



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



BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France



✧ Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

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

✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

✧ Site Internet : www.bip31.fr

16èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

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

Editorial

Bienvenue au petit TOM Jean-Louis Montastruc

Le petit TOM est né début septembre 2014 : il ne mesure que 18 cm de haut et pèse moins de 200 g. Ses parents (les équipes de La Revue Prescrire et notamment le groupe chargé de la Pharmacovigilance) se portent bien. TOM, c'est le « Petit manuel des Troubles d'Origine Médicamenteuse ».

On le sait, et BIP31.fr le répète souvent, les médicaments ont contribué et contribuent, lorsqu'il s'agit de vrai progrès thérapeutique, à une amélioration importante de la santé des populations. Mais, et BIP31.fr le souligne aussi régulièrement, l'analyse des médicaments et de leurs apports ne doit pas se résumer à un seul côté de la balance, le bénéfique. Il convient aussi d'envisager les risques éventuels, les effets indésirables dont BIP31.fr essaye de rendre compte fidèlement. L'exposition à des médicaments peut, en effet, conduire à de véritables symptômes mimant les maladies, faisant errer le diagnostic et retardant la prise en charge du patient.

Ainsi, l'enseignant de Pharmacologie Clinique doit apprendre à ses étudiants le « réflexe iatrogène ». Tout médecin, pharmacien, infirmier et professionnel de santé doit se poser, en premier lieu, face à chaque plainte de son patient la question majeure : « Et si c'était le médicament ? ». La pratique quotidienne montre à l'évidence la responsabilité des médicaments dans la survenue d'hyponatrémie, angor, hypoglycémie, dermatoses, troubles digestifs, psychiatriques ou autres, toutes pathologies présentées, détaillées, expliquées dans le petit TOM.

Le Professeur Pierre Biron, Professeur Honoraire de Pharmacologie à la Faculté de Médecine, Université de Montréal, regrettait récemment que les maladies médicamenteuses soient les grandes oubliées des études médicales. On pourrait rajouter les études pharmaceutiques comme celles des autres futurs professionnels de santé puisque le médicament ne se résume plus aujourd'hui aux seuls prescripteurs. Voilà donc un vide comblé par ce document unique, sans équivalent actuel. Le petit TOM présente pour chaque pathologie (trouble) le contexte clinique, les facteurs de survenue et les médicaments en cause en expliquant le mécanisme d'action de l'effet indésirable et en hiérarchisant les risques.

Un document désormais indispensable pour nous tous professionnels de santé, que nous soyons praticiens, étudiants ou enseignants. Longue vie au petit TOM. Il va devenir très vite grand car, rappelons-le, la pathologie d'origine médicamenteuse représente la 4^{ème} cause d'hospitalisation : 3 à 4% des entrées dans nos hôpitaux chaque année sont directement dues aux effets indésirables des médicaments. Plus que le nombre d'infarctus du myocarde, par exemple !

L'Ordonnance de BIP31.fr

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

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

Jean-Louis Montastruc

Cette ordonnance concernait une patiente de 88 ans ayant présenté, lors de la remise de la légion d'honneur

à son fils, un malaise avec un pouls à 60. Comme vous êtes un bon médecin, vous n'avez pas attribué uniquement ce malaise à l'émotion. Elle en a vu d'autres, vous êtes-vous dit ! Vous avez pensé aux cours de Pharmacologie où on vous a appris à rechercher systématiquement le médicament (« *Et si c'était le Médicament ?* », « *Ayez le réflexe iatrogène* ») et vous avez demandé les médicaments qu'elle reçoit : *amiodarone*, *donépézil*, *paracétamol*, *indométacine*, *atorvastatine* et des gouttes de *timolol*, rajoutés récemment par son ophtalmologiste.

• **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**

- *L'amiodarone* (Cordarone® et autres) est un inhibiteur des courants potassiques utilisé comme anti arythmique (classe III). C'est aussi un inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P 450, dont le 3A4 et le 2D6. Elle inhibe aussi la glycoprotéine P.
- Le *donépézil* Aricept® est un anticholinestérasique : il exerce donc des propriétés pharmacodynamiques cholinomimétiques renforçant l'activité vagale et des efférences parasympathiques.
- Le paracétamol est un antalgique périphérique, aux propriétés antipyrétiques (mais dépourvu d'effet antiinflammatoire) dont le mécanisme d'action reste encore mal connu (voir [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%2019,%20\(4\),%2044-54.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%2019,%20(4),%2044-54.pdf))
- *L'indométacine* est un AINS.
- *L'atorvastatine* Tavor® est une statine qui abaisse les taux circulants de cholestérol en inhibant l'Hmg-CoA réductase. Elle est une des statines les plus prescrites alors qu'elle n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la mortalité totale (contrairement à une idée trop répandue).
- Le *timolol* Timoptol® est un bêta-bloquant adrénergique qui abaisse la pression intraoculaire en favorisant la sécrétion de l'humeur aqueuse à travers le canal de Schlem. Il est prescrit ici par voie locale comme anti glaucomeux.
- La chute et la perte de connaissance s'expliquent par l'addition des effets de 3 médicaments bradycardisants pris par cette patiente âgée (et donc sûrement avec une altération de la conduction auriculo-ventriculaire liée à l'âge) : *amiodarone*, *donépézil* et *timolol*. Il est probable que le malaise a été précipité chez une patiente limite par l'adjonction du bêta-bloquant par voie locale.
- Cette observation de pharmacovigilance, très classique, illustre le danger des voies locales d'administration des médicaments. Ce n'est pas parce qu'un médicament est administré par voie locale qu'il ne va pas diffuser à la périphérie. On parle

d'effets systémiques des médicaments administrés par voie locale.

- Que faites-vous ?
 - *Révision de l'ordonnance et discussion de déprescription* : L'anticholinestérasique est-il vraiment indispensable ? Est-il toujours efficace ? Discussion avec le cardiologue de l'intérêt actuel de l'amiodarone ? Discussion avec l'ophtalmologiste de l'intérêt actuel réel du timolol ? Ne peut-on pas remplacer un ou plusieurs de ces médicaments, voire s'en passer (déprescrire) ?
 - *Déclaration obligatoire de cet effet indésirable « grave » à son CRPV*. Même s'il est connu (« attendu »). Pour Midi-Pyrénées possibilité de notification en ligne via le lien <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>).
 - *NB* : il est également possible de discuter de l'intérêt du paracétamol avec un AINS. Que cherche-t-on comme effet pharmacologique ? Antalgique ? Antiinflammatoire ? Ne vaut-il pas mieux utiliser un seul médicament à dose plus forte ?

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Emmanuelle Bondon-Guitton

Monsieur T. 33 ans, sans aucun antécédent ni personnel ni familial souffre de rhinite allergique et de congestion nasale. Il va prendre pendant 5 jours de l'Actifed Rhume® (tripolidine + paracétamol + pseudoéphédrine) par voie orale suivi d'oxymétazoline Aturgyl® (voie nasale) pendant 3 jours et acide tiaprofénique Surgam® (voie orale). Au second jour de la prise d'oxymétazoline, il ressent une violente douleur rétro sternale résolutive au bout de 45 minutes. Le lendemain, il est admis aux urgences avec une douleur rétro sternale typique et un engourdissement du membre supérieur gauche. Une élévation de la troponine hypersensible a confirmé le diagnostic et l'angiographie a mis en évidence un spasme sur l'artère inter ventriculaire antérieure proximale avec un flux nul (TIMI 0).

