



BIP31.FR

Décembre 2017 BIP31.fr 2017, 24, (4), 59 - 78



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

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

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
Fax : 05 61 25 51 16
Email : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne :
<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

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

- **Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la PharmacoDépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)**

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 25 51 16 / Email : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

- **Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des conduites dopantes de Midi-Pyrenées (Centre Pierre-Dumas)**

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84 / Email : dopage@chu-toulouse.fr

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

Site : www.efemeris.fr / Email : medrepro@chu-toulouse.fr

- **Site Internet : www.bip31.fr**

Le Samedi 7 Avril 2018

"LES MATINALES DE PHARMACOLOGIE"

Voir page 76

SOMMAIRE

• Editorial	60	• ASMR des nouveaux médicaments	73
• L'Ordonnance de BIP31.fr	61	• Consultation «Pathologies Médicamenteuses et de Pharmacovigilance »	74
• Pharmacologie Pré-Clinique	62	• Application VigiBip	75
• Pharmacologie Clinique	62	• Page Facebook du service	75
• PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie	65	• A vos Agendas !	76
• Pharmacologie Sociale	68	• Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	77
• Médicaments & Reproduction	70		
• Addictovigilance	71		
• Brèves de l'ANSM	72		

Editorial



A propos du Levothyrox® : les réflexions du Pharmacologue Médical

Professeur Jean-Louis Montastruc*

On parle beaucoup du Levothyrox® et des effets indésirables observés avec la nouvelle présentation commerciale de lévothyroxine. BIP31.fr souhaite rappeler plusieurs points fondamentaux de pharmacologie médicale:

La marge thérapeutique de la lévothyroxine est étroite et sa demi-vie longue (6 à 7 jours), ce qui nécessite, d'une part un ajustement individuel précis de la posologie et, d'autre part le respect d'un délai lors du changement de posologie (ici lors du changement de formulation) d'environ 5 semaines (la règle des 5 demi-vies).

Les études de biodisponibilité réalisées avec la nouvelle forme par rapport à l'ancienne ont montré, comme avec tout autre médicament, des différences interindividuelles, avec, comme toujours, la présence de certains sujets extrêmes métabolisant plus rapidement ou à l'inverse plus lentement le médicament. Ces patients devaient a priori être affectés par la substitution.

Les premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance, notifiés aux CRPV entre mars et septembre 2017, ne permettent pas de mettre en évidence, avec la nouvelle formulation, des effets indésirables qualitativement différents de ceux notifiés précédemment avec l'ancienne formule. Les effets notifiés sont dits « attendus », au sens qu'ils sont déjà décrits dans le résumé des caractéristiques (RCP) de l'ancienne formule de Levothyrox®. Ceci ne préjuge en rien, bien sûr, de leur gravité et de la gêne réelle ressentie par les patients.

Au-delà, de ces 3 points de Pharmacovigilance, le phar-

macologue médical souhaite évoquer la question de la *juste utilisation de la lévothyroxine*, 6^{ème} médicament le plus vendu en 2012 selon l'ANSM. Il convient de s'interroger sur les raisons de l'augmentation des ventes de ce médicament, passées de 4 à environ 30 millions de boîtes entre 1990 et 2012 (ANSM). Ceci correspond-il à une épidémie de maladies thyroïdiennes ? Pourquoi les plus faibles dosages sont-ils les plus concernés ? Qu'est ce qui explique que 30% des prescriptions soient faites sans dosage préalable de TSH ? Les prescriptions sont-elles bien argumentées sur le plan clinique ou après un dosage de TSH avec une *valeur supérieure à 10* (comme le rappellent les autorités de santé ANSM, HAS et les sociétés savantes) ? Soigne-t-on les seules valeurs de TSH (qui ne sont que des critères intermédiaires) ou les malades avec leurs signes cliniques ?

Comme dans toute « affaire » de Pharmacovigilance, l'épisode actuel est l'occasion unique de questionner nos habitudes individuelles et sociales de prescription. Pour « Prescrire juste au lieu de juste prescrire ! ».

**L'auteur remercie les Docteurs Haleh Bagheri, Christine Damase-Michel et François Montastruc pour leur aide à la rédaction du manuscrit.*



L'Ordonnance de BIP31.FR

Les ordonnances de Bip31.fr...en DCI comme il se doit!

Professeur Jean-Louis Montastruc



1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP31.fr : de l'intérêt de prescrire en DCI « le vrai nom du Médicament ! »

Monsieur J... 75 ans est un insuffisant cardiaque avec fibrillation paroxystique traité par bisoprolol, énalapril, amiodarone et apixaban. Il est d'origine espagnole et a passé l'été sur la côte andalouse où, à l'occasion d'une aggravation de son état, un cardiologue a prescrit de l'Entresto fin août. Il vient consulter mi-septembre, car il se sent de plus en plus fatigué.

Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques devant toute ordonnance. Que suspectez-vous ? Que concluez-vous ? Justifiez.

Réponse : les 3 réflexes pharmacologiques chez ce sujet âgé, insuffisant cardiaque avec fibrillation paroxystique

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

- *Bisoprolol Detensiel® Lodoz® Witens®* est un bêta-bloquant adrénergique ayant fait la preuve de son « efficacité » dans l'insuffisance cardiaque en réduisant la mortalité ;
- *Enalapril Renitec®* est un inhibiteur de l'enzyme de conversion ayant fait la preuve de son « efficacité » dans l'insuffisance cardiaque en réduisant la mortalité ;
- *Amiodarone Cordarone®* est un inhibiteur du courant potassique cardiaque sortant, antiarythmique ;
- *Apixaban Eliquis®* est un anticoagulant oral direct inhibiteur du facteur X ;
- *L'Entresto®* est une association de 2 principes actifs, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II), le valsartan et le sacubitril, promédicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine (1-7). Les effets pharmacodynamiques de l'Entresto® sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité avec l'association versus l'énalapril seul.

2-Réflexe de PharmacoVigilance (ou réflexe iatrogène) avec suspicion *a priori* d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? ». Chez ce patient, on observe l'association de 2 médicaments

hyperkaliémiant, d'une part le sartan et d'autre part l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Le patient est donc *a priori* suspect d'hyperkaliémie et également d'hypotension artérielle. Vous mesurez donc sa pression sanguine artérielle. Celle-ci est abaissée. Son potassium plasmatique est élevé au-dessus des normes des laboratoires. L'hypotension artérielle et l'hyperkaliémie rendent compte pleinement de l'asthénie présentée par le patient.

Cette observation est l'illustration, une fois encore, de l'intérêt de prescrire en DCI pour connaître, reconnaître et savoir ce que l'on prescrit !

3-Réflexe de déclaration avec l'obligation légale de déclarer à son CRPV (et non pas évidemment à la firme, car celle-ci ne peut être juge et partie) les EIM (Effets Indésirables Médicamenteux) suspectés. En Midi-Pyrénées, j'utilise :

soit la déclaration en ligne sur www.BIP31.fr

soit l'application smartphone VigiBip ([à télécharger](#))

soit le portail de signalement des événements sanitaires indésirables : www.signalement-sante.gouv.fr

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

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

Madame G., 65 ans, diabétique de type 2, vient vous consulter pour une asthénie importante depuis quelques temps. Elle « n'a plus goût à rien », « ne peut plus rien faire de ses journées ». Vous êtes surpris car vous la connaissez depuis longtemps. Vous rappelant le réflexe de PharmacoVigilance (« Et si c'était le Médicament ? »), vous regardez son ordonnance qui comprend metformine, glibenclamide, indométacine et norfloxacine qu'elle prend pour une « cystite » et spiramycine pour une « sinusite ». Vous appliquez les 3 réflexes pharmacologiques devant toute ordonnance. Que suspectez-vous ? Que concluez-vous ? Justifiez.

