



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, Pharmacopôle Midi-Pyrénées,
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

Les Matinales 2015 de la Pharmacologie Toulousaine

Le Service de Pharmacologie Clinique, le CRPV et le CEIP-A organisent, chaque année, une réunion de formation et d'informations sous forme d'exposés et tables rondes de travail sur le Médicament et les actualités en Pharmacologie.

Cette réunion aura lieu à la

Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde

le samedi 28 mars 2015 de 9 h à 13 h.

Nous vous attendons nombreux !

Très prochainement déclarez avec votre Smartphone ou Tablette

François Montastruc

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

Une première en France, N'hésitez pas !

VigiBIP
Toulouse

Déclaration d'effet(s) indésirable(s) médicamenteux
Information(s) sur le médicament ou la pharmacodépendance

Déclarer Question Profil

Mentions légales

Le Patient

Informations sur ce patient

Nom : 3 premières lettres *

Prénom : première lettre *

Date de naissance *

Homme

Femme

Pour mieux le connaître

Entrez ici les antécédents du patient

Poids en kg

Taille en cm



Editorial

Prescrire en DCI en 2015... enfin !

Jean-Louis Montastruc

La dénomination commune internationale (DCI) d'un médicament est choisie par l'Organisation Mondiale de la Santé pour être utilisable sans ambiguïté dans un grand nombre de langues. Elle est distincte de la *dénomination scientifique*, définie par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), qui fait appel à la formule chimique. Elle se différencie aussi de la *dénomination commerciale*, nom de fantaisie déposé par la firme au moment de la commercialisation, généralement différent selon les pays, langues et/ou cultures. Le système des DCI a été conçu en 1953 pour servir de langage commun à l'ensemble des professionnels de santé et des patients dans le monde. Cependant, jusqu'à présent, la DCI reste superbement ignorée par tous.

Les DCI se caractérisent par des segments clés (affixes) permettant de grouper les médicaments par familles pharmacologiques (et non pas thérapeutiques)*. Les emballages de médicaments portent le nom du principe actif sous forme de DCI en dessous du nom commercial.

La loi du 29 décembre 2011 (dite Loi Bertrand) relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a programmé pour 2015 l'obligation de prescrire les médicaments en DCI. Signalons cependant qu'il sera toujours possible, après la DCI, de rajouter le nom de marque.

Quel est donc l'intérêt d'une telle prescription en DCI ? Qui dit prescription en DCI dit qualité, sécurité, indépendance et moindre coût de la prescription, tous critères d'une « prescription pertinente » (voir l'article sur ce sujet dans BIP31.fr [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20\(3\),%2026-40.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20(3),%2026-40.pdf)).

- **Prescrire en DCI est synonyme de qualité de la prescription** puisque, grâce au segment clé aisément reconnaissable (« *pril* » pour les IEC, « *lol* » pour les bêta-bloquants...), le prescripteur saura pleinement ce qu'il prescrit, et notamment, ce qui résume tout, la classe pharmacologique du médicament. La DCI permet aussi de détecter les fausses innovations (*me too*) : xème IEC, yème AINS... L'effort de mémoire est moins important pour la DCI que pour les noms de fantaisie car il existe moins de DCI que de noms commerciaux.
- **Prescrire en DCI est synonyme de sécurité de la prescription** puisqu'à partir de la DCI, le prescripteur pourra prévoir les effets indésirables de classe, évitera les associations illogiques et permettra aussi la poursuite de la prescription à l'étranger, élément non négligeable dans ce temps de voyages. Prescrire en DCI évite aussi la redondance des prescriptions.
- **Prescrire en DCI est synonyme d'indépendance de la prescription** puisqu'une prescription « pertinente » doit être destinée uniquement aux bienfaits du malade.
- **Prescrire en DCI est synonyme de prescription moins onéreuse** puisque la

prescription en DCI favorise l'acceptation des génériques par le patient et leur délivrance par le pharmacien.

Espérons que des arguties administratives, dont raffole malheureusement notre pays, ne retarderont pas la mise en place d'une telle mesure si utile aux malades, aux professionnels de santé et à la collectivité.

*Il est possible de retrouver la liste des principaux segments clés des DCI sur le Lexique de Pharmacologie Médicale des Facultés de Médecine de Toulouse (http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lexique_de_pharmacologie_2014_copie.pdf)

Erratum

Une autre idée des statines : erratum

Une erreur s'est glissée dans la rédaction du paragraphe sur les statines en prévention primaire dans le numéro 3 de BIP31.fr de 2014 (http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bip_2014_no3.pdf). Il fallait lire : « en prévention primaire et pour un traitement de 5 ans, le NNT* est infini (aucun effet démontré) ».

Merci à notre confrère le Docteur Michel Grehant, cardiologue à Figeac et fidèle lecteur de BIP31.fr. Celui précise avec juste raison : « le NNT* tend au contraire vers l'infini : il faudrait traiter un nombre infini de patients pour éviter un décès ».

* NNT : Nombre de patients à traiter pour éviter un événement.

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

Emmanuelle Bondon-Guitton

Cette ordonnance concernait un patient de 33 ans qui avait présenté un syndrome coronarien aigu alors qu'il souffrait d'une simple rhinite et congestion nasale. L'interrogatoire avait permis de connaître les derniers médicaments pris par le patient : l'association triprolidine + paracétamol + pseudoéphédrine (pendant 5 jours), oxymetazoline et acide tiaprofénique (pendant 3 jours).