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

REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr

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

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Recueil des effets indésirables médicamenteux auprès des médecins généralistes de Midi-Pyrénées

Geneviève Durrieu

Le recueil des effets indésirables médicamenteux (EIM) repose essentiellement sur la notification spontanée. Cette méthode de base en PharmacoVigilance (PV) permet la génération d'un signal d'alerte par rapport à la sécurité d'un médicament. Cependant, le rendement de cette méthode repose sur la motivation des déclarants, extrêmement variable et affectée par de nombreux biais potentiels. La sous-notification est bien connue, seulement 5% à 10 % des EIM sont déclarés.

La mise place, depuis 2006, d'une visite régulière des établissements hospitaliers régionaux publics et privés de Midi-Pyrénées par des assistants de recherche clinique (ARC) du Centre Midi-Pyrénées de PV (CRPV) a permis une augmentation significative des déclarations d'EIM.

En se basant sur l'expérience acquise dans les établissements de santé (dans le cadre du réseau PharmacoMIP-E), le CRPV Midi-Pyrénées étend ce dispositif auprès des médecins généralistes (MGs) de Midi-Pyrénées. Les ARCs, en créant un lien entre les MGs et le CRPV, facilitent la déclaration des EIM, la diffusion d'informations *indépendantes* sur le Bon Usage du Médicament et contribueront, à moyen et long terme, à optimiser l'usage rationnel du médicament en établissant, un *pont et non un fossé* entre la Pharmacologie Académique et tous les acteurs du médicament.

Si vous souhaitez participer à cette expérience unique, contactez nous : jacquot.j@chu-toulouse.fr

Un nouvel effet (EI) des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : l'hyponatrémie modérée

Jean-Louis Montastruc

Les équipes de Pharmacologie Médicale et de Recherche Clinique de Caen attirent notre attention sur cet EI peu connu. A partir de dossiers hospitaliers de patients sous IPP, les auteurs ont montré que, chez les patients exposés depuis au moins un an, environ 1 sur 3 souffrait d'hyponatrémie modérée avec un rapport de côte (OR) de 4 par rapport aux témoins sans IPP.

Le mécanisme pharmacodynamique serait un effet antidiurétique propre, une potentialisation de la sécrétion de vasopressine (ADH) ou encore un bloc des pompes H⁺/K⁺ ATPase déséquilibrant l'équilibre K⁺/Na⁺/H⁺. Si on sait que la prescription des IPP atteint chaque année la valeur de 16 millions, on conçoit l'importance de cet EI.

Un nouvel EI des IPP à ne pas méconnaître à côté des risques de fracture, d'entérites à *Clostridium difficile*, de pneumopathies communautaires voire de carences nutritionnelles (*Thérapie* 2014, 69, 157).

Incidence des Événements Indésirables Médicamenteux (EIM) au centre 15 du SAMU 31

Emilie Dehours

SAMU, CHU de Toulouse

De nombreuses études se sont intéressées aux EIM dans les services d'urgences (taux d'hospitalisation de 5,9 à 30,9 %) mais aucun travail ne s'est attaché à une particularité française dans la médecine d'urgence, le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU). Dans le cadre d'un master, une étude a donc été réalisée afin de déterminer l'incidence des appels au centre 15 pour des problèmes liés aux EIM.

Il s'agissait d'une étude prospective réalisée au SAMU de Toulouse de janvier 2011 à décembre 2012. Tous les dossiers de régulation médicale dont le diagnostic médical était accident iatrogène, vomissements, malaise, vertiges, hémorragies, allergie ou hypoglycémie ont été inclus. Le critère principal retenu était la présence d'un effet indésirable imputable à un médicament, et ayant entraîné un appel vers le centre 15. L'imputabilité a été affirmée par un panel d'experts en pharmacovigilance selon la méthode française.

L'incidence des appels au centre 15 pour EIM par rapport à l'ensemble des dossiers codés était de 0,9% (IC 95% : 0,8%-1%) (1467/155198). Les EIM ont été considérés comme « graves » dans 51% (IC 95% : 48%-54%) des cas (n=749). Les patients ont été hospitalisés dans 47% (IC 95% : 45%-50%) des cas (n=696) et ont bénéficié d'un conseil médical dans 53% (IC 95% : 50%-55%) des cas (n=771). Le principal EIM retrouvé a été une hémorragie : 42,8% (IC 95% : 40%-45%) des cas (n=628). La classe médicamenteuse la plus fréquemment responsable d'un EIM est celle des anti thrombotiques avec 43,7% (IC 95% : 41%- 46%) (n=641) suivie des insulines avec 18% (IC 95% : 16%-20%) (n=264).

Cette étude a permis de mettre en place une procédure de pharmacovigilance automatisée entre le SAMU 31 et le CRPV de Toulouse. Elle insiste aussi sur la nécessité d'une sensibilisation accrue des médecins à la pharmacovigilance, essentielle pour réduire la sous-notification des EIM et améliorer la prise en charge des patients.

Profil des médicaments pourvoyeurs d'agranulocytose en 2014 : pas de changement notable

Haleh Bagheri

Compte tenu de la commercialisation de nombreux médicaments ces dernières années, une étude récente réalisée par Berlin Case-Control Surveillance Study (FAKOS) a permis d'identifier le profil des médicaments (hors chimiothérapie) suspects à l'origine d'une agranulocytose en 2014.

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée dans 51 hôpitaux de Berlin sur une durée de 10 ans (2000-2010) Un total de 48 cas a été apparié à 755 témoins. Pour 6 médicaments, le risque d'agranulocytose était statistiquement significatif: salazopyrine, clozapine, thiamazole (métabolite de carbimazole, antithyroïdien de synthèse) suivis par noramidopyrine (antalgique non commercialisé en France) et cotrimoxazole.

Ces résultats montrent que la liste des médicaments pourvoyeurs d'agranulocytose n'a pas changé ces dernières années. (*Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 339).

Benzodiazépines et risque de Maladie d'Alzheimer

Jean-Louis Montastruc

Parmi les propriétés pharmacodynamiques des benzodiazépines, on connaît l'effet amnésiant, désormais bien démontré à court terme. Mais, l'effet de cette classe pharmacologique sur la mémoire à long terme reste débattu. On discute depuis de nombreuses années leur rôle (favorisant, déclenchant ou autre) dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer. BIP31.fr en a déjà rendu compte.

Voici une nouvelle étude réalisée à partir d'une base canadienne (RAMQ) par l'équipe de Pharmacologie Médicale et Pharmacoépidémiologie de Bordeaux. Les auteurs ont apparié 1796 patients souffrant de maladie d'Alzheimer depuis au moins 6 ans à 7184 témoins. En prenant soin de contrôler au maximum tous les biais, ils ont trouvé une association entre prise de benzodiazépines et maladie (OR = 1,51). L'association persiste même après ajustement sur l'anxiété, la dépression et l'insomnie. Elle s'avère dose-dépendante et se majore avec la demi-vie de la benzodiazépine (*BMJ* 2014, 349, g5205).

Que conclure ? Que les preuves s'accumulent, même s'il faut rappeler qu'il s'agit ici d'une association et non d'un lien de causalité et que le mécanisme intime reste mal connu.

En pratique, il convient de répéter les leitmotivs si chers aux pharmacologues : éviter les prescriptions trop longues et répétées, sources de dépendance ; tenir compte de l'installation rapide (2 à 3 semaines) d'une tolérance à l'effet recherché (quel qu'il soit) ; discuter chaque prescription avec le patient et tenter avec lui la déprescription ; éviter la prescription « spinale » de benzodiazépine (comme de tout autre médicament d'ailleurs) et tenir aussi compte de la ½ vie des benzodiazépines comme de leurs autres effets indésirables : elles sont aussi sédatives, orexigènes et désinhibitrices (surtout avec de l'alcool).