Réponse dans le prochain Bip31.fr

Pharmacologie Préclinique

Les antagonistes du récepteur cannabinoïde CB1 dans le traitement de l'obésité : le retour ?

Professeur Jean-Michel Senard

En 2008, le rimonabant ex-Acomplia®, un agoniste inverse du récepteur cannabinoïde CB1 indiqué dans le traitement de l'obésité a vu son AMM suspendue du fait d'effets indésirables psychiatriques à type d'anxiété et de dépression. D'aucuns ont alors estimé que, les mêmes causes devant produire les mêmes effets, il n'y avait donc aucun avenir pour les médicaments ciblant le CB1.

Cependant, les connaissances sur le mécanisme d'action du récepteur CB1 ont évolué. En effet, l'effet central anorexigène autrefois considéré comme la propriété pharmacodynamique de base du rimonabant, est remis en question par de nombreux travaux récents montrant que l'effet anorexigène est soumis à tolérance contrairement aux effets périphé-

riques sur le tissu adipeux, le muscle, le foie et finalement sur la dépense énergétique. Sur cette base, on assiste depuis quelques années au développement de nouvelles molécules obtenues par synthèse raisonnée à partir du rimonabant (TM-3887, AM6545, JD-5037, TXX-522...), antagonistes du récepteur CB1 mais ayant une faible propension à pénétrer dans le cerveau. Dans des modèles animaux d'obésité, et contrairement au rimonabant, ces antagonistes périphériques du CB1 diminuent le poids corporel sans réduire la prise alimentaire et n'ont pas d'effets comportementaux ou cognitifs potentiellement indicateurs d'un risque psychiatrique.

Attendons de voir les résultats des essais cliniques...

Pharmacologie Clinique

Du nouveau dans le domaine des Opiacés ?

Professeur Jean-Michel Senard

L'utilisation des opiacés dits de « niveau 3 » dans le traitement de la douleur se heurte entre autre au risque de dépression respiratoire. L'effet antalgique et l'effet dépresseur respiratoire dépendent tous les deux de l'activation du récepteur Mu et ont été jusqu'à aujourd'hui considérés comme indissociables.

Ce dogme pourrait bien être remis en question suite à plusieurs travaux expérimentaux montrant que le récepteur Mu induit ses effets par deux grands mécanismes différents : l'activation de la protéine G et la bêta-arrestine. Cette particularité offre la possibilité de sélectionner une de ces deux voies de signalisation et donc potentiellement d'identifier des molécules dotées d'effet antalgique sans effet dépresseur respiratoire. C'est ce qui a été étudié dans une publication récente de la revue Cell (doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.035) qui montre la possibilité d'avoir des molécules biaisées capables

d'agir plus ou moins sur chacune des 2 voies associées au récepteur. Ainsi, un agoniste Mu ayant une sélectivité fonctionnelle forte pour la bêta-arrestine induit une dépression respiratoire, alors qu'un agoniste ayant une sélectivité fonctionnelle forte pour la protéine G est uniquement antalgique.

Bien sûr, on peut estimer qu'il s'agit là de données précliniques sans avenir. Et bien ça n'est pas si sûr car le concept d'agoniste biaisé, défini comme la capacité d'un ligand à sélectionner une des voies associée à un récepteur, trouve dans le domaine des opiacés une concrétisation en clinique avec le développement d'un candidat médicament moins à risque de dépression respiratoire que les opiacés classiques : le TRV130 ou olicéridine Olinvo®.

Antiagrégants avec ou sans Anticoagulants ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

On admet que 5 à 10% des patients présentant une affection cardiovasculaire souffrent de récurrence chaque année. L'aspirine en prévention secondaire réduit de 19% environ le risque cardiovasculaire majeur et de 9% le risque léthal par rapport au placebo. Les Anti Vitamine K, seuls ou avec l'aspirine, sont supérieurs à l'aspirine en prévention secondaire post infarctus mais s'associent à un excès de saignements : ils ne sont donc pas recommandés.

Il restait à savoir ce qu'il advenait avec un Anticoagulant Oral Direct (AOD). C'est ce qu'a étudié l'essai COMPASS, financé par la firme Bayer, comparant aspirine seule (100 mg/j) à aspirine + rivaroxaban, un AOD inhibiteur du facteur Xa (2.5

mg/j X 2) rivaroxaban seul chez plus de 27 000 patients avec une maladie vasculaire athéromateuse stable. Le critère principal était composite (ce que BIP31.fr n'aime pas !) associant mort cardiovasculaire + AVC + infarctus du myocarde.

Dans le groupe rivaroxaban + aspirine, le HR pour ce critère a été de 0.76 (0.66-0.86) indiquant un effet protecteur. Cependant, cet effet favorable s'accompagne de plus de saignements majeurs (HR = 1.70 (1.40-2.05)) par rapport à l'aspirine seule, sans différence dans le nombre d'hémorragies cérébrales ou fatales (*NEJM 2017, 337, october 5*).

Finalement, plus d'effet avec un excès d'hémorragies graves...

Trop de prescriptions de néfopam Acupan®

Docteur Isabelle Bourgeois-Mondon, Fabienne Manriqué

Le néfopam Acupan® est un antalgique non opioïde de palier 2 commercialisé en France sous la forme injectable pour les douleurs aiguës, notamment les douleurs postopératoires. Toutefois, les ampoules de solution injectable sont souvent utilisées hors autorisation de mise sur le marché (AMM) par voie orale. Une recrudescence de prescriptions de néfopam Acupan® apparaît ces derniers temps.

Le néfopam Acupan® a une efficacité antalgique mal établie. Ses effets indésirables sont mieux connus et établis. On retrouve notamment des effets atropiniques (sensations vertigineuses, tachycardies, palpitations, bouches sèches, rétentions urinaires, troubles de la sudation, troubles de la vue, convulsions, confusions, désorientations, excitabilités, agitations, irritabilités, hallucinations...), des réactions d'hypersensibilité parfois graves (chocs anaphylactiques, œdèmes de Quincke...), des atteintes hépatiques, des abus et des dépendances de par son effet dopaminergique (*Revue Prescrire*, 2014, 34, 646). Récemment, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a évolué. Un effet indésirable a été ajouté : comas « d'apparition soudaine ».

Pour les douleurs d'intensité modérée, la codéine et le tramadol (opiacés de palier 2) sont donnés en association avec les non-opioïdes. Ces médicaments doivent être utilisés avec prudence en raison de la survenue d'effets indésirables communs aux opioïdes. En effet, on retrouve souvent une

constipation, des nausées, des vomissements, des somnolences et des confusions. De plus, avec le tramadol s'ajoute un risque accru d'hypoglycémies, de céphalées, de sensations vertigineuses, de convulsions, d'atteintes hépatiques. Compte tenu de toutes ces données, **l'antalgique de palier 2 de référence est la codéine.**

Enfin, dans le cadre de la prescription d'antalgiques chez une personne âgée, il est indispensable de tenir compte des modifications du métabolisme de ces médicaments en raison de la fréquence plus importante des effets indésirables et des contre-indications. On doit tenir compte de ses grandes fonctions (fonction rénale, état nutritionnel, poids), des associations médicamenteuses, des voies d'administration et surtout du mécanisme à l'origine de la douleur. L'insuffisance rénale chez la personne âgée expose à une accumulation de néfopam Acupan®. Prescrit seul, le tramadol peut causer ou exacerber des troubles cognitifs chez les personnes âgées. Ainsi, dans les douleurs d'intensité modérée chez la personne âgée, la codéine doit être privilégiée. (*Psychol NeuroPsychiatr Vieil*, 2006;4:95).