- **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**
 - L'oxymetazoline (Aturgyl®) et la pseudoéphédrine (Actifed Rhume®) sont des sympathomimétiques directs et indirects, stimulants les récepteurs alpha adrénergiques. Ils entraînent une vasoconstriction des vaisseaux de la muqueuse nasale, permettant la décongestion nasale.
 - L'acide tiaprofénique est un AINS.
 - La pathologie coronaire présentée par ce malade est la conséquence d'une vasoconstriction périphérique due au passage systémique des vasoconstricteurs nasaux. Les AINS sont plutôt responsables d'un effet thrombotique par inhibition de la

synthèse des prostacyclines (époprosténol). La durée maximale d'un traitement par vasoconstricteur nasaux doit être de 5 jours.

- Ce cas souligne le danger potentiel de ces médicaments, même si ils sont pris par voie nasale et/ou par des patients sans facteur de risque.
- **Que faites-vous ?**
 - Contre-indiquer les vasoconstricteurs nasaux chez ce patient.
 - 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 et de l'acide tiaprofénique, 2 antipyrétiques, dans le cadre d'une rhinite où la fièvre n'est pas systématique.

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Jean-Louis Montastruc

Monsieur T. 63 ans, 98 kg est diabétique de type 2 traité par metformine, et saxagliptine. A la suite d'une lourde chute à domicile le matin, il prend vers 11 h en automédication (ce médicament avait été prescrit à sa femme) du tramadol associé à du paracétamol. Une heure après (12h), il signale à son épouse des sensations vertigineuses, des sueurs et finalement, il présente une syncope avec perte de connaissance. Vous êtes appelé en urgence.

- **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

Fibrillation auriculaire : qui fait saigner le plus, la warfarine ou le dabigatran ?

Jean-Louis Montastruc

Le dabigatran Pradaxa® a obtenu une AMM pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à partir des données de l'étude RE-LY. Cet essai de non infériorité, en comparant de façon non aveugle à la warfarine, n'a pas montré de différence dans le taux de mortalité ou de saignements majeurs entre les deux médicaments. Néanmoins, il a trouvé une supériorité du dabigatran par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC avec un plus haut risque de saignements digestifs et une réduction des hémorragies cérébrales. Même si ces derniers résultats ne sont que

des critères secondaires (donc à considérer comme non démontrés à ce jour), ces « avantages » ont été largement promus par les firmes, ce qui conduit à la large consommation actuelle de ces nouveaux anticoagulants sans qu'il existe absolument une base rationnelle à cet usage (voir le numéro 3 de 2014 de BIP31.fr).

On sait cependant que les patients des essais cliniques sont des patients « expérimentaux », choisis, sélectionnés et « bichonnés ». Ils ne correspondent que de très loin aux malades de notre pratique quotidienne... On attend donc avec impatience les données de pharmacoépidémiologie, de la vraie vie !

Voici une intéressante étude hispano-américaine réalisée sur la base américaine de remboursement Medicare. Les auteurs ont identifié une cohorte de 1302 utilisateurs de dabigatran et une autre de 8102 sujets sous warfarine entre 2010 et 2011. La prescription de dabigatran est associée à un plus haut risque de saignements que la warfarine : HR = 1,30 (IC 95% : 1,20-1,41). Il en est de même pour les saignements majeurs (HR = 1,58) ou encore digestifs (HR = 1,85). Par contre, le risque hémorragique cérébral est plus élevé sous warfarine (HR = 0,32) (comme dans les essais cliniques). Les patients les plus exposés à ces effets indésirables hémorragiques du dabigatran sont les Afro-américains et les insuffisants rénaux chroniques (*JAMA Intern Med* 2014.5398).

Dans la vraie vie, le dabigatran semble donc faire plus saigner que la warfarine. Intéressant et utile, non, l'analyse pharmacoépidémiologique ?

Qu'est-ce que le syndrome sérotoninergique ?

Delphine Abadie

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5HT), est une monoamine découverte il y a une soixantaine d'années. Ses effets physiologiques ne se limitent pas à la régulation des troubles affectifs. La 5HT participe en réalité à la régulation de toutes les grandes fonctions de l'organisme.

A des degrés divers, de nombreux médicaments augmentent la transmission sérotoninergique. C'est le cas de la quasi-totalité des antidépresseurs, agissant en grande majorité comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), parfois avec une action complémentaire sur la noradrénaline. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO, dont le millepertuis et certains antidépresseurs et antibiotiques peu utilisés), en inhibant la voie majeure de dégradation de la sérotonine, ont un effet sérotoninergique très puissant. Les principaux autres médicaments augmentant significativement la transmission sérotoninergique sont certains opioïdes IRS (dont le tramadol), les amphétamines (puissants stimulants de la libération de sérotonine), le lithium (mécanisme multiple encore mal élucidé) et, dans une moindre mesure, les triptans (agonistes de certains récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques). Utilisés également parfois à visée antidépressive, les compléments alimentaires à base de tryptophane (acide aminé indispensable à la synthèse de sérotonine) peuvent également élever de façon importante les taux de sérotonine.

Le Syndrome Sérotoninergique (SS), dose-dépendant, survient en cas de transmission sérotoninergique excessive au niveau central et périphérique. Il se manifeste par une hyperexcitabilité neuromusculaire prédominant aux membres inférieurs (surtout myoclonies et hyper-réflexie, tremblements fins des extrémités, parfois rigidité dans les cas "graves"), neurovégétative (hypo ou hypertension artérielle, tachycardie, frissons, fièvre, sueurs, éventuellement coma) ainsi que par des troubles psychiatriques (agitation, confusion) et digestifs (diarrhée). Les manifestations cliniques varient selon le niveau d'augmentation de la transmission sérotoninergique, et s'échelonnent de symptômes difficilement perceptibles et bénins, relativement fréquents, à des manifestations "graves" voire létales, rares.