Exposition accidentelle aux patchs de fentanyl et décès d'enfants

Geneviève Durrieu

Des cas d'exposition accidentelle au fentanyl transdermique, certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des enfants. En septembre 2013, l'agence américaine du médicament (FDA) a recensé 28 cas d'exposition accidentelle au fentanyl depuis 1997, la plupart survenant chez de jeunes enfants âgés de moins de 2 ans. 12 enfants sont décédés et 12 ont dû être hospitalisés. En juin 2014, l'agence française du médicament (ANSM) a communiqué sur les situations à risque d'exposition accidentelle. Deux principales situations ont été identifiées: le transfert du patch du patient traité vers un tiers et l'ingestion accidentelle (en particulier chez l'enfant). L'enfant peut ingérer un patch usagé qui contient encore une quantité importante de fentanyl, un patch qui s'est décollé d'un patient traité ou un patch retiré par l'enfant lorsqu'il est traité. Il est donc important que les professionnels de santé informent et

sensibilisent les patients sur ce risque et les précautions à prendre pour prévenir des expositions accidentelles des jeunes enfants.

Personnes âgées, médicaments psychotropes et chutes

Delphine Abadie

Plus de 30% des pensionnaires de maison de retraite présentent au moins une chute chaque année (*Age Ageing* 1981, 10, 264), avec des conséquences souvent graves (blessures, traumatismes, handicaps...). Certaines études ont estimé que dans les pays développés, les chutes et leurs complications représentent la cinquième cause de mortalité (*Arch Int Med* 2009, 169, 1952). Parmi les nombreux facteurs de risque identifiés, les médicaments sont considérées comme parmi les plus "facilement" modifiables (*J Pharm Pract Res* 2008, 38, 148).

Beaucoup de médicaments psychotropes ont été associés à une augmentation du risque de chute, comprise entre 50 et 70 % (*Arch Int Med* 2009, 169, 1952). Une récente étude de cohorte rétrospective Australienne a évalué le lien entre le nombre de médicaments psychoactifs sédatifs pris par les sujets âgés (neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, antiépileptiques, opioïdes et antimigraineux) et le risque d'être hospitalisé pour une chute (*Drug Saf* 2014, 37, 529). L'équipe a analysé les informations enregistrées entre 2011 et 2012 dans une base de données médicale concernant quelques 73, 690 anciens combattants Australiens. Comme dans d'autres études auparavant, une augmentation significative du risque de chute a été mise en évidence chez les patients exposés à des médicaments psychoactifs par rapport à ceux n'en prenant pas. Plus intéressant, le risque augmentait avec le nombre de médicaments psychoactifs utilisés: il était doublé en cas d'utilisation concomitante de 3 ou 4 médicaments psychoactifs (RR 2.0; IC95% 1.6-2.4) et triplé chez les patients en prenant plus de 5 (RR 3.2; IC95% 1.9-5.2).

Depuis plusieurs années en France, plusieurs rapports d'expertise dénoncent le caractère excessif de la consommation des médicaments psychotropes, en particulier chez les personnes âgées (*Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France*, ANSM, 2013). Les résultats de cette nouvelle étude Australienne constituent un argument de plus pour nous inciter à redoubler nos efforts pour tenter de diminuer autant que possible la prescription des médicaments psychotropes chez le sujet âgé.

Dompéridone et (es)citalopram: une contre-indication à connaître

Emmanuelle Bondon-Guitton et Justine Bénévent

La dompéridone et l'(es)citalopram allongent l'intervalle QT de l'ECG et exposent à un risque de torsades de pointe (*BIP31.fr* 2013, 20,28). A ce jour, le RCP de l'(es)citalopram (Seroplex® ou Seropram®) mentionne dans sa rubrique contre-indication : "Autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT". Le RCP de la dompéridone (Motilium®, Peridys®) ne comporte pas de contre-indication particulière. Pourtant, le thésaurus des interactions de l'ANSM (ansm.sante.fr) indique clairement que le

citalopram et l'escitalopram sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes. En effet, suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la dompéridone, ces derniers sont désormais contre-indiqués en cas de prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT (*lettre diffusée par l'ANSM le 01/09/2014*). En conséquence, on ne doit pas associer dompéridone et (es)citalopram.

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

Le CRPV :

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

Recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

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

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

Addicto Vigilance

Facteurs associés à l'abus de prégabaline

Maryse Lapeyre-Mestre

La prégabaline est un analogue du GABA (classe des gabapentinoïdes, comme la gabapentine) indiqué en France depuis 2006 dans la douleur neuropathique, l'épilepsie et le trouble anxieux. Son action n'est pas directement GABAergique, mais l'inhibition de la sous-unité alpha-2-delta des canaux calciques présynaptiques voltage dépendants conduit à une diminution de l'entrée de calcium dans la cellule, ce qui diminue la libération de neuromédiateurs comme le glutamate.

Depuis 2006, plusieurs cas d'abus et de mésusage ont été rapportés, notamment chez les usagers d'opioïdes par voie intraveineuse, ou comme produit récréatif dans un but d'ivresse.

Le croisement de 5 bases de données suédoises [registre national des prescriptions, des données médicales et des causes de décès, base de données de soins primaires de la région de Stockholm, et base de données sociodémographiques (éducation, revenus, lieu de naissance)], a permis d'identifier une cohorte de 48550 sujets ayant reçu au moins 3 fois de la prégabaline entre juillet 2006 et décembre 2009 (*Eur J Clin Pharmacol 2014;70:197*). Selon cette étude, 8,5% des sujets ont reçu des doses de prégabaline supérieures aux recommandations (600 mg par jour). Les facteurs associés à cette utilisation étaient le jeune âge, le sexe masculin, de faibles revenus, un diagnostic d'épilepsie, un diagnostic ou un traitement de troubles liés à l'usage de substances et l'utilisation antérieure de substances d'abus à des doses excessives.

Ces résultats soulignent la nécessité d'une grande prudence et d'une réévaluation répétée de la prescription de ce médicament de deuxième intention dans cette population à risque.

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

Pharmacologie Clinique

Une autre idée des effets des statines

Jean-Louis Montastruc

Les articles se suivent. Les experts discutent et se contredisent. Le praticien a du mal à faire avoir un avis définitif, connaissant mal la différence entre les RR Risques Relatifs, RA Risque Absolu et autres réductions de ces risques. Une autre façon d'exprimer les résultats des essais et études de Pharmacologie Clinique est le Nombre de Patients à Traiter (ou NNT *Number Needed to Treat*) qui correspond au chiffre de patients nécessaires pour obtenir l'effet (favorable ou fâcheux) recherché.

Les statines offrent un bel exemple de l'intérêt de ce type de présentation.

En prévention cardiovasculaire secondaire et pour un traitement de 5 ans, les valeurs du NNT sont pour les bénéfiques de 83 pour les décès (il faut traiter 83 patients pendant 5 ans pour éviter 1 décès), 39 pour les infarctus du myocarde non fatal et 125 pour les AVC. Pour les risques, les NNT sont de 10 pour les effets indésirables (EI) musculaires (il faut traiter 10 patients pendant 5 ans pour voir 1 EI musculaire) et de 50 pour l'apparition d'1 diabète (BIP31.fr a déjà indiqué que les statines augmentaient le risque de diabète).

En prévention cardiovasculaire primaire et pour un traitement de 5 ans, les NNT sont de 0 pour les décès (aucun effet démontré), 60 pour les infarctus du myocarde non fatal, 268 pour les AVC. Les NNT pour les risques (10 pour le muscle et 50 pour le diabète) sont évidemment les mêmes, car les effets indésirables ne dépendent pas de l'indication évidemment ! (*thennt.com*).

Lumineux, non ?