En pratique, la balance bénéfices / risques du néfopam Acupan® est à ce jour discutable en regard de son efficacité antalgique mal établie. Pour la prise en charge d'une douleur d'intensité modérée, sa prescription est-elle justifiée ?



Information à propos du risque atropinique chez la personne âgée : quelle efficacité ?

Sibylle de Germy (Interne des Hopitaux de Toulouse)

Les médicaments anticholinergiques (ou atropiniques) sont fortement utilisés chez la personne âgée. L'effet anticholinergique est parfois recherché par le prescripteur mais peut aussi n'être qu'un effet latéral de certains médicaments (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, neuroleptiques, antiémétiques...). Les atropiniques font partie des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. En effet, ils possèdent de nombreux effets indésirables, diminuent les performances cognitives et augmentent le risque de chute et le taux de mortalité dans cette population.

Nous avons étudié l'évolution de l'exposition de la personne âgée aux atropiniques de 2006 à 2015 afin de voir si les alertes et recommandations de la communauté scientifique ont entraîné une diminution de leur utilisation dans cette population. Pour cela, nous avons réalisé une étude transversale répétée en mesurant trimestriellement l'exposition aux atropiniques des patients de plus de 65 ans à partir de la base de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaire) de l'Assurance Maladie. Cette base de données, échantillon représen-

tatif au 1/97ème de la population protégée par l'Assurance Maladie, contient l'ensemble des médicaments remboursés en France. En moyenne, sur les 10 ans d'étude, plus de 50% des personnes âgées sont exposées aux atropiniques. Nous observons une diminution de 10% du nombre d'exposés entre 2006 et 2015. En revanche, le nombre moyen d'atropiniques par trimestre chez les patients exposés diminue seulement de 1,6 à 1,5 médicaments en 10 ans. La diminution de l'exposition des personnes âgées aux atropiniques est à nuancer puisqu'elle est majoritairement due au retrait du marché, pour divers raisons, de médicaments aux propriétés latérales atropiniques (dextropropoxyphène, acepromazine...). Cependant, il semblerait qu'il y ait, après 2012, une diminution plus marquée de l'exposition.

Les campagnes d'information sur le risque atropinique doivent être poursuivies afin de limiter l'exposition des personnes âgées aux seuls médicaments atropiniques indispensables et n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes.

Les AMM conditionnelles sont-elles une réelle avancée thérapeutique pour les patients ?

Docteur Pascale Olivier-Abbal

Que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique, l'EMA (European Medicines Agency) ou la FDA (Food and Drug Administration) délivrent des autorisations de mise sur le marché (AMM) "conditionnelles" à certains médicaments, c'est-à-dire des AMM délivrées sous conditions, sur des données d'évaluation encore incomplètes. La firme s'engage alors à fournir, dans un délai imposé, un rapport répondant aux questions cliniques non résolues au moment de l'obtention de l'AMM (données de sécurité, dosage optimal, confirmation d'efficacité). Mais les « conditions » de l'obtention accélérée de ces AMM sont-elles respectées ? Une étude récente¹ a analysé les 614 demandes d'études post-AMM imposées par la FDA en 2009 et 2010 : 5 à 6 ans après l'obtention de l'AMM, 46% de ces études post-AMM n'avaient toujours pas démarré ou étaient toujours en cours et seulement 54% étaient terminées ! Parmi les études non terminées, 15% ont été libérées de toute obligation par la FDA, soit en raison d'un problème de faisabilité, soit parce que l'information n'avait plus d'utilité. Dans un second article²⁻³, les auteurs critiquent les 30 AMM conditionnelles octroyées par l'EMA entre 2006 et 2016 puisque seuls 15



médicaments approuvés sur 30 l'ont été sur des résultats issus d'essais phase III (et l'autre moitié uniquement sur des données exploratoires de phase I ou II). Parmi les 30 AMM conditionnelles, 17 l'étaient encore en 2016, 11 ont été converties en AMM « classiques » et 2 ont été retirées à la demande de la firme. De plus, sur les 77 demandes d'études post-AMM imposées par l'EMA, 25 étaient à nouveau des essais exploratoires et 28 non comparatifs.

Même si certains patients sont traités plus rapidement grâce à ces AMM conditionnelles, on peut se poser la question de la continuité de la balance bénéfices-risques favorable puisque les questions cliniques restées sans réponses avant l'octroi d'une AMM conditionnelle restent... souvent sans réponses au delà ! Les agences de régulation devraient être plus exigeantes vis-à-vis de l'obligation de réponses des firmes ou peut-être la faisabilité de ces études post-AMM devrait-elle être plus étudiée ? Quoiqu'il en soit, cela incite encore plus à surveiller de près ces médicaments et à déclarer leurs effets indésirables aux systèmes de pharmacovigilance concernés. (1-NEJM 2017, 377, 1114 ; 2-BMJ 201, 357, j2062 ; 3-Rev Prescrire 201,40, 856).

Médicament connecté, une réelle innovation ?

Docteurs François Montastruc et Alexis Revet

L'agence américaine du médicament (FDA) a récemment (13 novembre 2017) accepté le premier médicament intégrant une puce signalant l'ingestion du médicament (« tracking system »). Cette puce génère un signal électrique lorsqu'elle est au contact des sucs gastriques, par phénomène d'oxydo-réduction. Ce signal est capté par un patch collé sur les côtes du patient et est ensuite transmis par Bluetooth au smartphone du patient. Les informations recueillies (prise du médicament, heure, localisation...) peuvent être transmises au médecin et jusqu'à 4 proches du patient. Les données seront stockées sur un serveur dit « sécurisé ». Le médicament concerné par cette technologie est l'aripiprazole, un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2, utilisé chez l'adulte et l'adolescent dans les troubles psychiatriques sévères (schizophrénie, troubles bipolaires et troubles de la personnalité sévères). Ce médicament a une efficacité similaire à celle des autres antipsychotiques et a fait récemment l'objet de notifications d'effets indésirables médicamenteux (EIM) de type troubles compulsifs (jeux pathologiques, hypersexualité). Entre 2013-2014, l'aripiprazole Abilify® était le premier médicament en valeur aux Etats-Unis, avec un chiffre d'affaire de 6,9 milliards de dollars (ou 5 milliards d'euros). Depuis avril 2015, le médicament a été générique mais le laboratoire a développé un *me-too*, le brexpiprazole, et donc une nouvelle forme de l'aripipra-



zole, que l'on peut appeler « connectée ».

