terme de risque malformatif. Au-delà de cet aspect malformatif, on peut s'interroger sur le risque lié aux propriétés vasoconstrictrices de ces médicaments sur le déroulement de la grossesse.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), 4 cas d'avortement ou mort fœtale après une exposition ponctuelle (1 à 3 prises rapprochées) à un triptan, dont un cas

survenu à 19 semaines d'aménorrhée, ont été enregistrés. Par ailleurs, 4 cas de retard de croissance intra-utérin ont été notifiés, dont un ayant conduit à une interruption médicale de grossesse. Pour ces 4 derniers cas, il s'agissait de prises de doses élevées et chronique de triptan (3 à 4 prises par semaine).



<https://resize.prod.docfr.doc-media.fr/img/var/doctissimo/storage/images/media/images/migraine-grossesse-wd-510/4308680-1-fre-FR/migraine-grossesse-wd-510.jpg>

Les causes de mort fœtale ou RCIU sont nombreuses: âge maternel avancé, consommation de tabac, obésité ou certaines pathologies maternelles telles que l'hypertension artérielle. Néanmoins, on ne peut exclure le rôle des triptans dans ces cas en raison d'un mécanisme pharmacodynamique plausible. En effet, les triptans par leur effet vasoconstricteur peuvent générer une hypoperfusion placentaire et donc potentiellement un RCIU ou une mort fœtale (en prise aiguë). Ces cas font également poser la question d'un effet dose.

Chez la femme enceinte, l'utilisation des triptans, et de façon générale des vasoconstricteurs, ne doit pas être banalisée et nécessite de tenir compte de la balance bénéfices/risques.

# Pharmacologie Sociale

## Blanc comme un cachet d'aspirine

Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

L'évolution de la galénique (mise en forme d'un principe actif en vue d'une mise à disposition optimale dans l'organisme) conduit au développement de formes de plus en plus innovantes et sophistiquées : formes à libération contrôlée (implants, patches,...), vecteurs (liposomes, nano sphères micro ou nano capsules ou cristaux,...), etc. Certaines formes pharmaceutiques, au contraire, ont disparu des rayonnages des officines françaises,... mais pas de notre langage quotidien. Il est donc temps d'actualiser notre vocabulaire en matière de formes pharmaceutiques !

Prenons aujourd'hui l'exemple des **cachets**. Imaginés à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, ceux-ci étaient constitués de deux cupules de pain azyme (blanc) de forme ronde, environ de la taille d'une pièce de deux euros, soudées ou emboîtées l'une dans l'autre. Commercialisés sous des noms évocateurs de leurs bienfaits présumés (Kalmine°, Nevralgine°, Euphoryl°, Tricalcine°), ils servaient à l'administration de doses unitaires de principe actif en poudre (pyramidon, phénacétine, aspirine, sels calciques, bleu de méthylène ou mélange secret non précisé !). Ils ne nécessitaient pas l'ajout obligatoire d'un excipient, masquaient les goûts désagréables de leur contenu et les cupules vides pouvaient être vendues aux pharmaciens pour l'élaboration de préparations magistrales personnalisées (Effet placebo garanti !). En revanche, la déglutition

s'avérait parfois plus difficile que prévue... Ils disparaîtront, un siècle plus tard, car leur stabilité n'était plus compatible avec les nouvelles «normes» pharmaceutiques. Et pourtant, bien souvent, « cachetons » et « cachets » remplacent aujourd'hui abusivement le terme approprié de « comprimés ».



[http://www.collections.musee-bretagne.fr/flora\\_rennes/ark:/83011/0033516/doc/392142/high](http://www.collections.musee-bretagne.fr/flora_rennes/ark:/83011/0033516/doc/392142/high)



# Sur d'autres bonnes tables



## Effets indésirables rapportés avec le sécukinumab COSENTYX®

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera - Directrice du CRPV – de Tours

Le sécukinumab, commercialisé depuis 2016, est indiqué par voie sous-cutanée, chez l'adulte, dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique actif et la spondylarthrite ankylosante active. C'est un anticorps monoclonal recombinant qui neutralise l'interleukine-17A (IL-17A), cytokine pro-inflammatoire qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires et joue un rôle essentiel dans la pathogénèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante.

Le suivi national de pharmacovigilance de ce médicament a été confié au CRPV de Tours. L'analyse a porté sur tous les cas d'effets indésirables déclarés avec COSENTYX® aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2017 et tous les cas reçus par la firme pendant la même période.