Le plus souvent, le SS se manifeste dans un contexte d'interaction médicamenteuse (association de 2 médicaments pro-sérotoninergiques et/ou interaction pharmacocinétique) ou en cas de surdosage d'un médicament sérotoninergique. Néanmoins, un SS peut également s'observer en monothérapie à doses thérapeutiques chez certains patients plus vulnérables. Quelle que soit sa cause, le SS se manifeste très rapidement, souvent de façon abrupte dans les heures suivant le changement médicamenteux à l'origine de l'augmentation de la transmission sérotoninergique. Les principales différences avec le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) sont liées au fait que ce dernier se développe sous neuroleptiques beaucoup plus progressivement (sur plusieurs jours) et qu'il se caractérise surtout par une rigidité extrapyramidale.

Chez les patients recevant déjà un médicament sérotoninergique de façon régulière, il faut autant que possible éviter d'en ajouter un autre. Certaines mesures relativement simples peuvent aider à y parvenir. D'une façon générale, il convient chez ces patients:

1. d'éviter les médicaments sérotoninergiques non psychiatriques (par exemple, préférer la codéine au tramadol),
2. de ne prescrire qu'un seul antidépresseur à la fois,
3. de les prévenir des risques liés à l'automédication (tryptophane et millepertuis) et,
4. de ne jamais ajouter un IMAO.

Bilan de l'année 2014 en Pharmacovigilance

Geneviève Durrieu

1. Réévaluation de la balance Bénéfice/Risques - Médicaments à éviter

- **Diacérine (Art 50®, Zondar®)**, antiarthrosique au mécanisme mal connu. Absence d'efficacité démontrée. Expose à des effets indésirables digestifs "graves" (dont hémorragies digestives et des mélanoses coliques), des oedèmes de Quincke et des hépatites. *En rester au paracétamol.*
- **Ranélate de strontium (Protélos®)**, suspension puis maintien sur le marché de ce médicament à l'efficacité modeste mais aux effets indésirables disproportionnés: accidents thromboemboliques veineux, infarctus du myocarde, réactions allergiques graves à type de DRESS. *Privilégier d'autres alternatives.*

- **Naftidrofuryl (Praxilène®)**, restriction de l'indication au traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI : efficacité mineure associée à un risque d'effets indésirables "graves" (risque d'atteinte hépatique de type cytolytique aigu et risque d'ulcération de la muqueuse buccale). *Privilégier d'autres alternatives.*
- **Dompéridone (Motilium®, Péri dys®, ...)**, antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques, neuroleptique « caché » : risque confirmé d'effets indésirables cardiaques "graves" notamment allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, arythmie ventriculaire grave, voire mort subite. *Attention, risque augmenté chez les patients de plus de 60 ans, pour une dose quotidienne de plus de 30 mg ou en cas de prise concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou inhibiteurs du CYP3A4.*
- **Ivabradine (Procoralan®)**, bradycardisant antiangoreux (apparenté au vérapamil) confirmation du risque d'effets indésirables cardiaques « graves » (décès, bradycardies, infarctus du myocarde) déjà rapportés dans les premiers essais cliniques. *Choisir des médicaments mieux évalués.*

2. Effets indésirables à connaître

- **Aripiprazole (Abilify®)**: par son effet agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques, ce neuroleptique (comme les agonistes dopaminergiques) est pourvoyeur de troubles compulsifs et d'hypersexualité (*Thérapie 2014 Oct Epub*).
- **Etifoxime (Stresam®)**, un médicament ancien prescrit dans l'anxiété: efficacité mal évaluée associée à des effets indésirables "graves" dont hépatites, DRESS, Stevens-Johnson et Lyell.

3. Effets indésirables "évitables"

- **Uvestérol vitaminé Adec®**: encore de nouveaux cas de malaises (hypotonies, cyanoses, apnées, syncope,...) lors de l'administration de ces médicaments chez le nouveau-né et le nourrisson. *Préférer d'autres spécialités contenant la vitamine D.*
- **Fentanyl dispositifs transdermiques**: des cas d'exposition accidentelle survenus tous chez des enfants, dont certains d'issue fatale. La majorité des accidents concernait une ingestion de patch usagé par l'enfant. *Pour prévenir ces accidents, il est important d'informer le personnel soignant et les patients sur les précautions à prendre lors de l'utilisation de ces patches.*

4. Autres informations

- **Incrétinomimétiques et pancréatites** : risque augmenté dans une étude récente "cas/non-cas" (*Acta Diabetol 2014, 51, 491*), réalisée à partir de la base française de Pharmacovigilance. *En rester aux hypoglycémiantes qui ont fait leurs preuves.*

- **Méthylphénidate** : futures recommandations de la HAS sur la "Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité". Les données de pharmacologie, d'efficacité et de pharmacovigilance sont, dans ce rapport, trop insuffisantes. *Attention à ce que les prescripteurs ne deviennent pas trop actifs!*
- **Base de données publiques des médicaments**: accessible sur le site de l'ANSM ou sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>, une base de référence d'accès gratuit.
- **PharmacMIP-A**: mise en place d'un système de recueil des effets indésirables médicamenteux auprès des médecins généralistes de Midi-Pyrénées avec visite d'un assistant de recherche clinique, représentant du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance. **N'hésitez pas à nous contacter! pharmacovigilance@chu-toulouse.fr** (Compte rendu du Forum de Ranguel des Facultés de Médecine de Toulouse, 16 octobre 2014).