Ce médicament connecté soulève plusieurs interrogations éthiques et sécuritaires. D'abord, comment laisser encore au patient le choix de prendre ou pas son médicament, s'il est surveillé en permanence par son médecin et son entourage, mais surtout - à moyen terme - par les assurances. Déjà aux Etats-Unis, celles-ci s'interrogent sur la possibilité de réduire le prix du médicament en fonction de la prise. Il est également intéressant d'observer que cette technologie arrive sur le marché en s'adressant en premier aux patients de psychiatrie, parmi les plus vulnérables au niveau social. A cela, on oppose l'intérêt de ce médicament en termes d'amélioration de l'observance, un enjeu majeur dans ces pathologies chroniques. Mais les travaux récents sur les technologies de rappel de prise médicamenteuse ont tous échoué à montrer une efficacité sur l'observance médicamenteuse.

En pratique, malgré le caractère séduisant de cette innovation technologique, nous devons nous interroger sur l'intérêt clinique de ce médicament connecté, en gardant à l'esprit qu'il possède les mêmes propriétés pharmacodynamiques (et donc le même profil d'effets indésirables) que la forme non-connectée de l'aripiprazole.

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

AINS et Infarctus du Myocarde : le point final ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

On discute depuis plus de 10 ans de l'importance du risque d'Infarctus du Myocarde (IM) sous AINS, mis en évidence à l'occasion de l'« affaire » rofecoxib Vioxx®.

L'équipe de McGill de James Brophy a réévalué cette question à partir de bases canadiennes et européennes dans le cadre d'une méta-analyse bayésienne des données individuelles. A partir de près de 450 000 sujets dont plus de 60 000 ayant un IM, les auteurs ont trouvé une majoration du risque d'IM avec les AINS. Il faut insister sur le fait que cette association se retrouve avec tous les AINS, y compris avec le naproxène, pourtant présenté par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme sans



2017, 357, 1909).

Une étude bien faite qui met un point final à un sujet polémique.

risque ! Le risque apparaît dès le début de la première semaine. Le risque avec le celecoxib Celebrex®, un coxib très peu spécifique de la COX2, n'est pas supérieur à celui des AINS traditionnels. Par contre, l'exposition à de fortes doses de celecoxib, diclofenac Voltarene®, ibuprofène ou naproxène s'associe à une augmentation du risque. Enfin, au-delà d'un mois d'exposition, le risque d'IM n'augmente pas (il ne diminue pas non plus) (BMJ

La prescription d'atropiniques (alias « anticholinergiques ») s'accompagne-t-elle d'un excès de mortalité chez le sujet âgé ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

C'est en effet ce qui semble émerger de plusieurs travaux de la littérature. Ainsi, cette hypothèse a été reprise par un groupe américain à partir de la base de données MDS Medicare entre 2007 et 2010 incluant des patients de 65 ans ou plus souffrant d'état dépressif.

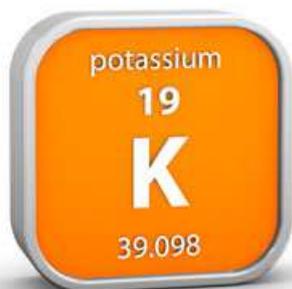
Par rapport aux témoins appariés sur l'âge et le genre (n = 179 792), chez les patients inclus (n = 44 948), l'exposition

aux médicaments atropiniques s'associe à un risque de décès de 31% (Drugs Aging 2017, June 27).

Face à cette confirmation d'un risque majeur, il est donc plus que jamais nécessaire d'éviter au maximum les médicaments aux propriétés atropiniques latérales chez le sujet âgé. C'est possible si on prend le temps de la « Juste Prescription » !

Association sulfaméthoxazole - triméthoprime (Bactrim®) : hyperkaliémie, mais aussi hyponatrémie

Docteur Geneviève Durrieu, Mireille Gony (ARC)



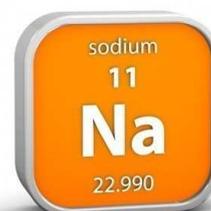
L'hyperkaliémie est un effet indésirable décrit avec l'antibiotique sulfaméthoxazole-triméthoprime. Ce risque est majoré lors d'un traitement concomitant par un IEC ou un ARA II. Environ 80% des

patients co-traités développeraient une hyperkaliémie (BMJ, 2014, 349, g6196). Cet effet hyperkaliémiant semble lié à la structure chimique et aux propriétés pharmacologiques du triméthoprime, similaires à celles de l'amiloride, ou du triamterène, diurétiques épargneurs potassiques.

L'hyponatrémie sous sulfaméthoxazole-triméthoprime

reste moins connue. Elle est le plus souvent associée à l'hyperkaliémie et survient à de fortes doses. Cependant la littérature rapporte quelques cas d'hyponatrémie isolée à des doses usuelles. Le retour spontané à une natrémie normale est observé à l'arrêt du sulfaméthoxazole-triméthoprime. Des cas de réintroduction positive ont été décrits (Clin Interv Aging, 2015, 10, 1091). Comme pour l'hyperkaliémie, le triméthoprime serait mis en cause.

Ainsi pour toute prescription de l'antibiotique sulfaméthoxazole-triméthoprime, il est important de ne pas oublier l'hyperkaliémie mais aussi d'y associer un risque potentiel d'hyponatrémie.



Différences Pharmacologiques entre Sulfamides Hypoglycémiantes et Risques d'Évènements Cardiovasculaires et d'Hypoglycémie

Professeur Jean-Louis Montastruc

Les sulfamides (sulfonylurées) restent largement utilisés chez le diabétique de type 2, en raison de leurs propriétés insulino-sécrétrices. On a évoqué un risque différent selon les produits selon leurs caractéristiques pharmacologiques.

L'équipe de pharmacoépidémiologie de McGill (Montréal) a comparé les risques cardiovasculaires et hypoglycémiques des divers sulfamides chez le diabétique de type 2 en utilisant la base anglaise de prescription UK CPRD entre 1998 et 2013. Au sein d'une cohorte de plus de 17 000 primo-utilisateurs de sulfonylurées, les auteurs ont montré que les médicaments à longue durée d'action n'étaient pas associés à un risque supplémentaire d'infarctus du myocarde (HR 0.86 (0.55-1.34)), d'AVC ischémique (0.92 (0.59-1.45)) ou de mortalité cardiovasculaire (1.01 (0.72-1.40)) ou totale (0.81 (0.66-1.003)). Par

contre, le risque d'hypoglycémie sévère est majoré avec les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vies longues (2.83 (1.64-4.88)).

Ainsi, les sulfonylurées à longue durée d'action, comme le glibenclamide (alias glypiride) Daonil® Glucophage® ou le glimepiride Amarel®, majorent le risque du principal effet indésirable de cette classe pharmacologique, l'hypoglycémie, par rapport aux médicaments à courte durée d'action, comme le glicazide Glicazide®, ou le glipizide Glibenese® Minidiab® Ozidia® (*Diabetes Care 2017, 40, september 1*).

Un intéressant travail, utile pour la pratique, où la pharmacoépidémiologie rejoint la pharmacologie de base.

Biphosphonates et Syndrome du canal carpien

Professeur Jean-Louis Montastruc

Les biphosphonates sont des médicaments aux propriétés antiostéoclastiques, utilisés pour la prévention des fractures ostéoporotiques. Des observations isolées de Pharmacovigilance (PV) ont soulevé la question d'un lien entre Syndrome du Canal Carpien et ces médicaments reconnaissables par le suffixe « *dronate* ».