Il faut bien insister sur le fait que ces chiffres concernent des traitements continus de 5 ans. Ainsi, se pose la question de l'*observance* des statines. La littérature donne des valeurs diverses selon les pays et les indications. Une intéressante étude de nos collègues pharmacologues bordelais présente les données françaises de 2004. Sur plus de 16 000 nouveaux utilisateurs de statines, les paramètres étudiés montrent une adhérence médicamenteuse de faible qualité : le nombre de jours couverts par ces statines varie de 56% chez les patients avec 1 seul Facteur de Risque (FR) à 72% en cas de 3 ou plus FR. La régularité est meilleure en cas de plusieurs FR. Seulement 44% des patients avec 1 FR sont encore traités au bout de 15 mois versus 50% pour 2 FR et 59% pour 3 ou plus (*BMC Cardiovascular Disorders 2011, 11, 46*). On ne dispose pas (malheureusement !) de ces valeurs à 5 ans.

Des données de Pharmacopépidémiologie à intégrer, à connaître et à méditer. Au lieu de nous battre sur l'intérêt ou non de ces médicaments chez tel ou tel malade, ne faudrait-il pas nous assurer d'abord que tous nos patients prennent ces médicaments comme il faut et suffisamment longtemps... Peut-être cela justifierait-il (au moins en partie) les plus 1 milliards d'euros

dépensés annuellement pour cette famille pharmacologique.

Pour en savoir plus sur les statines, leur pharmacologie et leurs effets favorables comme fâcheux, voir <http://bioethique.com/index.php/ethiquedelarecherche/medicaments/65-prescrire-les-statines-a-tout-va>

Pharmacologie et Pharmacovigilance du Phénomène de Raynaud (PR)

Jean-Louis Montastruc

L'équipe de Pharmacologie Médicale de Grenoble publie une superbe mise au point (*Thérapie 2014, 69, 115*) sur cette pathologie caractérisée par une ischémie paroxystique des extrémités en réponse à un stress environnemental. La dysfonction vasculaire reste la clé de la survenue du PR.

L'article présente d'abord les médicaments utilisables : inhibiteurs calciques, prostanoides, alpha 1-bloquants ainsi que les nouvelles pistes pharmacologiques : inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (« *afil* »), nitrés, activateurs et stimulants de la guanylate cyclase soluble, alpha 2 bloquants, inhibiteurs de la Rho kinase voire médicaments du système rénine angiotensine, statines ou sérotoninergiques...

De nombreux médicaments peuvent au contraire aggraver ou révéler un PR : bêta-bloquants, clonidine, ergotés, cytotoxiques, inhibiteurs de tyrosines kinases (« *tinib* »), interférons, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sympathomimétiques (dont la phényléphrine et dérivés et les amphétaminiques), ciclosporine...

A lire sans modération !

Amélioration de la prise en charge des infections bactériennes courantes ?

Agnès Sommet

La recherche pour la découverte de nouveaux antibiotiques n'est pas très dynamique, mais a permis la commercialisation de quelques anti-infectieux ces dernières années. En parallèle, les taux de résistance bactérienne augmentent de façon constante, amenant parfois à des situations d'impasse de prise en charge antibiotique. L'usage rationnel des antibiotiques s'avère donc primordial pour préserver leur efficacité.

Le recours le plus fréquent aux antibiotiques concerne la prise en charge d'infections communautaires courantes telles que les otites moyennes aiguës, les infections respiratoires et les infections cutanées. Une étude récente (*BMJ 2014;349:g5493*) s'est intéressée à l'évolution des taux d'échecs des antibiotiques utilisés en première intention dans ces infections au Royaume-Uni. Malheureusement, au cours des 12 dernières années, il devient de plus en plus difficile d'être efficace face à ces infections, puisque les taux d'échecs ont augmenté de 12% au cours de cette période. Une antibiothérapie de première intention sur 10 est inefficace !

Dans le futur proche, l'innovation en antibiothérapie devrait donc passer avant tout par une amélioration réelle de l'utilisation rationnelle de ces médicaments.

Ivabradine Procoralan® dans l'insuffisance coronaire stable : encore un exemple de la différence entre critère intermédiaire et critère clinique !

Jean-Louis Montastruc

L'ivabradine, analogue structural de l'anticalcique vérapamil, inhibe le courant calcique I_f du nœud auriculo-ventriculaire. Ainsi, elle exerce des effets bradycardisants qui pourraient s'avérer utile dans l'angor puisqu'on considère actuellement une fréquence cardiaque (FC) élevée comme un marqueur du risque cardiovasculaire.

Ainsi, un essai clinique (financé par la firme fabricante) a comparé, après tirage au sort, en double insu, l'ajout d'ivabradine, en sus du traitement standard, au placebo chez plus de 19 000 patients présentant un angor stable avec une FC > 70/min mais sans insuffisance cardiaque.

A 3 mois, comme attendu, la FC a été plus basse sous ivabradine que sous placebo (-10/min). A 28 mois, on n'a trouvé aucune différence ni pour le critère principal (critère combiné associant décès de cause cardiovasculaire + infarctus myocardique non fatal), ni pour chacun de ces 2 critères pris isolément. Même, dans certains sous-groupes (angor limitant l'activité), l'ivabradine majore le critère principal ! Bien entendu, le risque de bradycardie s'élève (de près de 8 fois) sous ivabradine (*New Engl J Med 2014, 371, 1091*).

Que conclure ? Qu'il s'agit, encore une fois, de la démonstration de la différence entre critère intermédiaire (ici la FC) et critère clinique (les complications cardiovasculaires). Rappelons une des grandes règles de la Pharmacologie Clinique : on doit prescrire les médicaments en fonction de leurs effets cliniques pertinents (morbi-mortalité, qualité de vie) bien démontrés, et non pas à partir de supputations physiopathologiques fumeuses, dont l'analyse montre qu'elles ne sont pas validées par les essais cliniques. On doit aussi se rappeler que l'ivabradine fait partie depuis longtemps de la liste des médicaments à éviter de BIP31.fr !

Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013. Le communiqué de l'ANSM

L'édition 2013 du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France confirme la contraction du marché pharmaceutique en valeur constatée en 2012, après un ralentissement progressif au cours de ces dernières années. Ce recul s'explique principalement par les baisses de prix appliquées en 2012 et par le développement du marché des génériques. Toutefois, si le chiffre d'affaires des ventes destinées aux officines a régressé, les ventes aux établissements hospitaliers ont quant à elles augmenté.

Chaque habitant a consommé en moyenne 48 boîtes de médicaments en 2013, de la même manière que pour les deux années précédentes. Plus de 3 médicaments remboursés sur 10 en 2013 sont des génériques.

Les données 2013 font apparaître, comme l'année précédente, un ralentissement de la croissance en valeur du marché pharmaceutique, qui représente environ 26,8 milliards d'euros (20,6 milliards d'euros de

ventes destinées aux officines et environ 6,2 milliards d'euros de ventes aux hôpitaux). Ce marché subit un recul global de -1,4 %, même s'il n'a pas la même évolution en ville ou à l'hôpital, puisque les ventes réalisées en officines ont reculé de 2,4 % alors que celles destinées aux établissements hospitaliers ont progressé de 1,8 % en valeur (versus respectivement -2,8% et +3% en 2012).

Le marché des génériques a continué de progresser en 2013. Il représente désormais 15,5% du marché en valeur et plus de 30% en quantité. L'amoxicilline reste la substance active la plus utilisée parmi les génériques.