Antiagrégants thiénoxyridines chez les patients avec syndrome coronarien aigu sans élévation de ST
Jean-Louis Montastruc

Les thiénoxyridines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel) exercent leur action antiagrégante plaquettaire en agissant comme antagoniste de l'adénosine au niveau d'un de ses récepteurs plaquettaire : le récepteur P2Y12. Ces médicaments empêchent la cascade conduisant à l'activation plaquettaire. Des travaux récents ont discuté la balance bénéfice risque chez les patients recevant une angioplastie percutanée.

Une revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques et des études observationnelles réalisées par une équipe française (*Br Med J* du 24 octobre 2014) portant sur plus de 32 000 patients avec syndrome coronarien aigu sans élévation de ST n'a pas permis de mettre en évidence une réduction de la mortalité [OR = 0.90 (IC 95% 0.75-1.02)], même si on ne considère que les essais cliniques [OR = 0.90 (0.71-1.14)]. On trouve des résultats identiques chez les patients ayant eu une angioplastie.

Par contre, cette analyse met en évidence une majoration du risque hémorragique de 30 à 45% [OR = 1.32 (1.16-1.49)].

Bien que cette étude ne repose pas sur les données individuelles, elle discute l'intérêt de cette classe pharmacologique quelle que soit la stratégie adoptée, invasive ou non. Les auteurs terminent en signalant que leur travail n'est pas en faveur d'une utilisation systématique de routine chez de tels patients.

Co-trimoxazole + IEC (ou sartans) : une association dangereuse ?

Jean-Louis Montastruc

Le co-trimoxazole (Bactrim®) possède une similarité structurale et pharmacodynamique avec le diurétique épargneur de potassium, amiloride. Il bloque aux doses usuelles le canal sodique épithélial au niveau du tube distal, freinant l'élimination du sodium. Environ 80% des patients sous cet antibiotique présentent des taux élevés de potassium et 6% développent une hyperkaliémie. On sait que l'association co-trimoxazole + IEC majore de 7 fois le risque d'hospitalisation pour hyperkaliémie par rapport à l'amoxicilline + IEC.

Des auteurs canadiens se sont demandés si cette association majorait le risque de mort subite. A partir d'un suivi de population de l'Ontario de 66 ans ou plus de 1994 à 2012, les auteurs ont isolé 1027 décès après une exposition à un antibiotique et comparé à 3733 témoins. Par rapport à l'amoxicilline, le risque de mort subite sous co-trimoxazole est significativement élevé : OR = 1,38 (IC 95% : 1,09-1,76) avec une valeur plus importante à 14 jours (OR = 1,54). Ceci correspond à environ 3 morts subites dans les 14 jours pour 1000 prescriptions de co-trimoxazole + IEC (ou sartan). Une association existe aussi avec la ciprofloxacine (qui allonge le QT, OR = 1,29) mais pas avec la norfloxacine ou la nitrofurantoïne (*BMJ* 2014 ; 349 :g6196, 30 octobre 2014).

L'association co-trimoxazole + IEC (ou sartan) est donc véritablement à risque de mort subite, probablement en raison de la majoration de la kaliémie. Association à surveiller, à discuter voire à éviter en fonction du contexte.

Au-delà des « classiques » études de cohorte et cas/témoins

Agnès Sommet

La Pharmacoépidémiologie est une discipline pharmacologique empruntant à l'épidémiologie ses méthodes pour évaluer en population les bénéfices, les risques et les modalités d'utilisation des médicaments. Pour cela, les schémas d'étude les plus fréquemment utilisés dans les bases de données de santé sont les cohortes ou les cas/témoins.

Une alternative à ces schémas d'étude classiques est représentée par les séries de cas dans lesquels chaque individu est son propre témoin (*Self-Controlled Case-Series* ou *SCCS*). Ce schéma d'étude est utile pour étudier l'association entre une exposition médicamenteuse transitoire et un événement indésirable. Le principe consiste à considérer chaque individu comme son propre témoin et à reconstruire l'histoire de l'exposition médicamenteuse. Plusieurs périodes sont définies a priori : les périodes à risques consécutives à l'exposition, et les périodes témoins pendant lesquelles n'existe pas d'effet de l'exposition. L'incidence de l'évènement est ensuite comparée entre ces différentes périodes. Cette méthode a été développée initialement pour les vaccins.

Le principal avantage de ce schéma d'étude est représenté par le fait qu'il ne nécessite d'étudier que des cas d'effet indésirable, situation fréquente en pharmacovigilance. Malgré cela, ces études restent encore peu fréquemment utilisées. Une revue de la littérature concernant les études pharmacoépidémiologiques sur bases de données en santé publiées en 2011 (*Rev Epidemiol Santé Pub, 2014, S148*) a identifié 64 études de cohorte, 24 études cas/témoins et 2 études de type SCCS. Il est à parier que nous allons entendre parler de plus en plus de SCCS dans un futur proche !

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

Le CRPV :

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

Recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

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

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

AddictoVigilance

Mécanismes d'action des substances pharmacologiques en relation avec leurs interactions médicamenteuses : l'exemple du nalméfène Selincro®

Margaux Lafaurie et Anne Roussin

Le nalméfène, récemment commercialisé en France, est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez des patients ayant une dépendance à cette substance avec une consommation à risque élevé. Sa prescription doit être associée à un suivi de son observance et de la réduction d'usage d'alcool. Comme pour toute substance pharmacologique, la connaissance de son mécanisme d'action est essentielle pour rendre compte de ses effets cliniques et des interactions médicamenteuses potentielles d'ordre pharmacodynamique.

Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu et delta et un agoniste partiel des récepteurs kappa. La diminution de consommation d'alcool est ainsi liée à son effet de modulation de l'action du système opioïde endogène sur le circuit de la récompense mésolimbique. Cependant, comme tout antagoniste des récepteurs opioïdes mu (tels la naloxone ou encore la naltrexone), le nalméfène expose à un risque de syndrome de sevrage lors de la prise concomitante d'agonistes opioïdes. Ainsi, il est écrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) retrouvé dans la base de données publique des médicaments (sur le site de l'ANSM), que l'usage du nalméfène est contre-indiqué chez des patients prenant des analgésiques opioïdes, ou ayant des antécédents récents de dépendance opioïdes ou encore chez ceux pour lesquels une consommation récente d'opioïde est

suspectée. Il est important de ne pas oublier que les médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone) sont des agonistes des récepteurs opioïdes.

Il ne faut donc pas prescrire le nalméfène (ni la naltrexone) chez des patients traités par un médicament de substitution aux opiacés.

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

Pharmacogénétique

Emmanuelle Bondon-Guitton

Il existe une variabilité interindividuelle qui fait que certains patients ne répondent pas à un médicament ou présentent un risque accru de survenue d'effets indésirables. Cette variabilité s'explique par des caractéristiques cliniques ou génétiques différentes d'un patient à un autre. Les posologies de certains médicaments peuvent donc être adaptées en fonction de ces caractéristiques.

Par exemple, pour la warfarine, la posologie variera en fonction du poids et du statut tabagique du patient mais également d'une éventuelle sensibilité augmentée pour le récepteur de la warfarine (mutation du gène VKORC1) ou du caractère de métaboliseur lent pour la warfarine (mutation du gène CYP2D6). Le statut génétique du patient pour le VKORC1 et le CYP2D6 est établi grâce à un test génétique.

Comme tous les tests diagnostiques, les tests génétiques ont des caractéristiques qui précisent leur capacité discriminante (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative) et leur reproductibilité.

En pratique, de très nombreux tests de pharmacogénétique sont disponibles même si la pertinence clinique n'a pas été prouvée pour tous (c'est le cas du dépistage des métaboliseurs lents du tamoxifène, qui seraient des mauvais répondeurs). Certains tests sont obligatoires, comme par exemple en génétique moléculaire de la tumeur pour limiter le risque de non-réponse au médicament et avant toute introduction d'abacavir chez un patient VIH afin d'éviter la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité (test HLA-B*2751) (*Communication au Forum des Facultés de Médecine de Toulouse, 16 octobre 2014*).

Les vrais nouveaux médicaments en Médecine Générale en 2014

Jean-Louis Montastruc

Le forum des Facultés de Médecine de Toulouse du jeudi 16 octobre a abordé, comme les années précédentes, ce vaste sujet. Plusieurs nouveaux médicaments nous ont été proposés. Sont-ils pour autant des innovations utiles pour nos malades ? Que nous disent les données pharmacologiques et les résultats des essais cliniques ?

- La famille des *antihyperglycémiant*s s'est enrichie d'une classe pharmacologique, les *glifozines*, inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 du glucose au niveau du tubule rénal. Ces glifozines (dapaglifozine Forxiga®, canaglifozine Invokana®) sont donc des glycosuriques. Elles restent sans effet chez l'insuffisant rénal et leur prise s'accompagne d'une perte de poids de 1 à 2 kg. Leur mécanisme d'action explique leurs principaux effets indésirables, dominés par des infections urogénitales et le risque d'hypotension artérielle (surtout en association avec les diurétiques, interaction à surveiller). Si les glifozines réduisent l'HbA1c de 0,6% en moyenne au bout de 24 semaines, on ne dispose à ce jour d'aucune donnée sur leur efficacité clinique (effectiveness) en vie réelle. Il faut attendre d'en savoir plus au-delà du simple critère intermédiaire biologique (glycémie ou HbA1c). Une nouvelle *gliptine* (incrétinomimétique inhibiteur de DPP4, linagliptine Trajenta®) a été commercialisée. Elle ne se distingue pas de ses congénères et reste, ici encore, uniquement étudiée sur des critères non cliniques. Les risques d'effets indésirables des gliptines ont été déjà largement détaillés dans www.BIP31.fr : hypersensibilités graves (dont Lyell), pancréatites, effets indésirables cardiaques (troubles de la conduction), infections...
- Un *antagoniste des récepteurs opioïdes mu nalméfène* Selincro® a été proposé pour réduire la consommation d'alcool en cas de pharmacodépendance. On doit regretter la qualité insuffisante des essais cliniques, avec, par exemple, l'absence de comparaison avec les médicaments de référence de la famille (naltrexone, acamprosate). La pertinence clinique de la réduction de la prise d'alcool dans les essais (-5 à 9 g/j % placebo) reste à préciser (ASMR = 4).
- Un *opioïde tapentadol* PALEXIA® a été commercialisé comme antalgique dans les douleurs cancéreuses sévères de l'adulte (SMR faible, ASMR = 5).
- On a beaucoup parlé de l'association *tétrahydrocannabinol* (THC, un agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB 1 et 2) et du *cannabidiol* (un autre cannabinoïde), Sativex®, dans la spasticité rebelle de la sclérose en plaques. L'analyse combinée des essais de ce médicament (au maniement délicat) suggère l'amélioration de seulement 1 patient sur 10, au prix d'effets indésirables cannabinoïdes (hallucinations, abus...). A surveiller.
- La commercialisation du *sofosbuvir* Sovaldi® a été aussi largement commentée. Il s'agit du premier inhibiteur de la polymérase NS5B qui assure la réplication du virus de l'hépatite C. Il se prescrit en association avec les médicaments de référence. Son évaluation (uniquement virologique) montre, dans le génotype 1, une efficacité de 90% en ajout de Peg interféron + ribavirine (versus 60% avec ces 2 médicaments seuls). Dans les génotypes 2 et 3, on ne dispose que d'essai de non infériorité non

aveugle. Les données sont difficilement interprétables dans les autres génotypes (4, 5,6). Comme toujours, les effets indésirables (hématologiques, cardiaques...) restent mal cernés. Il faudra le temps de la pharmacoépidémiologie et de la pharmacovigilance pour savoir si les promesses annoncées de ce médicament (actuellement plus efficace sur les critères virologiques que n'importe quel autre produit commercialisé) se vérifient en pratique réelle. Son coût (on a parlé de plus de 40 000 euros pour un traitement) doit être aussi pris en compte.