L'équipe de PV et Pharmacologie Médicale de Valladolid (Espagne) a réalisé une étude exposés / non exposés sur la base THIN. Parmi environ 60 000 femmes âgées de plus de 51 ans, plus de 19 000 étaient traitées par biphosphonates, et 572 ont présenté un Syndrome du Canal Carpien dans le groupe exposé et 330 chez les non exposés, soit un HR ajusté de 1.38 (1.15-1.64). Aucun effet dose n'a été mis en évidence dans cette étude. Cet effet indésirable peut s'expliquer par la libération des cytokines inflammatoires, TNF alpha et IL6, déterminée par les biphosphonates, dont la demi-vie est, rappelons-le, de plusieurs années (plus de 10 ans pour cer-



tains) (*PLOS ONE 2016, January 14*).

Cette même équipe a vérifié la pertinence de ce signal dans la base mondiale de PV VigiBase®. Parmi les biphosphonates, l'acide alendronique représentait la majorité des cas avec un signal significatif de disproportionnalité (*Drug Saf 2017*).

Ces études permettent quelques remarques :

1.Elles soulignent l'importance des notifications spontanées pour l'alerte et le signal en PV. La quantification de pharmacoépidémiologie ne vient que plus tard.

2.Elles rappellent l'absolue nécessité pour une bonne pratique médicale d'évoquer une cause médicamenteuse devant toute pathologie. C'est le *réflexe de PV* (ou réflexe iatrogène) (« Et si c'était le Médicament ? ») à avoir, en première intention, devant tout patient ! Toutes les pathologies, toutes, peuvent être en rapport avec les médicaments ! Même les Syndromes du Canal Carpien peuvent avoir une cause médicamenteuse...Qui l'aurait pensé, il y a quelques années ?

Syndrome de Raynaud Médicamenteux

Professeur Jean-Louis Montastruc

Bip 31.fr le rappelle souvent : devant toute pathologie, il faut évoquer une cause médicamenteuse. Aussi, les équipes du CRPV et de médecine vasculaire d'Angers ont travaillé sur la base française de pharmacovigilance pour estimer l'association entre les expositions médicamenteuses et la survenue de phénomènes de Raynaud.

Ils ont utilisé la méthode de disproportionnalité cas / non cas avec 175 effets indésirables correspondant à plus de 300 000 enregistrés dans la base entre 1995 et 2012. Les femmes correspondaient à environ 2/3 des notifications. L'âge moyen était de 50 ans et 8 % des patients avaient un antécédent de phénomène de Raynaud. Dans un peu plus de 40 % des observations, il s'agissait d'un effet indésirable « attendu », c'est-à-dire mentionné dans le RCP : bêtabloquants, bléomycine, dérivés de l'ergot, imatinib, clonidine ou dérivés, ramipril, vinblastine, topiramate, milnacipran... Les phénomènes de

Raynaud « inattendus » ont été retrouvés avec les interférons, la ribavirine ou la gemcitabine, médicaments pour lesquels il existe des publications dans la littérature. Par contre, un lien a été mis en évidence avec des médicaments dont il n'existe aucun cas publié : vaccin contre l'hépatite B, isotrétinoïne, léflunomide, hydroxycarbamide, telmisartan ou zolmitriptan (*Thérapie 2017, 72, 547*).

Cette intéressante étude permet, d'une part de confirmer les médicaments à risque et, d'autre part de poser des hypothèses pour d'autres produits. Dans tous les cas, les conséquences pour la pratique sont importantes.

Une illustration de plus de l'intérêt des notifications pour protéger les patients et optimiser la prescription médicamenteuse.

Quel est l'intérêt des réseaux sociaux pour la pharmacovigilance ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

Voilà le sujet d'une brûlante actualité puisqu'il a fait l'objet de plusieurs sessions et conférences au dernier congrès mondial de pharmacovigilance ISOP à Liverpool en octobre 2017. Les réseaux sociaux, comme les forums de patients sur Internet, peuvent en effet être considérés comme des sources potentielles d'informations utilisables pour détecter ou compléter des données sur la sécurité des médicaments. Cependant, on s'interroge sur la pertinence clinique et pharmacologique de ces sources de données.

L'équipe du CRPV de Marseille a effectué une étude transversale rétrospective sur un site Internet destiné au partage d'expériences sur les médicaments un jour de décembre 2012 en étudiant les narratifs disponibles concernant les statines. Ils ont établi un niveau d'informativité à partir de 16 éléments clés d'information.

Parmi 96 narratifs, incluant plus de femmes que d'hommes, d'âge moyen 59 ans, 72 évoquaient au moins un effet indésirable avec un total de 176 effets indésirables

mentionnés : d'abord les troubles musculo squelettiques (43 %) puis les troubles du système nerveux central (15 %). Seuls 2 patients ont mentionné des effets indésirables pouvant être considérés comme « graves », mais 24 patients ont indiqué avoir arrêté le médicament ou switché vers un autre hypolipémiant du fait de l'effet indésirable. Le niveau moyen d'informativité était d'environ 37 % par narratif avec simplement 31 % de délais de survenue mentionnés ou encore 3 % de durée de l'effet indésirable. Dans la majorité des narratifs (plus de 85 %), les antécédents médicaux ou les médicaments concomitants étaient absents. L'évolution n'était connue que dans environ 40 % des narratifs.

Les auteurs concluent que les narratifs de patients postés sur Internet à propos des statines incluent principalement des effets indésirables « non graves » et « attendus ». Finalement, leur niveau d'informativité est très incomplet et rend leur utilisation et leur évaluation difficiles en pharmacovigilance (*Thérapie* 2017, 72, 483).



Vasoconstricteurs Nasaux : c'est le moment d'avertir nos patients !

Professeur Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a maintes fois exposé le problème des vasoconstricteurs décongestionnants nasaux, avec une efficacité symptomatique plus que réduite et des risques d'effets indésirables, très « rares » (<1/1 million de boîtes vendues), mais gravissimes (infarctus du myocarde, AVC, troubles du rythme cardiaque). Ces effets s'expliquent aisément par les propriétés pharmacodynamiques de ces médicaments qui contiennent de la pseudoéphédrine (ou ses dérivés), un sympathomimétique indirect libérant les catécholamines des terminaisons nerveuses orthosympathiques et stimulant donc les récepteurs alpha adrénérgiques vasculaires.

L'hiver arrivant, BIP31.fr souhaite rappeler l'importance :

- **Pour les médecins**, d'avertir leurs patients de ces dangers, non seulement les sujets hypertendus ou aux antécédents « cardiaques », mais aussi les sujets sans aucun antécédent cardiovasculaire, car les données de pharmacovigilance ont bien montré l'existence du risque aussi chez ces sujets indemnes de toute histoire clinique.
- **Pour les malades**, de se rappeler que les médicaments d'automédication (PMF), et particulièrement ces

« médicaments du rhume » ne sont pas des « bonbons », dénués de dangers, contrairement à certains discours publicitaires.

- **Pour les autorités de notre pays**, d'interdire au plus vite la vente libre (sans ordonnance) des formes orales de ces vasoconstricteurs nasaux, comme l'ont demandé BIP31.fr depuis plus de 10 ans (!) et, en 2015, l'Académie Nationale de Médecine dans un communiqué voté à l'unanimité par sa commission « Médicament ». Ces vasoconstricteurs *per os* ne doivent être disponibles que sur ordonnance, comme le sont actuellement les formes nasales (*Bull Acad Natle Med* 2015, 199, 947).