Parmi les autres grandes tendances de 2013, on peut noter que :

- Plus de 11 000 spécialités pharmaceutiques différentes sont disponibles en France, correspondant à 2 800 substances actives ;
- Les formes orales sèches représentent toujours plus des deux tiers du marché de ville alors qu'à l'hôpital cette place est tenue par les médicaments injectables ;
- La substance active la plus vendue en ville (en chiffre d'affaire et en nombre de boîtes) reste le paracétamol. A l'hôpital, c'est un antinéoplasique (anticancéreux), le bévacizumab (Avastin) qui réalise le chiffre d'affaires le plus important ;
- Au sein du marché officinal (en ville), les spécialités soumises à prescription obligatoire sont les plus vendues et représentent plus de 84% du chiffre d'affaires et 54 % des quantités vendues ;
- Le marché des spécialités non remboursables est en recul en ville et représente dorénavant moins de 9 % des ventes en valeur et près de 15 % en quantités. La progression observée en 2012 s'expliquait en partie par un « effet de champ », résultant du déremboursement de 150 présentations en mars 2012 (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>).

Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013. Le point de vue du Pharmacologue Médical

Jean-Louis Montastruc

La publication du rapport des ventes des médicaments par l'ANSM doit donner l'occasion au pharmacologue et aux prescripteurs de réfléchir à l'adéquation des prescriptions aux données validées montrant l'efficacité clinique des médicaments figurant dans ce palmarès. Reprenons donc le hit-parade de ces médicaments

En ville, on retrouve sur le podium, paracétamol, ibuprofène et codéine (en association). Viennent ensuite, tramadol (en association), amoxicilline, colchiciférol (vit D3, que l'on peut être surpris de trouver à un tel rang), acide acétyl salicylique, lévothyroxine, phloroglucinol et, pour clôturer le top 10, paracétamol (en association). S'il est satisfaisant de trouver la codéine avant le tramadol, en accord avec les recommandations de l'OMS, on doit s'interroger, une année encore, sur la place des hormones thyroïdiennes.

Existe-t-il vraiment une telle épidémie d'hypothyroïdies dans notre pays ? Cette pathologie est-elle donc si méconnue ? Ou, au contraire, devons-nous, en médecins soucieux du bon usage et en pharmacologue uniquement intéressés par le bien être des patients, nous interroger sur les conditions de prescription, sur les effets à long terme vraiment démontrés ?... A suivre...

Dans le top 20, on note la metformine (la base du diabète de type 2), le diclofenac (qui devrait rétrograder car c'est un coxib caché), l'esoméprazole (isomère de l'oméprazole sans aucune supériorité ni d'efficacité ni d'effets indésirables démontrée), le zolpidem, l'oméprazole, le macrogol, l'amoxicilline + inhibiteur d'enzyme, l'alprazolam (témoin de notre appétence nationale pour les benzodiazépines), le furosémide et, en 20^{ème} position la zopiclone. Finalement, en dehors de la lévothyroxine et de l'esoméprazole, le pharmacologue a trouvé là des grands médicaments bien validés dans leur utilisation.

Les génériques les plus vendus : amoxicilline, tramadol + paracétamol, zolpidem, oméprazole, ibuprofène, esoméprazole, metformine, amoxicilline + acide clavulanique, alprazolam, chlorhexidine + chlorobutanol. Les mêmes réflexions pharmacologiques s'imposent. Rappelons que la notion de générique n'existe pas, à ce jour, pour le paracétamol seul, ce qui explique son absence dans ce palmarès.

A l'Hôpital, l'antineoplasique bévacizumab (Avastin®) vire en tête des spécialités les plus vendues (en valeur), suivi du facteur VIII de la coagulation et de l'immunosuppresseur infliximab (Remicade®).

Comme nous l'écrivions dans le dernier BIP31.fr, il reste encore beaucoup à faire pour le bon usage du médicament !

Les Anticoagulants Directs Oraux (AOD) à l'Académie Nationale de Médecine

Jean-Louis Montastruc

Bip31.fr présente régulièrement au fil de ses numéros les données d'actualité concernant cette nouvelle famille pharmacologique d'anticoagulants oraux. L'Académie Nationale de Médecine (ANM) a publié, en Juin 2014, un rapport d'étape très détaillé sur ces médicaments <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf>. Nous en soulignons quelques aspects et reprenons les conclusions et recommandations.

La **consommation** des AOD n'a cessé d'augmenter depuis leur mise sur le marché avec 117 millions de doses définies journalières en 2013. La population française exposée en 2013 à l'ensemble des anticoagulants oraux (AVK + AOD) a été estimée à 1,5 million de personnes avec un âge moyen 72,5 ans (avec une proportion de patients de plus de 80 ans supérieure à 30%).

L'usage des anticoagulants oraux (AVK + AOD), dont le bénéfice thérapeutique n'est pas discuté, est cependant considéré en France comme la **première cause d'hospitalisation** pour accident iatrogène et comme responsable de 5000 décès/an par accidents hémorragiques.

Les **bases pharmacologiques utiles pour la prescription** sont désormais connues. Sur le plan pharmacodynamique, leur mécanisme d'action intime diffère légèrement de celui des AVK. Alors que les AVK

agissent comme des anticoagulants indirects, les AOD agissent en inhibant directement deux facteurs : la thrombine (facteur IIa) ou le facteur Stuart activé (Xa). Ainsi, sur le plan pharmacodynamique, les AOD n'agissent pas sur une cible nouvelle : ils sont simplement plus spécifiques de certains facteurs de la coagulation que les AVK. Les AOD comprennent donc un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran etexilate, administré par voie orale, un promédicament rapidement converti en dabigatran et 3 « xabans », rivaroxaban, apixaban, edoxaban, des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa libre.

Sur le plan pharmacocinétique, il convient de souligner que :

- Le dabigatran etexilate est un promédicament avec une *biodisponibilité* extrêmement faible et variable du dabigatran rendant compte d'une efficacité clinique très variable et imprévisible.
- Les AOD ont une *demi-vie* plus brève (entre 9 et 15h) que celle de la warfarine (35 à 45 h) AVK de référence, ce qui peut être un avantage en cas d'intervention chirurgicale urgente, malgré l'absence d'antagoniste.
- Tous ces médicaments sont des substrats de la *glycoprotéine P (P-gp)*, protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments. Ils sont aussi (sauf le dabigatran) métabolisés par l'*isoenzyme CYP 3A4* du cytochrome P450. Ce double mécanisme explique ainsi les risques de surdosage avec les médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP 3A4 qui majorent la concentration plasmatique des AOD et augmentent donc leurs effets, tout particulièrement leur risque hémorragique.
- Ces médicaments sont (surtout dabigatran et rivaroxaban) éliminés par *voie rénale*. L'insuffisance rénale, même légère, est donc un facteur de risque de surdosage, non seulement pour le dabigatran ou le rivaroxaban, mais aussi pour l'apixaban ou l'edoxaban. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min (et de 30 ml/min pour le dabigatran). Il convient donc, au-delà des strictes recommandations officielles, d'être particulièrement prudent chez le sujet âgé. En gériatrie, on prêtera une attention toute particulière aux associations de ces AOD aux médicaments susceptibles de réduire leur élimination rénale : diurétiques, AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans...
- La caractéristique *non linéaire* de la pharmacocinétique du rivaroxaban (mais non des autres AOD) rend compte de la difficulté potentielle d'équilibration des patients, pouvant conduire à des surdosages difficilement prévisibles.

Les AOD présentent des **interactions médicamenteuses** cliniquement significatives. Attention notamment lors de l'association avec l'amiodarone, responsable d'une majoration du risque hémorragique. Contrairement à l'idée classique, la prescription des AOD ne s'accompagne pas d'un moindre risque d'interactions que les AVK. Celles-ci sont simplement différentes. Les données pharmacocinétiques de ces

médicaments laissent prévoir un moindre risque d'interactions médicamenteuses avec l'apixaban ou surtout l'edoxaban qu'avec les deux autres AOD.