- D'autres « nouveautés » ne sont pas des progrès décisifs pour les malades et leurs médecins : un autre inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 dans l'insuffisance érectile *avanafil* Spedra®, l'association anesthésique locale *lidocaïne + tétracaïne* Pliagis® crème, un anticorps monoclonal dans la crise de goutte *canakinumab* Fycompa®, une endotoxine bactérienne dans la constipation *linaclotide* Constella®. L'antiglutamate *pérapanem* Fycompa® est une nouvelle possibilité chez les patients comitiaux rebelles, sans supériorité démontrée.

Nouveau règlement européen sur les essais cliniques médicamenteux : quelles avancées ?

Anne-Laurène Colin et Pascale Olivier-Abbal

Un nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques (EC) de médicaments à usage humain abrogeant la directive 2001/20/CE a été adopté en avril 2014 et sera directement applicable dans chaque Etat Membre (EM) en mai 2016. Quelles sont les avancées notables de cette nouvelle législation ?

- La procédure de lancement d'un EC sera centralisée et simplifiée avec un dépôt de dossier unique, ceci permettant d'accélérer la réalisation d'un essai. Les EC sur les maladies rares seront ainsi facilités grâce à la conduite plus aisée d'EC transfrontaliers.
- La transmission des données sera également plus simple via la mise en place d'un portail informatique européen et d'une base de données de l'Union européenne.
- La protection des patients sera renforcée, et les comités d'éthiques resteront nationaux (en raison des différences culturelles entre EM).
- Ce règlement montre une volonté de transparence : les laboratoires pharmaceutiques et les chercheurs seront tenus de transmettre les résultats, quels qu'ils soient, dans une base de données accessible au public. Des contrôles seront effectués et des amendes imposées aux promoteurs ne respectant pas ces exigences. Ainsi, les événements indésirables (EI) apparus lors des essais ne devraient plus pouvoir être passés sous silence par l'industrie pharmaceutique.

Néanmoins, certaines propositions n'ont pas été retenues, comme la déclaration des EI « graves » aux autorités compétentes directement par les investigateurs (et non via le promoteur) ou encore l'obligation d'un médicament comparateur de référence (s'il existe) dans les EC comparatifs.

Simplification, accélération et transparence au niveau européen sont les clés de ce nouveau règlement et devraient augmenter l'attractivité de l'Europe pour les EC. L'avenir dira si ces avancées seront au rendez-vous, notamment la transparence des résultats car les industries du médicament se protègent déjà derrière la propriété intellectuelle pour s'y opposer.

Pour en savoir plus : Le règlement <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
Revue Prescrire
<http://www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/3767/3305/SubReportDetails.aspx>

Evaluer la « Déprescription » !

François Montastruc

L'éditorial de BMJ du 21 novembre 2014 « Discontinuing drug treatments » (*BMJ 2014, 349, 7013*) reprend un sujet cher à BIP31.fr, « la déprescription » (*BIP31.fr 2012, 19 (1), 1-17, Le guide du « Déprescripteur »*). Les auteurs soulignent que les processus de prescription et de déprescription sont comparables en médecine. Ainsi, prescrire de nouveaux médicaments implique de diagnostiquer une pathologie / un symptôme et d'établir une indication en s'appuyant sur les données de base de pharmacologie. Déprescrire consiste à établir quel médicament peut causer un symptôme (un effet indésirable) ou quel médicament n'a pas une indication actuelle en s'appuyant sur les données de base de pharmacologie. Ces auteurs nous invitent donc à une démarche de déprescription à chacune de nos consultations.

Cependant, les auteurs nous interrogent sur l'efficacité/effectiveness de cette démarche ? S'ils rapportent deux études montrant que la déprescription chez les patients âgés présentant plusieurs pathologies est associée à une amélioration de la survie et de la qualité de vie (*Arch Intern Med 2010;170:1648 ; Age Ageing 2014;43:20*), ils soulignent aussi qu'il existe finalement trop peu de données fiables. Leur constat est que la déprescription est trop souvent oubliée de l'évaluation du médicament. Les données actuelles sur la déprescription sont le plus souvent issues de sous-groupes d'analyse, non représentatifs, et donc éloignés de notre pratique quotidienne. N'est-il pas étonnant de voir dans les RCP détaillé la démarche de prescription (posologie initiale, posologie efficace, adaptation posologique dans des populations particulières...) et rarement la démarche de déprescription ? On s'interroge : ne faut-il pas imposer pour l'autorisation de mise sous le marché d'un médicament une évaluation de la déprescription ? Ne peut-on pas évaluer cette déprescription dans les grandes bases de données médicamenteuses ? Des initiatives émergent, mais elles restent trop peu prises en compte.

Comme les auteurs de l'éditorial, nous sommes convaincus de la nécessité et de l'effectiveness de la déprescription. Comme le dit BIP31.fr : « Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients ! ». Une évaluation rigoureuse est maintenant nécessaire pour intégrer cette démarche à notre pratique.