AVK - AOD : Quelles localisations des effets indésirables hémorragiques ?

Docteur Claire de Cancaude

Le rapport bénéfice/risque des nouveaux Anticoagulants Oraux Directs (AOD) versus les Anti-Vitamine K (AVK) classiques reste discuté. Les différentes études comparatives disponibles donnent des conclusions hétérogènes, c'est pourquoi il a été réalisé une comparaison de la localisation des effets indésirables hémorragiques sous AVK et sous AOD dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). L'étude inclut tous les effets indésirables hémorragiques survenus avec UN SEUL médicament anticoagulant, enregistrés entre le 1^{er} janvier 2009 et le 1^{er} mai 2015 à partir de l'imputabilité la plus faible (I1 - possible). La localisation des hémorragies a été comparée.

Les effets indésirables médicamenteux hémorragiques sous AVK sont plus souvent des effets graves que sous AOD (96% vs 88%, $p < 0,0001$) sans différence sur le nombre de décès (14% vs 12,6%, $p = 0,06$). Les 11 366 notifications enregistrées correspondaient à 13 608 hémorragies différentes principalement sous AVK (10 315).

L'étude montre des différences significatives avec davantage d'hémorragies digestives, ORL, uro-gynécologiques, broncho-pulmonaires, intra-articulaires, cardiaques ou oph-



talmologiques sous AOD ; et plus d'hémorragies neurologiques (principalement cérébrales) et musculaires sous AVK.

Ces résultats suggèrent que les différences dans les localisations des hémorragies avec les anticoagulants oraux ne peuvent pas se résumer à dire qu'il y a moins d'hémorragies neurologiques et plus d'hémorragies digestives sous AOD.

(*Pharmacological Research*, 2017 ; 118, 119).

L'explication de ces différences pourrait être liée au fait que les AOD sont des substrats de la protéine P-gp, transporteur d'efflux, fortement exprimée dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Elle contribue à l'intégrité de la barrière hémato encéphalique et limite la pénétration de nombreux médicaments substrats dans le cerveau. Attention cependant, car la P-gp peut être inhibée par de nombreux médicaments qui sont la plupart du temps aussi des inhibiteurs du CYP3A4, entraînant ainsi une augmentation de la pénétration cérébrale de certains médicaments substrats, pouvant entraîner des effets indésirables centraux. On ignore cependant si la P-gp endothéliale cérébrale est accessible à l'inhibition (en raison de trop faibles concentrations d'inhibiteurs dans la circulation).

(*Réanimation* 2008 ; 17, 664 et *Pharmacomédicale.org*)

Dyspnée sous Ticagrélol : un effet indésirable à connaître

Mathilde Strumia (Interne des Hôpitaux de Toulouse), Julien Jacquot (ARC)

Plusieurs cas de dyspnée sous ticagrélol (inhibiteur réversible du récepteur P2Y₁₂) nous ont été rapportés dernièrement. Dans les études qui comparent le ticagrélol au clopidogrel (inhibiteur irréversible de ce même récepteur), la dyspnée a été plus fréquemment observée chez les patients traités par l'inhibiteur réversible. Deux hypothèses sont proposées pour expliquer le mécanisme d'action de cet effet indésirable.

Le ticagrélol aurait un effet inhibiteur du transporteur ENT (*Erythrocyte equilibrative Nucleoside Transporter*). Cette action empêcherait l'incorporation rapide et active de l'adénosine dans l'érythrocyte et induirait donc une accumulation de l'adénosine dans le milieu extra-cellulaire. Cette adénosine, par l'intermédiaire d'une cascade de réactions, induirait une hypersensibilité des Fibres C vagues pulmonaires à l'origine d'une bronchoconstriction et de la dyspnée (*Thromb Haemost* 2012; 108 : 1031).

D'autre part, la présence de récepteurs P2Y₁₂ sur les neu-

rones sensoriels pourrait expliquer la dyspnée sous ticagrélol. Le clopidogrel bloque de façon irréversible ce récepteur. Sur les plaquettes (anucclées), ce bloc est exercé à long terme car ces cellules ne sont pas en mesure de réexprimer le récepteur. Mais ce n'est pas le cas des neurones (nucléés) sur lesquels cette inhibition n'est donc que transitoire. *A contrario*, le ticagrélol inhibe de façon réversible le récepteur P2Y₁₂, ce qui nécessite une prise deux fois par jour afin d'avoir une action prolongée sur les récepteurs plaquettaires. De ce fait, l'action est également prolongée sur les neurones sensitifs. Ceci expliquerait donc - du moins en partie - la dyspnée plus fréquemment retrouvée par rapport au clopidogrel.

Il paraît donc nécessaire de prêter une attention particulière à la dyspnée des patients traités par ticagrélol afin de ne pas confondre cet effet indésirable avec une dysfonction pulmonaire, une insuffisance cardiaque ou encore une acidose. Et penser aussi à le déclarer à votre CRPV !

Pharmacologie Sociale

Les concessions pour des critères de substitution en cancérologie, ce n'est malheureusement pas une vue de l'esprit

Docteur Fabien Despas

Une analyse pragmatique des AMM européennes délivrées sur la période 2009 à 2013 pour 48 médicaments anticancéreux montre que 33 des 68 nouvelles indications délivrées (soit 49%) ne sont pas associées à un bénéfice, ni en

terme de survie, ni en terme d'amélioration de la qualité de vie (*BMJ* 2017 ;359 :j4530). De plus, 57% des études (39 sur les 68) ont été basées sur un critère de jugement comprenant un marqueur de substitution (survie sans progression, taux de

réponse moléculaire, délai avant progression du cancer...). Les auteurs remarquent que ces résultats suggèrent que les exigences réglementaires actuelles ne permettraient pas d'aboutir à « un développement thérapeutique permettant de mieux répondre aux besoins des patients, des cliniciens et des systèmes de santé ». Le constat outre-Atlantique sur la période 2008 à 2012 avec la FDA est comparable avec 36 autorisations sur 54 (soit 67%) fondées sur un critère de substitution (*JAMA Intern Med 2015;175:1992*).

Comment Gilead a essayé de bloquer l'arrivée des génériques

Docteur Haleh Bagheri

Mylan, fabricant de médicaments génériques, a annoncé le 27 juillet 2017 la commercialisation d'une version générique de l'association emtricitabine+ténofovir Truvada®, médicament largement prescrit en Europe en traitement préventif ou curatif de l'infection VIH. Le prix passait de 406 euros/ mois dans sa version princeps à 179 euros/mois pour la version générique. Pas de réaction de Gilead en juillet 2017 alors que le laboratoire américain avait obtenu en 2006, un certificat complémentaire de protection (CCP) pour allonger la durée de son monopole sur Truvada® jusqu'en 2020. La question étant alors si Gilead faisait valoir cette prolongation de monopole en attaquant le génériqueur ou si face à la pression sociale, il y renoncerait. Un mois plus tard, on apprend que Gilead a attaqué Mylan pour contrefaçon. Le 5 septembre 2017, le tribunal de grande instance de Paris estime, à la suite d'une pro-



Ces constats laissent dubitatif car associés à des volumes financiers absolument colossaux, alors que le contexte de fragilisation de nos systèmes de Santé va aller croissant. La force du marketing réussit à convaincre le collectif de l'utilité certaine, de ne pas attendre des résultats suffisamment probants au nom du bénéfice d'un accès rapide à l'innovation. Il faut savoir raison garder et ne faire aucune concession pour militer pour une analyse à partir de critères durs...dans le seul intérêt des malades !

cédure en référé, que le laboratoire Gilead ne peut demander un allongement de la période de monopole et que son CCP est considéré comme « nul ». En effet, un CCP peut être demandé quand le délai entre la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et de brevet est de plus de 5 années. Le premier brevet du ténofovir seul Viread® datait de 1997 (respectant donc la durée >5 ans par rapport au CPP) et celui du ténofovir+emtricitabine Truvada®) datait de janvier 2004 (< 5 ans). Gilead a tenté à mettre bout à bout les 2 délais, qui dépassaient les 5 ans réglementaires permettant de demander un CCP. Mais, la manœuvre a été considérée comme abusive par le tribunal qui a d'ailleurs condamné Gilead à verser 1 010 000 euros à Mylan pour frais de justice !! (*Extrait de la Revue Remaides, Automne 2017, 39-43*).