La partie suivante discute les données (peu nombreuses à ce jour) de **pharmacovigilance** et soulignent l'impossibilité, en l'état actuel, de comparaison avec les AVK. Elles permettent cependant de préciser les facteurs de risque en vie réelle et par exemple ceux des effets indésirables hémorragiques : âge, insuffisance rénale, poids corporel < 50 kg, associations médicamenteuses, pathologies ou interventions à risque hémorragique. Les principaux effets indésirables sont d'abord les accidents hémorragiques (surtout la sphère digestive et plutôt dans les indications médicales) puis thromboemboliques (plutôt au décours de la chirurgie).

L'Académie Nationale de Médecine a donc émis les recommandations suivantes :

- « En l'état actuel des données de la littérature et au vu de celles résultant des pratiques encore récentes, les anticoagulants directs oraux non AVK (AOD) doivent être considérés comme peu différents des AVK aussi bien en termes d'efficacité que de risque en particulier hémorragique: ils en représentent donc une alternative.
- La prudence voudrait qu'un patient bien équilibré par une AVK poursuive son traitement sans qu'on envisage de lui substituer l'un ou l'autre des nouveaux anticoagulants oraux directs, d'autant que la période de substitution est toujours à risque malgré les précautions prises.
- Si le fait de prescrire un nouvel AOD en première intention est scientifiquement et réglementairement licite, l'indication la plus pertinente de ces nouveaux médicaments du fait du recul encore insuffisant pour apprécier leurs performances en vie réelle, devrait être :
 - a. les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible entre 2 et 3 n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte,
 - b. les patients pour lesquels les AVK (hors risque hémorragique) sont contre-indiqués ou mal tolérés,
 - c. les patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR
 - d. les patients qui s'avèrent incapables d'adapter convenablement leur posologie à l'INR ».

La double peine du sujet âgé exposé au Zolpidem : Diminution de la clairance ET potentialisation de l'absorption
Clémence Lotiron, Fabien Despas

Le rapport bénéfice/risques des hypnotiques chez le sujet âgé a déjà été discuté ici même dans les colonnes du BIP31 (*BIP2007, 14, suppl.3,1-3*). Cependant, une étude de pharmacocinétique a retenu notre attention, celle-ci comparant les données de pharmacocinétique du zolpidem entre des sujets âgés et des sujets jeunes (*J Clin Pharmacol 2003; 56, 297*).

Ces travaux montrent une diminution attendue de l'élimination du zolpidem proportionnelle à la diminution de la clairance rénale mais rapportent également une potentialisation de l'absorption de ce principe actif chez le sujet âgé. En effet, dans cette série de 16 sujets « âgés » (61-85 ans) en comparaison à 24 sujets « jeunes » (22-42), l'administration d'une dose orale unique de 5 mg de zolpidem montrent une augmentation significative du Cmax (93 ng.ml chez le sujet âgé vs 40 ng.ml chez le sujet jeune, $P < 0.01$ chez les hommes ; 108 vs 60 ng.ml, $P < 0.001$ chez les femmes) ainsi que de la biodisponibilité. La conjugaison de l'augmentation de la biodisponibilité et de la diminution de l'élimination concourent toutes deux à une augmentation significative de l'Aire Sous la Courbe, soit 400 vs 110 ng.ml.h, $P < 0.01$ chez les hommes ; 398 vs 249 ng.ml.h chez la femme. Les auteurs suggèrent ainsi une possible relation avec les concentrations plasmatiques de testostérone sans pouvoir en expliquer les mécanismes.

Aussi pour des médicaments présentés comme inducteurs de sommeil à demi-vie courte, il est nécessaire d'être prudent quant aux modifications des caractéristiques pharmacocinétiques rencontrées chez des patients sensibles pouvant ainsi en modifier le profil pharmacologique du médicament.

- CONFLITS D'INTERETS

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

Sur d'autres bonnes tables

Préférer la warfarine chez le sujet âgé

Nathalie Bornert-Keller
CRPV de Lorraine

Les ventes d'anticoagulants de type antivitamine K (AVK) ont presque doublé depuis dix ans passant de 7,6 millions de boîtes en 2000 à 13,8 millions en 2010 (http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/1/file/Rapport_Anticoagulants_Juillet_2012.pdf). Les personnes âgées de 75 ans et plus sont les plus exposées, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK en 2011.

Les AVK ont montré leur efficacité chez les sujets âgés. Un contrôle fréquent de l'INR est nécessaire dans cette population, les sujets ayant le plus souvent une fonction rénale détériorée, des comorbidités, des affections intercurrentes aiguës et une polymédication.

La fluindione (Préviscan®) est l'AVK le plus utilisé en France (environ 80 % des prescriptions), bien qu'elle ne soit pas commercialisée dans les autres pays, hormis le Luxembourg. Peu d'études sont disponibles dans la littérature sur la fluindione.

La warfarine (Coumadine®) est l'AVK de référence dans l'ensemble des autres pays. De nombreuses données sont disponibles dans la littérature.

Très peu d'études portent sur la comparaison entre la fluindione et la warfarine, tous deux AVK de longue durée d'action.

La Société Française de Gériatrie et Gérologie a mené dernièrement une enquête incluant 2633 patients âgés de 80 ans ou plus hospitalisés dans un centre de rééducation ou institutionnalisés en maison de retraite et traités par AVK (depuis au moins 7 jours). Les patients étaient majoritairement des femmes (72,9 %), l'indication principale était la fibrillation atriale (FA, 71,4 %). L'efficacité de l'anticoagulation était évaluée par le temps passé dans la fourchette thérapeutique de l'INR selon l'indication (entre 2-3 pour la FA et les thromboses profondes ; entre 3-4,5 pour port de prothèse valvulaire cardiaque).

La proportion du temps de traitement où l'INR était situé dans la fourchette thérapeutique était en moyenne de 58% ($\pm 40,4$ %) et les facteurs de « moindre efficacité » (correspondant à une proportion de moins de 50%) étaient l'hospitalisation en soins de rééducation, l'indication de port d'une prothèse de valve cardiaque, la prescription récente de l'AVK (vs > 12 mois), le traitement par fluindione (vs warfarine), la survenue de 2 chutes ou plus pendant l'année précédente, mais aussi, de façon plus attendue, un antécédent d'INR supérieur à 4,5, un antécédent de saignement majeur et l'utilisation concomitante d'antibiotiques (*Drugs Aging* 201, 30, 1019).

Cette étude trouve écho dans celle de Peyro St Paul (*Presse Méd* 2014 ; 43, 221) qui, sur un effectif plus réduit, met en évidence que les épisodes de sous dosage ou de risque hémorragique sont moins fréquents avec la warfarine comparativement à la fluindione (respectivement $p=0,032$ et $p=0,034$). Par ailleurs, la fréquence des surveillances de l'INR serait significativement diminuée avec la warfarine.

Sur le plan pharmacocinétique, la stabilité du traitement est théoriquement meilleure avec la warfarine, cette dernière ayant une demi-vie d'élimination plus longue que celle de la fluindione (35 à 45 heures vs 31 heures).

Concernant les effets indésirables autres qu'hémorragiques ou thrombotiques, la fluindione est impliquée de façon significative dans des atteintes immunoallergiques de type néphropathie interstitielle aiguë (*Nephrol Ther* 2009, 5, 292), syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (*Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68, 101) et atteintes hépatiques. N'oublions pas que la phénindione, autre dérivé de l'indane-dione actuellement retiré du marché, avait une hépatotoxicité notoire...

La warfarine a une structure coumarinique, très différente des dérivés de l'indanedione. En plus d'être une alternative en cas d'hypersensibilité à la fluindione, il n'y a *a priori* aucune raison de ne pas la prescrire en première intention lorsqu'un AVK est indiqué (*Echos de Pharmacovigilance, Bulletin des CRPV du Grand-Est*, 2014, 8, 4).