Efficacité / Effectiveness ? Définition

François Montastruc

D'après le dictionnaire de Pharmacopidemiologie

La langue anglaise distingue l'*efficacy* qui se rapporte à l'*efficacité* d'un médicament dans les conditions standardisées ou expérimentales (par exemple dans le cadre d'un essai clinique) et l'*effectiveness* qui est son efficacité dans les conditions réelles de prescription (ou de déprescription!) et d'utilisation.

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.

Correspondance

Les AINS responsables de complications infectieuses graves ?

Sarah Cousty et Bruno Souche

*Département de Chirurgie Orale, UFR Odontologie
CHU Toulouse*

La Revue Prescrire dans son numéro de Novembre 2014 (*2014, 34, 832*) rapporte les travaux des Centres de Pharmacovigilance de Nancy et de Nantes imputant un lien épidémiologique entre la prise d'AINS et la survenue de complications infectieuses cervico-faciales (ORL, bucco-dentaires et cutanées). Il s'agit d'une analyse rétrospective des cas de médiastinites et de fasciites cervicales. Sur une population de 29 individus, 22 avaient pris des anti-inflammatoires (soit AINS, soit corticoïdes, soit les deux). A Nantes, 47 infections sont reliées aux AINS (dont 27 avec l'ibuprofène et 10 avec le kétoprofène).

Les odontologistes sont parmi les prescripteurs habituels des anti-inflammatoires dans leur composante antalgique. Ils ne doivent pas oublier que ces médicaments sont notamment des stabilisateurs de membrane (agents antiplaquettaires) et qu'ils bloquent la dégranulation des leucocytes. Leur action antalgique entraîne fréquemment un retard de prise en charge pour les patients qui s'automédiquent.

Cette étude doit faire réfléchir sur la vente libre des AINS et doit inciter les chirurgiens-dentistes à déclarer les Effets indésirables des médicaments auprès des CRPV. Par ailleurs, il est utile de rappeler que la durée de prescription des AINS à visée antalgique, dans le cadre d'une douleur aigue d'origine dentaire, ne doit pas excéder 5 jours.

Pharmacologie Sociale

Effets indésirables médicamenteux: professionnels de santé versus patients

Geneviève Durrieu

La déclaration "patient" des effets indésirables médicamenteux (EIM) est autorisée dans de nombreux pays, et en France depuis 2011. Plusieurs études ont comparé les notifications des professionnels de santé (PS) à celles des patients. La majorité ont évalué des paramètres objectifs tels que la nature des EIM, leur gravité et les médicaments imputés.

Dans une étude récente (*Pharmacopidemiol Drug Saf 2014, epub*), une équipe néerlandaise s'est aussi intéressée aux informations subjectives données par les PS ou les patients dans les déclarations d'EIM. Un travail préalable avait permis de définir une liste de 56 éléments d'information importants dans une notification. L'analyse a porté sur 200 déclarations (100 PS et 100 patients). Dans cette étude, les PS ont fourni plus fréquemment des informations objectives (données cliniques, gravité de l'EIM, informations sur le médicament). Par contre, les patients ont significativement plus souvent décrit leur perception de l'EIM et les conséquences sur leur qualité de vie.

En pratique, les déclarations des patients donnent accès à des informations complémentaires utiles pour une meilleure connaissance et une prise en charge plus optimale de l'EIM.

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.

Médicaments & Reproduction

Suscitez la consultation préconceptionnelle et Pensez au Médicament !

Christine Damase-Michel

La consultation pré-conceptionnelle consiste à repérer des situations à risque pouvant être associées à une morbidité maternofoetale au cours d'une grossesse, à venir et à mettre en place les interventions nécessaires découlant de ce repérage. En France,

moins d'une femme sur 5 consulte en prévision d'une grossesse. La consommation de médicaments est pourtant importante chez la femme en âge de procréer (8 lignes de prescription en moyenne !)

Le repérage de ces situations à risque conduit à s'intéresser plus particulièrement à la patiente souffrant de pathologie chronique, à la consommatrice régulière de psychotropes, à la patiente adepte de l'automédication.

Cette consultation est nécessaire car certains médicaments présentent des risques avérés pour l'enfant à naître et il ne faut pas attendre la découverte d'une grossesse pour envisager de modifier de tels traitements. En effet, déséquilibrer la recevant un traitement chronique en cours de grossesse peut être dangereux pour l'enfant. De plus, l'élimination complète du médicament et de ses métabolites de l'organisme prend du temps : 7 demi-vies sont nécessaires pour éliminer 99% de la dose.

Ainsi, dans la mesure du possible,

- N'attendons pas que la patiente soit enceinte pour modifier ou arrêter son traitement : si le médicament est à risque pour l'embryon, il sera peut-être trop tard !
- N'arrêtons brutalement et systématiquement le médicament en raison d'une grossesse : la pathologie peut aussi présenter des risques pour le devenir de la grossesse.
- Faisons le tri et bannissons (plus que jamais !) les médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité. Le plus souvent, ils n'ont pas non plus fait la preuve de leur innocuité.
- Lorsqu'un médicament est nécessaire, changeons pour un médicament mieux connu (les éventuels effets délétères pourront ainsi être surveillés et pris en charge).
- Conseillons une alimentation riche en acide folique ou une supplémentation (0,4mg) avant le début de la grossesse pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural.
- Enfin, aidons à une automédication éclairée !

Connaissance de l'Acide Folique par les femmes en âge de procréer: la France au dernier rang !