Comment tuer un produit compétiteur ou l'Histoire de la réserpine dans l'HTA

Professeur Pierre Biron

Professeur Honoraire de Pharmacologie Médicale à Montréal

L'histoire de la réserpine comme antihypertenseur est édifiante. Aux petites doses (0,1 à 0,25 mg / jour, dites 'doses filées') on savait depuis 1967 (Veterans Administration. *JAMA* 202, 116) que c'était un bon produit qui ne coûtait presque rien comparé aux nouvelles classes émergentes : bêta bloquants, anti calciques, inhibiteurs de la conversion de l'angiotensine (dits IECA) et sartans. Le plus fréquent Effet Indésirable Médicamenteux (EIM) était la congestion nasale, pas beaucoup plus fréquente ou sévère que la toux aux IECA. Mais voilà qu'elle devient victime de deux phénomènes, le premier entraînant le second :

a) On la recommande à trop forte posologie (0,75 à 10 mg/jour), ne sachant pas au début que sa demi vie était longue.

b) Puis on l'accuse de trois EIM inacceptables : la dépression, l'ulcère duodéal et le cancer du sein. Des suicides étaient survenus à des posologies de 6 à 14 fois trop élevées, mais aucun à la dose de 0,25 mg ; même situation pour l'ulcère duodéal ; des études subséquentes disculperont la réserpine de ces deux EIM. Trois études cas témoins révèlent une association avec le cancer du sein mais 10 enquêtes suivantes viennent réfuter l'allégation.

La réhabilitation ne suit pas car le mal est fait, même si des experts ont crié dans le désert, comme Widmer (*J Fam Pract 1985, 20, 81*) et quelques autres à sa suite. Pourtant, un diurétique et la réserpine auraient pu remplacer toutes les nouveautés trop chères dans le contrôle de l'hypertension au tiers monde, et aussi réduire le fardeau fiscal de nos budgets pharmaceutiques.

Les quatre facteurs en jeu sont :

- a) la mise en marché intensive des nouveaux produits,
- b) le dénigrement organisé des génériques,
- c) le goût prononcé des prescripteurs et de leurs représentants pour suivre la mode, et surtout
- d) l'ignorance de la réfutation de fausses informations (*Dictionnaire de Pharmacologie Sociale, 2017*).

Ce n'est pas pour rien qu'on n'enseigne pas l'histoire de la pharmacothérapie (*Clin Pharmacol Ther 1996, 60, 368*).

Pierre Biron : "Si la santé n'a pas de prix, l'indignation non plus". « If health is priceless, so is indignation ». « Si no tiene precio la salud, tampoco la indignación. »

Médicaments & Reproduction



Un nouveau pictogramme « femmes enceintes » sur les boîtes de médicaments.

Docteurs Justine Benevent et Isabelle Lacroix

Depuis le mois d'octobre 2017, l'apposition d'un pictogramme « femmes enceintes » sur le conditionnement extérieur de certains médicaments a été progressivement mise en place.

Il existe deux modèles de pictogramme. Le premier (silhouette de femme enceinte barrée) concerne les médicaments *formellement* contre-indiqués pendant la grossesse et le second (silhouette de femme enceinte dans un triangle rouge) concerne les médicaments *qui ne doivent pas être utilisés*, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique.



Cette disposition, qui fait suite à une demande du ministère chargé de la santé, a pour objectif de renforcer l'information auprès des femmes et des professionnels de santé et donc de sécuriser l'utilisation des médicaments pendant la grossesse ou en cas de désir de grossesse.

Ce pictogramme doit être apposé sur tous les médica-

ments qui comportent dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) des informations indiquant qu'ils sont tératogènes ou foetotoxiques même uniquement chez l'animal. Il est de la responsabilité des titulaires d'AMM d'identifier leurs médicaments concernés et de mettre en œuvre ces nouvelles dispositions.

Il est regrettable que le choix des médicaments concernés soit laissé à l'appréciation des firmes pharmaceutiques. Ainsi, les titulaires d'AMM ont « ouvert le parapluie » et le pictogramme devrait être apposé sur environ 60% des médicaments.

Le risque principal lié à la mise en place de ce pictogramme sur près de deux tiers des médicaments est de générer une forte inquiétude (parfois à tort) chez les femmes enceintes ou en âge de procréer, ce qui pourrait les conduire à arrêter un médicament sans avis médical ou à refuser la prise d'un médicament prescrit par leur médecin, avec de graves conséquences pour elles-mêmes et/ou leur fœtus.

La présence du pictogramme sur certains médicaments comme les AINS, les IEC ou sartans est d'une grande utilité. Les autorités de santé auraient dû définir la liste des médicaments concernés ! A suivre...

Enceinte pendant les fêtes : Les pièges « médicamenteux » en vente libre à éviter !

Docteur Christine Damase-Michel

La période des fêtes est propice à la survenue de « petits maux » contre lesquels les patientes enceintes peuvent avoir recours à l'automédication, en achetant des médicaments en vente libre. N'hésitons pas à les mettre en garde contre ces produits, qu'elles considèrent souvent comme anodins puisqu'elles peuvent se les procurer sans ordonnance. Quelques rappels notoires !

Nez bouché, toux et maux de gorge après ballade dans la neige : Gare aux vasoconstricteurs ! La vasoconstriction ne se borne pas à la muqueuse nasale et les effets systémiques de ces sympathomimétiques peuvent s'étendre jusqu'à la perfusion placentaire qui peut s'en trouver altérée. Nombre de médicaments, dits de la sphère ORL, contiennent aussi des huiles essentielles, riches en terpènes très liposolubles contre-indiqués chez l'enfant, et dont les effets pendant la grossesse ne sont pas parfaitement évalués. Certaines pastilles (Strefen®) renferment aussi du Flurbiprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien !

Digestion difficile : les risques potentiels de certains médicaments très anciens, comme le citrate de bétaine par exemple, ne sont pas connus.

Maux de tête post réveillon : pas d'Anti-inflammatoires

non stéroïdiens bien sûr ! Aspirine à dose anti-inflammatoire, ibuprofène, sont contre-indiqués à partir du 6ème mois de grossesse, en raison de risque foetotoxique majeur pouvant conduire au décès in utero même en cas de prise ponctuelle. Ils sont déconseillés en début de grossesse.