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

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

Pharmacologie Sociale

Méfions-nous de la nature !

Céline Caillet

L'engouement pour les préparations à base de plantes et autres types de remèdes 'naturels' est mondial. Leur consommation pour des petits maux ou encore comme compléments dans certaines pathologies chroniques est en augmentation depuis des dizaines d'années.

Bien que les données concernant leur sécurité soient limitées, ces produits exposent potentiellement, de même que les médicaments allopathiques, à une grande variété d'effets indésirables allant de la simple éruption cutanée sous échinacée chez les patients atopiques, aux troubles gastro-intestinaux sous insaponifiables de soja et d'avocat, ou encore à l'hépatotoxicité. L'hépatotoxicité est l'un des effets indésirables les plus décrits. Rappelons les cas d'hépatotoxicité graves sous germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*) utilisée à visée amincissante, qui avaient abouti à son retrait du marché dans les années 90. Récemment, une étude Islandaise à grande échelle a montré que 15% des atteintes hépatiques médicamenteuses étaient imputables à des produits à base de plantes tels que l'angélique et la canneberge ou à des compléments alimentaires (*Gastroenterology*, 2013, 144, 1419).

Rappelons également les interactions avec les médicaments allopathiques telles que celle du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un puissant inducteur des enzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme de nombreux médicaments dont les contraceptifs oraux ou les AVK (cf BIP31, juin 2009).

Il convient également de noter les risques liés à la mauvaise qualité des produits (*Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69, 295). Des contaminations de plantes par des pesticides, des toxines ou encore de métaux lourds tels que le plomb et l'arsenic, dont la contamination provient le plus souvent des sols, peuvent être à l'origine d'intoxications graves. Enfin, de cas d'adultération (addition frauduleuse d'autres médicaments ou substances habituellement soumis à prescription) ont été décrits. On peut citer des hypoglycémies sévères liées à des adultérations de plantes par des antidiabétiques oraux, ou encore des syndromes de Cushing par adultération de préparations indiquées dans l'arthrose par des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Pensons à informer les patients des risques potentiels liés à l'utilisation de ces produits, et notamment les risques liés à leur achat sur internet. Pensons également à notifier les cas suspects au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Médicaments & Reproduction

Exposition paternelle au methotrexate au moment de la conception : quel risque pour le fœtus ?

Grégory Pugnet

Le methotrexate est largement utilisé en Rhumatologie et en Médecine Interne à posologie modérée (comprise entre 7,5 et 30 mg/semaine) pour la prise en charge de pathologies inflammatoires telles que

la polyarthrite rhumatoïde, ou pour le traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA. Alors qu'il est contre indiqué chez la femme enceinte ou allaitante pour son risque tératogène, les connaissances sont minces sur le risque fœtal lié à l'exposition au methotrexate à dose modérée chez le père au moment de la conception. Seuls quelques cas cliniques et une série de cas rapporteraient son innocuité. Toutefois les recommandations françaises préconisent au futur père, en raison de l'effet mutagène du methotrexate, l'arrêt de celui-ci au moins six mois avant toute conception.

Des auteurs, dans une étude de cohorte (*Rheumatology* 2014, 53, 757) comparative, observationnelle et prospective allemande ne rapportent pas d'augmentation du taux de malformations congénitales (OR 1,02 ; 95% IC 0,05-7,0) ou de fausses couches spontanées (HR 1,19 ; 95% IC 0,65-2,17) chez les 113 grossesses étudiées alors que le père était exposé, dans les 3 mois précédents (n=19) ou au moment de la conception (n=94), au methotrexate (15mg/semaine en moyenne). Malgré son manque de puissance et son effectif modéré, cette étude soulève la question de l'intérêt de l'arrêt du methotrexate 3 mois avant la conception chez ces futurs pères (surtout si leur maladie est bien contrôlée) au risque de les exposer à une rechute. En pratique avant tout désir de grossesse, même chez le père, le bénéfice/risque de chaque médicament doit être évalué au cas par cas et tout médicament non indispensable doit être stoppé.

Recherche d'informations médicales sur les forums : Attention !

Lucie Palosse-Cantaloube

Certaines femmes enceintes utilisent internet pour rechercher des informations concernant les médicaments. Les données y sont de diverses qualités, non contrôlées et souvent peu fiables. Nous avons mené une étude ayant pour objectif d'évaluer la qualité et la fiabilité des informations partagées par les utilisatrices des forums concernant les médicaments et la grossesse (*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014).

Nous avons recueilli 115 questions et 214 réponses d'internautes dans 10 forums de langue française. Les médicaments suscitant des questions étaient principalement des médicaments du système nerveux, du système respiratoire et des anti-infectieux à usage systémique. Dans 21% des réponses d'internaute, un médicament était conseillé. Dans un tiers des cas, les médicaments conseillés n'étaient pas sans risque pendant la grossesse (aspirine, psychotropes, ...) ou mal évalués (veinotoniques, tuaminoheptane...). Un exemple marquant est celui d'un internaute ayant recommandé à une femme enceinte souffrant de reflux gastro-œsophagien de prendre du tamoxifène, un anticancéreux anti-œstrogènes...

Notre étude montre que les informations partagées sur les forums concernant les médicaments pendant la grossesse ne sont pas toujours fiables et peuvent être à risque pour les femmes enceintes. Il faut inciter les femmes à poser leurs questions à des professionnels de santé ou les orienter vers des sites Internet fiables.

Effets indésirables des médicaments chez l'enfant via le lait maternel

Isabelle Lacroix

Il existe peu de données dans la littérature sur les effets indésirables des médicaments via le lait maternel. Le passage des médicaments dans le lait reste inconnu pour la moitié des médicaments sur le marché et les données cliniques (suivis d'enfants allaités) sont rares.

Nous avons réalisé une étude (*Eur J Clin Pharmacol*, 2014) pour décrire les notifications d'effets indésirables observés chez les enfants allaités enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Nous avons recueilli un total de 174 cas d'effets indésirables via le lait notifiés entre 1985 et 2011. Dans 63% des cas, l'effet indésirable est survenu chez un nouveau-né (moins de 1 mois) et dans 20% des cas chez un prématuré, populations plus à risque d'effet indésirable en raison d'une immaturité des systèmes de métabolisation et d'élimination des médicaments. Dans un peu plus d'un tiers des cas, l'effet indésirable était « grave ». Dans cette étude, nous avons retrouvé parmi les médicaments impliqués dans les effets indésirables via le lait des antiépileptiques avec notamment des cas de sédation, hypotonie et perte de poids avec la lamotrigine. Le dextropropoxyphène, en 2^{ème} position des médicaments les plus impliqués, a été responsable d'effets « attendus » des opiacés, tels qu'hypotonie, apnée et détresse respiratoire. D'autres médicaments, moins attendus, comme l'hydroxyzine (cas de sédation surtout) et le kétoprofène (1 cas d'ulcère œsophagien, 1 hémorragie méningée et 1 cas d'insuffisance rénale notamment) ont également été retrouvés.