Ainsi, 521 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 182 graves (35 %) et 339 non graves (65 %) pendant les 17 mois de suivi. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (20 %), les effets digestifs (18 %) et les effets cutanés (17 %). Les infections (104 cas dont 41 graves) sont essentiellement bactériennes et plus rarement fongiques (candidose) ou virales (HSV). Si l'incidence des infections observées dans les essais cliniques était proche de celle de l'étaanercept, leur profil était différent, avec un risque majoré d'infections à candida, expliqué par l'effet du sécukinumab sur l'IL17.

Les effets indésirables digestifs (91 cas dont 49 graves) sont des atteintes iléales ou coliques et des atteintes digestives hautes. Il s'agit de maladie de Crohn (de novo ou de poussées), de colite, d'iléite et de diarrhée sévère. Plusieurs données sont en faveur d'un lien très probable entre poussées de Crohn (plus rarement de rectocolite hémorragique) et de sécukinumab, en particulier son mécanisme d'action et les résultats défavorables des essais cliniques dans cette indication, même s'il s'agit de patients connus comme à risque en raison de leurs particularités génétiques. Les cas d'atteinte digestive haute sont le plus souvent des aphtoses. Parmi les effets indésirables cutanés, figurent des psoriasis induits et des aggravations de psoriasis pour lesquels un effet paradoxal est évoqué via l'IL17 A.

Les EI cardiovasculaires représentent 10 % des cas graves. Il s'agit dans la moitié des cas (10/19) d'infarctus du myocarde (dont un décès), d'angor instable et d'accident ischémique transitoire chez des patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire. Le mécanisme d'action, les données des études cliniques, les cas observés en post AMM et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps diminuant l'IL17 sont en faveur d'une augmentation du risque d'EI artériels avec le sécukinumab chez des patients athéromateux.

Les effets indésirables psychiatriques sont peu nombreux (n=18) mais la moitié sont graves. Il s'agit de syndromes dépressifs ou anxiodépressifs avec comportement suicidaire. Le rôle éventuel de l'IL17 A été évoqué dans la dépression, mais là encore il est difficile de faire la part des choses avec le rôle de la pathologie sous-jacente, même si des dépressions sont rapportées avec un autre AC ciblant l'IL17. Enfin, l'incidence des effets indésirables graves notifiés a été estimée à 4 % des patients traités.

Les données de ce premier suivi permettent de pointer que les effets indésirables graves ont une incidence élevée et que pour plusieurs d'entre eux, le nombre de cas notifiés en France et en Europe, les données des essais cliniques et de la littérature et le mécanisme d'action du sécukinumab plaident en faveur d'un lien probable.

Plusieurs actions ont été proposées pour sécuriser l'utilisation du COSENTYX® comme la contre-indication en cas d'infection fongique en cours, le renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques de maladie inflammatoire du tube digestif, les infections fongiques et les pathologies cardiovasculaires, l'ajout du risque d'aphtose digestive (orale et oesophagienne), d'exacerbation de maladie de Crohn, de colite et d'iléite, d'infection grave (bactérienne pulmonaire et cutanée), de psoriasis (de novo ou aggravation) et d'éruption psoriasiforme.

Réunion du comité technique de pharmacovigilance - CT012018041 – <https://ansm.sante.fr/>, Actual Pharmacol Clin. 2019, 114, 5.

# Brèves des Agences du Médicament

A retrouver sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

⇒ **Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant** : les médicaments à base d'argiles extraites du sol, comme le diosméticte Smecta® disponibles sur ordonnance ou en automédication, sont utilisés en traitement symptomatique de la diarrhée aiguë. Par mesure de précaution, l'ANSM demande de ne plus utiliser ces médicaments chez l'enfant de moins de 2 ans, en raison de la possible présence d'infime quantité de plomb, même si le traitement est de courte durée. L'ANSM rappelle que la prise en charge de la diarrhée aiguë repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques et que si les symptômes persistent chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans le traitement de référence est l'administration de soluté de réhydratation orale (SRO). Les SRO sont des sachets de poudre à verser dans un biberon d'eau, disponibles en pharmacie sans ordonnance.