Isabelle Lacroix

Les anomalies de fermeture du tube neural touchent environ une grossesse sur 1000 en France. De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

Une étude Européenne a évalué la connaissance des femmes en âge de procréer sur l'acide folique à l'aide d'un questionnaire (*International Journal of Women's Health, 2013*). Au total, 22 925 femmes dont 2 025 en France ont été incluses. De façon globale, 70% des femmes avaient connaissance de l'acide folique. La France arrive au dernier rang avec la Grèce et la Turquie concernant le niveau de connaissance des femmes. Seulement 41% avaient déjà entendu parler d'acide folique et 14% connaissaient ses bénéfices.

Par ailleurs, nous avons réalisé, en 2008, une étude auprès de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie, montrant que seulement 1,5% des femmes avaient une prescription d'acide folique selon les

recommandations (1 mois avant et pendant les 2 premiers mois de grossesse) (*BIP N°4, 2010*). Toute la difficulté de la prévention des anomalies de fermeture du tube neural vient de la précocité de fermeture du tube neural (4^{ème} SA) et donc de la nécessité de prescrire l'acide folique avant la grossesse. D'après l'étude Européenne, près de 80% des femmes françaises ont dit ne pas consulter ou informer un professionnel de santé lors de l'arrêt de leur contraception.

Pour améliorer la prévention, certains pays Européens ont réalisé des campagnes plus marquantes et répétitives qu'en France. Par exemple, au Royaume-Uni, le slogan « Before you frolic...Go folic » a été diffusé. La supplémentation des farines en acide folique a été adoptée par près de 80 pays mais pas en Europe en raison d'effets indésirables potentiels mais controversés (augmentation du risque de cancer du sein, de cancers digestifs...). Une autre idée a été d'ajouter de l'acide folique à des contraceptifs oraux. Ce moyen a l'avantage de mieux cibler la population concernée. Ce concept a été adopté par la FDA et deux pilules contraceptives supplémentées sont commercialisées aux Etats-Unis. Des études démontrent que ce moyen réduirait d'environ 30% les anomalies de fermeture du tube neural.

- CONFLITS D'INTERETS

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

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, de la FDA et de l'EMA

A retrouver aussi sur www.bip31.fr

- **Uvestérol® et risques de malaise ou de fausse route : mise à disposition de nouvelles formulations afin de limiter ces risques.** Dans le prolongement des mesures prises afin de limiter les risques de malaise et de fausse route chez les nouveaux-nés et les nourrissons, de nouvelles formulations des solutions buvables d'Uvestérol D et d'Uvestérol Vitaminé A.D.E.C. sont mises à disposition à partir du 1er décembre 2014. Ces nouvelles formulations permettent notamment d'administrer un volume de solution plus faible.

- **Dispositifs transdermiques (patchs) : attention aux erreurs.** Des signalements d'erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation des dispositifs transdermiques (patchs) ont été rapportés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ces signalements sont principalement liés à un manque d'information ou de formation sur les modalités d'utilisation des dispositifs transdermiques et concernent aussi bien les patients et leurs proches que les professionnels de santé. Afin de les alerter sur ce risque d'erreur, l'ANSM lance une campagne de sensibilisation et d'information.
- **Ustekinumab Stelara® : risque d'érythrodermie et de desquamation cutanée.** Lors d'un traitement par ustekinumab (Stelara®), de rares cas d'érythrodermie ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis. Des cas de desquamation cutanée, sans autres symptômes d'érythrodermie, ont également été indiqués.
- **SonoVue® Hexafluorure de soufre - Modification des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire instable.** Des arythmies rares mais sévères, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire instable au cours d'échocardiographie de stress en association avec la dobutamine. En conséquence, chez les patients ayant des pathologies suggérant une instabilité cardiovasculaire (par exemple syndrome coronaire aigu récent ou ischémie cliniquement instable), SonoVue® ne doit pas être utilisé en association avec la dobutamine. Lorsque SonoVue® est utilisé seul chez des patients présentant une instabilité cardiovasculaire, il doit être administré avec la plus grande prudence et seulement après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Une surveillance étroite des signes vitaux doit alors être réalisée pendant et après l'administration, car, chez ces patients, les réactions de type allergique et/ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- **Simulect® Basiliximab - Utilisation hors AMM dans la prévention du rejet du greffon après transplantation cardiaque : mise en garde.** Médicament est strictement indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo. A ce jour, aucune étude randomisée suffisamment puissante, comparant Basiliximab soit à d'autres immunosuppresseurs d'induction, soit à l'absence de traitement d'induction, n'a été conduite dans d'autres indications, telles que la prévention du rejet du greffon après transplantation cardiaque. Les études cliniques conduites dans la transplantation cardiaque n'ont pas démontré l'efficacité du Basiliximab dans la prévention du rejet du greffon après transplantation cardiaque. De plus, il a été mis en évidence que l'incidence des événements

indésirables cardiaques graves est plus élevée avec Basiliximab par rapport à d'autres immunosuppresseurs d'induction.

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse
Courriel : marie-elisabeth.gorsse@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 II (Amélioration "importante") et ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) :
Anakinra (KINERET®) 100mg/0,67ml, solution injectable en seringue préremplie, dans l'indication :

- ASMR II : *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS*
 - o «Chez les adultes, les adolescents, les enfants et les bébés à partir de 8 mois, pesant au moins 10 kg, dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS), notamment :
 - - Le syndrome chronique infantile neurologique, cutanée et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID),
 - Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
 - Le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS).
- ASMR V : *Polyarthrite rhumatoïde (PR)*
 - o « traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. »

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

Alogliptine (VIPIDIA®) 6,25mg, 12,5 mg et 25 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémifiants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime

alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.»



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/declarationligne.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