Peu de médicaments passent en quantité importante dans le lait maternel. Toutefois, cette étude montre que certains médicaments, par exemple les antiépileptiques ou les opiacés, peuvent être impliqués dans des effets indésirables chez l'enfant via le lait maternel.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

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

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

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

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

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

Sur

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

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

Brèves de l'ANSM et de l'EMA

A retrouver aussi sur www.bip31.fr

- **Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux (ANSM).** Les résultats de 2 études de pharmacoépidémiologie menées par la CNAMTS et l'ANSM ont été rendus publics. Ils ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique sévère avec les anticoagulants oraux directs (AOD) comparés aux médicaments de référence, les AVK. De même, le passage d'un AVK à un AOD n'augmente pas le risque hémorragique sévère. Il n'est pas non plus montré d'augmentation du risque d'AVC ischémique, embolie systémique ou d'infarctus du myocarde avec les AOD comparés aux AVK.
- **Ivabradine Procoralan®:** Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) a entrepris une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ivabradine. Cette réévaluation fait suite à la publication de résultats préliminaires d'une étude montrant une augmentation modérée mais significative du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde chez les patients présentant un angor symptomatique traités par ivabradine. *NB : ce médicament fait partie depuis sa commercialisation des « Médicaments de BIP31.fr à éviter ». Une raison de plus pour ne pas utiliser l'ivabradine et pour... lire encore plus BIP31.fr !
- **Evolution récente de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs (ANSM).** Le suivi des ventes jusque fin avril 2014 confirme le changement des habitudes des femmes vis-à-vis de la contraception. On a observé une diminution très forte (- 48%) de la vente des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération et une augmentation (+32%) de la vente des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Depuis janvier 2014, le ratio des ventes de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération par rapport aux 3^{ème} et 4^{ème} générations a atteint les 79% versus 21%.

- **Médicaments et déficit en G6PD.** Nouveau référentiel sur le site de l'ANSM <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicament-et-deficit-en-G6PD-l-ANSM-actualise-le-referentiel-Point-d-Information>
- **Acide valproïque et dérivés (Depakine®, Depakote®, Depamide® et génériques)** pendant la grossesse : risque de malformations et de troubles neuro-développementaux http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4bdf03b850c8cbd1961b0abb6b569e4d.pdf
- **Amphotéricine B** : mise en garde pour éviter les erreurs médicamenteuses http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4bdf03b850c8cbd1961b0abb6b569e4d.pdf
- L'usage des **Poppers** n'est pas dénué de risques http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4bdf03b850c8cbd1961b0abb6b569e4d.pdf
- Attention à la **cocaïne coupée** au levamisole http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4bdf03b850c8cbd1961b0abb6b569e4d.pdf
- **Agomélatine Valdoxan® et risque hépatique** : L'agomélatine est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte. A l'issue de l'évaluation des données périodiques du rapport bénéfique/risque (PSUR) de l'agomélatine, le PRAC a été amené à renforcer les mesures de minimisation de risque autour de ce médicament :
 - Contre-indication chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison d'une efficacité non démontrée et du risque potentiellement accru d'hépatotoxicité dans cette population.
 - Remaniement de la rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» concernant le risque hépatique afin de clarifier les modalités de réalisation des contrôles de la fonction hépatique.
 - Par ailleurs, le PRAC recommande la mise en place d'un livret destiné aux patients ayant pour objectif de les sensibiliser sur le risque hépatotoxique de l'agomélatine et l'importance du suivi de la fonction hépatique.
- **Etifoxine Stresam®**: L'indication est désormais "Manifestations psychosomatiques de l'anxiété". Par ailleurs, l'analyse des données disponibles de pharmacovigilance fait apparaître des effets indésirables d'incidence très faible mais pouvant être graves : toxidermies sévères, vascularites ou réactions de type maladie sérique, choc anaphylactique, cytolyse hépatique, hépatite, hémorragies inter menstruelles chez les femmes sous contraception orale, colite lymphocytaire et risque de somnolence en cas de surdosage. Ce médicament doit donc être arrêté chez les patients présentant des réactions cutanées ou allergiques ou des troubles hépatiques graves.
- **Denosumab Xgeva®, Prolia®**: nouvelles informations pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie.
- **Interférons bêta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®) et sclérose en plaques**: risque de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique. Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT), incluant des cas de décès, ont été rapportés au cours du traitement de la sclérose en plaques par des médicaments contenant de l'interféron bêta. La plupart des cas de MAT se sont présentés sous la forme de purpura thrombotique thrombocytopenique ou de syndrome hémolytique et urémique. Des cas de syndrome néphrotique avec différentes néphropathies sous-jacentes ont également été rapportés. La MAT et le syndrome néphrotique peuvent se manifester après plusieurs semaines, voire après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Une attention particulière doit être portée sur tout signe pouvant faire suspecter la survenue d'une MAT ou d'un syndrome néphrotique dont la prise en charge doit être immédiate.
- **Dompéridone (Motilium®, Peridys® et génériques) et risques cardiaques** : la dompéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, utilisé comme antiémétique. A la suite de l'observation d'effets indésirables graves cardiaques (dont l'allongement du QT), les AMM des spécialités à base de dompéridone ont été modifiées en 2004 puis en 2007. En 2011, les professionnels de santé ont été sensibilisés aux risques cardiaques, rares mais potentiellement sévères (arythmie ventriculaire et mort subite) associés à l'utilisation de dompéridone. Après l'observation de nouveaux cas d'effets indésirables cardiaques graves sous dompéridone, l'Agence Belge du médicament a déclenché en mars 2013 une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation, achevée en juillet 2014, a confirmé le risque cardiaque, notamment un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave, voire une mort subite. Ce risque est accru chez les patients de plus de 60 ans, chez ceux qui reçoivent une dose quotidienne de plus de 30 mg ou en cas de prise concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du CYP3A4. De nouvelles mesures de minimisation des risques sont mises en place et notamment la restriction :
 - des indications au seul « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements » ;
 - des doses : la dose maximale quotidienne est de 30 mg chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, et de 0,75 mg/kg chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant (moins de 12 ans) et l'adolescent de moins de 35 kg ;
 - de la durée du traitement qui ne doit généralement pas dépasser une semaine.

De plus, de nouvelles contre-indications chez des patients présentant un risque particulièrement élevé ont été ajoutées : insuffisance hépatique modérée ou sévère, affections qui allongent ou pourraient modifier la conduction cardiaque, affections cardiaques sous-jacentes, prise concomitante de certains médicaments (qui allongent l'intervalle QT, inhibiteurs du cytochrome P450 3A4).

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

ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



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

ASMR I (amélioration "majeure")

- **GLIVEC® (imatinib)** 100 mg et 400 mg, comprimé pelliculé dans l'indication :
 - « Traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.

ASMR II (Amélioration "importante") :

- **BEXSERO® (Vaccin méningococcique groupe B)** suspension injectable en seringue préremplie, dans l'indication :
 - « Immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* groupe B ».
- **IXIARO® (Virus de l'encéphalite japonaise inactivé souche SA(14)-14-2)** solution injectable, dans l'indication de :
 - « Immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois.

ASMR III (Amélioration "modérée") & ASMR IV (amélioration "mineure") :

- **TIVICAY® (Dolutégravir)** 50 mg, comprimés pelliculés dans les indications :

- « En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans ».
 - ASMR III, chez les patients adultes et adolescents en impasse thérapeutique
 - ASMR IV, chez les patients adultes et adolescents naïfs

- **HEMANGIOL® (Propranolol)** 3,75 mg/ml, solution buvable, dans l'indication :

- « Traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique
 - Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
 - Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
 - Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.
- Il doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois. »

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

- **EYLEA® (Aflibercept)** 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie et EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon dans l'indication :
 - « chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ».
- **PALEXIA® (Tapentadol)** LP 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg, comprimé à libération prolongée dans l'indication :
 - « Traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. ».



DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT : Nom (3 premières lettres)

Prénom (première lettre)

Département de
résidence

Date de Naissance:

Sexe

M

F

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Antécédents :

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable :

oui

non

MEDICAMENT(S), suspects ou non

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

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

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

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

PRATICIEN DECLARANT e-mail :

Téléphone :

Cachet

Fait à _____, le ____

Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?

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

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

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

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

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

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé*

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

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

COMMENT DECLARER ?

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

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

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

Soit par fax :

05 61 25 51 16

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

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

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