⇒ **Bélimumab Benlysta® et augmentation du risque de troubles psychiatriques graves (dépression, idées ou comportement suicidaire ou automutilation)** : une augmentation du risque de troubles psychiatriques graves (tels que dépression, idées ou comportement suicidaire, y compris des suicides, ou automutilation) a été observée dans des essais cliniques chez des patients atteints de lupus systémique et traités par bélimumab associé à un traitement standard. Ceci inclut également les résultats récemment obtenus d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo d'une durée d'un an (BEL115467) portant sur 4 003 patients atteints de lupus systémique. Les médecins doivent soigneusement évaluer le risque de dépression, d'idées ou comportement suicidaire ou d'automutilation, en tenant compte des antécédents médicaux du patient et de son état psychiatrique, avant le début d'un traitement par Benlysta.

⇒ **Genvoya® Stribild® et risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection VIH** de la mère à l'enfant en raison d'une réduction de l'exposition pharmacocinétique à l'élvitégravir et au cobicistat au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

⇒ **Quinolones et fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée et risque d'effets indésirables graves et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation** : Les quinolones et les fluoroquinolones sont des antibiotiques administrés par voie systémique ou par voie inhalée, utilisés pour traiter des infections bactériennes au cours desquelles le pronostic vital peut être engagé. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a réévalué ces antibiotiques, en raison du risque d'effets indésirables graves, durables (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux. A la suite de cette réévaluation, le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a jugé que le rapport bénéfice/

risque des quinolones est désormais défavorable. La fluméquine Apurone®, seule quinolone commercialisée en France a donc été retirée du marché. Pour les fluoroquinolones, le PRAC recommande une restriction des indications afin que ces antibiotiques soient réservés aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés.

Ainsi, les médicaments à base de fluoroquinolones ne doivent pas être prescrits :

- pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutive (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses ;
- pour traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- pour traiter des infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO], rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés ;
- chez des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou fluoroquinolones.

Ces médicaments doivent être prescrits avec une prudence particulière chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients ayant bénéficié de greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes, car le risque de tendinite et de rupture de tendon induites par les fluoroquinolones peut être plus élevé chez ces patients. L'utilisation concomitante de corticoïdes et de fluoroquinolones doit être évitée.

⇒ **Alemtuzumab Lemtrada® et restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves** : l'EMA réexamine actuellement le rapport bénéfices-risques de Lemtrada (alemtuzumab) pour le traitement de la sclérose en plaques suite à des notifications de réactions cardiovasculaires graves, d'hépatites auto-immunes nouvellement identifiées et de lymphohistiocytoses hémophagocytaires.

⇒ **Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban Eliquis®, rivaroxaban Xarelto®, dabigatran Pradaxa®, edoxaban Lixiana®/Roteas® et Syndrome des Antiphospholipides (SAPL)** : une augmentation du risque de récurrence d'évènements thrombotiques a été observée chez des patients traités par rivaroxaban dans le cadre d'un

syndrome d'un SAPL. Les autres AODs (apixaban, edoxaban et dabigatran) pourraient également augmenter ce risque par rapport aux AVK tels que la warfarine. Les AODs ne sont donc pas recommandés chez les patients présentant un SAPL, et plus particulièrement les patients à haut risque d'évènements thrombotiques (patients positifs aux 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine I). La poursuite d'un traitement par AOD pour prévenir les récurrences thromboemboliques chez des patients présentant un SAPL doit être réévaluée, en particulier chez les patients à haut risque thrombotique, et un traitement de relai avec un AVK doit être envisagé.

⇒ **Tofacitinib Xeljanz® et risque élevé d'embolie pulmonaire** : ne plus prescrire 10 mg deux fois par jour chez ces patients

⇒ **Méphénésine (Decontractyl® comprimé ; Decontractyl® Baume, pommade) : retrait des AMM le 28 Juin 2019.**

⇒ **Dompéridone (Motilium® et génériques) ; Balance bénéfices/risques défavorable chez l'enfant de moins de 12 ans** : utilisation désormais restreinte aux adultes et aux adolescents. Rappelons les recommandations de bon usage, afin de réduire les risques d'effets indésirables cardiaques graves.

⇒ **Daratumumab Darzalex® et risque de réactivation du virus de l'hépatite B**

⇒ **Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone Androcur®.** Ces modifications font suite à de nouvelles données confirmant que l'acétate de cyprotérone favorise le développement de méningiomes, particulièrement s'il est prescrit à forte dose et pendant une longue durée. D'autres données montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à la prise de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du médicament.

⇒ **Modafinil Modiodal® et risque potentiel de malformation congénitale** en cas d'utilisation pendant la grossesse.

⇒ **Tocilizumab RoActemra® et risque rare d'atteintes hépatiques graves**, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe.

⇒ **Nifuroxazide Ercefuryl®**: prescription médicale obligatoire (Liste I) et contre-indication chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

⇒ **Fébuxostat Adenuric®**: risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues.

⇒ **Polysulfate de pentosan sodique Elmiron® et risque de maculopathie pigmentaire.** Médicament indiqué dans le syndrome de la vessie douloureuse. A la suite de publications décrivant de rares cas de maculopathie pigmentaire lors de l'utilisation au long cours de pentosan, le PRAC recommande aux prescripteurs d'effectuer à leurs patients des examens ophtalmologiques réguliers afin de détecter précocement une maculopathie pigmentaire, en particulier chez ceux traités au long cours.

⇒ **Fingolimod Gilenya® et contre-indication chez la femme enceinte et en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.**

**NB : N'oubliez pas de déclarer à votre CRPV les effets indésirables médicamenteux et d'autres que vous suspecteriez, même s'ils vous paraissent connus (« attendus »).**



# ASMR des Nouveaux Médicaments

## Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

### ASMR III (amélioration "modérée" du service médical rendu)

- **Enzalutamide Xtandi®**, 40 mg, capsule molle et 40 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :  
« Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983149/fr/xtandi](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2983149/fr/xtandi)

- **Pembrolizumab Keytruda®**, 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :  
« En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982864/fr/keytruda](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda)

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

- **Delamanide Delyba®**, 50 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :  
« Dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TBMR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Il convient de

tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984240/fr/delyba](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2984240/fr/delyba)

- **Lanadelumab Takhzyro®**, 300 mg, solution injectable indiqué dans :  
« Prévention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus. »
- **Mélatonine Slenyto®**, 1 mg et 5mg, comprimé à libération prolongée indiqué dans :  
« Traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, atteints du trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou du syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes ».

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982720/fr/takhzyro](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982720/fr/takhzyro)  
[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3080614/fr/slenyto](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3080614/fr/slenyto)

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

- **Encorafenib / Binimetinib Braftovi® – Mektovi®**, BRAF-TOVI 50 mg, 75 mg, gélule et MEKTOVI 15 mg, comprimé pelliculé, indiqués dans :  
- « L'encorafenib en association au binimetinib est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »  
- « Le binimetinib en association à l'encorafenib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3076752/fr/braftovi-mektovi](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3076752/fr/braftovi-mektovi)

#### CONFLITS D'INTERETS

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

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

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

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

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

Le Centre de Pharmacovigilance est une unité clinique de :

- Diagnostic et prise en charge des Effets Indésirables Médicamenteux,
- Informations indépendantes sur les Effets Indésirables Médicamenteux,
- Optimisation du « Bon usage du médicament » en général et chez les sujets à risques en particulier.

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

# Retrouvez-nous sur Facebook

## PAGE FACEBOOK : Service Pharmacologie Médicale Toulouse

Suivez : l'activité du service de Pharmacologie Médicale de Toulouse  
l'actualité sur le Médicament



# A vos Agendas !



 UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER  Hôpitaux de Toulouse  GPSMIP   
 Cercle de Pharmacologie Sociale Midi Pyrénées

## XXI<sup>ème</sup> RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

ORGANISEES PAR :

- > Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMiP)
- > Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse
- > Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier, du Pôle Santé Publique et Médecine Sociale du CHU et de l'UMR INSERM 1027

***Autour du Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE***  
*MCU-PH de Pharmacologie Médicale*  
*Directrice du Centre d'AddictoVigilance de Toulouse*



**Grand Amphithéâtre  
de la Faculté de Médecine  
37, allées Jules-Guesde  
31000 Toulouse**

## **MERCREDI 6 NOVEMBRE 2019** **à 19 heures**

**Programme**

19h00 - Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC

19h15- Conférence du Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE

« Epidémie des Opioides : une urgence de Pharmacologie Sociale ? »

21h00 - Conclusion : Pr Didier CARRIE (Doyen de la Faculté de Médecine)  
Et rencontre avec le conférencier



## 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)