Lombalgie post transport de cadeaux volumineux ou lit d'appoint inconfortable ! : Pas de diclofenac ! même en gel, pour les mêmes raisons.

Par ailleurs, n'oublions pas que l'alcool reste le principal tératogène disponible sans ordonnance !

Et gare aux cures « detox » de Janvier dont les ingrédients réputés « naturels » ne sont pourtant pas correctement évalués chez la femme enceinte.

Joyeuse Fêtes !



Addictovigilance

Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients traités par médicament de substitution aux opiacés (MSO).

Docteurs Benjamin Chalan*, Maryse Lapeyre-Mestre et Julie Dupouy*
CEIP-Addictovigilance et *DUMG de Toulouse

L'addiction aux opiacés est une maladie chronique à rechutes associées à une morbi-mortalité importante. Les médecins généralistes (MG) ont un rôle central dans la prise en charge des douleurs qui sont plus fréquentes au sein de cette population.

Dans le cadre d'une thèse en médecine générale (<http://thesesante.ups-tlse.fr/1908/>), une enquête par voie électronique a sollicité 74 MG participant aux études OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) et ESUB-MG (Essai pragmatique PHRC 2013, visant à évaluer l'intérêt de la recherche de substances au cabinet médical) lors de l'initiation d'un traitement par buprénorphine ainsi que les 461 internes de l'AIMG-MP (Association des internes de MG de Midi-Pyrénées). Deux tiers des médecins interrogés ignoraient que la douleur était plus fréquente chez les patients sous MSO, et 35% ne savaient pas que ces patients nécessitaient des doses d'opiacés supérieures à celles utilisées en population générale pour une analgésie équivalente. Vingt-six pourcent des médecins associaient les

MSO avec des analgésiques de palier 2 et 23% la morphine à la buprénorphine, alors que ces situations sont sources d'interactions potentiellement préjudiciables. En effet, l'association de la buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs mu avec un agoniste pur comme la morphine peut limiter l'effet analgésique de cette dernière. D'autre part, la morphine peut également atténuer l'effet de la buprénorphine, induisant potentiellement des signes de sevrage.

Ces résultats illustrent le manque de connaissance pharmacologique concernant les médicaments opioïdes. Malgré un taux de réponse peu important (14% en général, mais seulement 11% chez les internes), les médecins ayant participé ont exprimé un vif intérêt pour une information spécifique sur les modes de prise en charge de la douleur chez ces patients particuliers, et plus particulièrement par le biais de site internet dédié (comme par exemple PEDIADOC ou ANTIBIO-CLIC).

Produits contenant du cannabidiol : qu'en est-il ?

Docteurs Camille Ponté et Emilie Jouanjus

Le cannabidiol (CBD) est l'un des cannabinoïdes présents dans l'espèce *Cannabis Sativa*. Il est commercialisé dans divers produits répondant à des législations différentes : en tant que médicament dans la spécialité Sativex® (extrait de cannabis) indiquée dans le traitement de la spasticité associée à la sclérose en plaque, en tant que complément alimentaire sous la forme d'huile extraite du chanvre, ou encore en tant que liquide pour cigarette électronique.

Les compléments alimentaires et e-liquides sont présentés comme ayant des vertus médicinales dans l'épilepsie, les douleurs ou la schizophrénie. Ces produits ne mentionnent pas leur composition exacte et bénéficient, à l'heure actuelle, d'un flou juridique en France.

D'après les études expérimentales, les cibles pharmacologiques du CBD sont multiples (Eur Neuropsychopharmacol 2017,27,1223-37) :

1. antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (mais l'affinité du CBD pour ces récepteurs est faible),
2. inhibiteur des protéines de transport de l'ananda-

mide vers l'enzyme de dégradation, entraînant une augmentation des taux cérébraux d'endocannabinoïdes,

3. agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A},

4. à forte dose et en présence de THC, inhibiteur du métabolisme du THC entraînant une augmentation de sa concentration plasmatique,

5. modulateur d'autres systèmes de neurotransmission, tels que la transmission opioïdérique ou encore impliquant les récepteurs TRPV1, intervenant dans les mécanismes nociceptifs.

L'interaction du CBD avec ces différentes cibles pharmacologiques peut se traduire de

différentes manières en clinique. Chez l'animal, l'administration de CBD a pu par exemple montrer des effets anxiolytiques et antipsychotiques. Ces effets varient en fonction de la dose et de la voie d'administration. Quant aux études réalisées chez l'homme, elles sont, à ce jour, trop rares pour affirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du cannabidiol. L'ensemble de ces observations invite à la prudence concernant les produits contenant du CBD.



Brèves des Agences du Médicament

A retrouver sur www.bip31.fr

⇒ **RAPPEL Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées.**

Dix cas d'atteintes hépatiques graves, survenus depuis 2014, dont 4 ayant conduit à une transplantation hépatique, ont été rapportés récemment à l'ANSM. Ces atteintes cholestatiques de type cholangite sont susceptibles d'être liées à l'administration de kétamine de façon répétée et/ou prolongée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) et à des posologies élevées, dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés.

⇒ **Misoprostol Cytotec® (misoprostol) : arrêt de commercialisation au 1er mars 2018**

⇒ **Fingolimod Gilenya®: Contre-indications chez les patients présentant une cardiopathie.** Depuis l'AMM de 2011, des effets indésirables ont été identifiés, liés, notamment, à son effet pharmacologique au niveau cardiaque. Le risque de troubles graves du rythme cardiaque avec le fingolimod, y compris d'arythmie ventriculaire polymorphe (AVP), est déjà décrit dans le RCP depuis avril 2012. En effet, Gilenya ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels chez les patients présentant un risque cardiaque (tel que BAV du second degré ou supérieur, allongement du QT significatif, antécédents cardiaques sévères ou cotraitement par des

antiarythmiques). En conséquence, des contre-indications ont été introduites afin de réduire le risque d'événements indésirables graves chez les patients présentant des maladies cardiaques.

⇒ **Epoétines recombinantes humaines : Nouvelles mises en garde sur des effets indésirables cutanés graves.**

Des réactions cutanées sévères (SCAR) ont été rapportées chez des patients traités par des époétines recombinantes humaines. Parmi ces réactions, des cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés, dont certains fatals. Les réactions cutanées sévères sont considérées comme un effet de classe de toutes les époétines recombinantes humaines. Ces réactions ont été plus graves avec les époétines recombinantes humaines à longue durée d'action. Les médicaments concernés sont ARANESP® (darbepoétin alfa), EPREX® (époétine alfa), BINOCRIT® (époétine alfa), NEORECORMON® (époétine bêta), EPORATIO® (époétine thêta), RETACRIT® (époétine zêta) et MIRCERA® (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta).

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

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

Le Centre de PharmacoVigilance est une unité clinique de :

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

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.

CONFLITS D'INTERETS

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

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

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 9.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesdes, 31000 Toulouse.

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas

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

RECTIFICATIF

Une erreur s'est glissée page 53 dans le BIP31.fr N°3 de l'année 2017 concernant l'ASMR des nouveaux médicaments puisque l'ASMR de Eribuline Halaven® est de 3 (et non pas de 4), il s'agit donc d'une amélioration modérée du Service Médical Rendu.

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

- **Blinatumomab Blinicyto®** 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, dans l'indication :

« Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. »

- **Dolutégravir Tivicay®** 50 mg, comprimé pelliculé dans la nouvelle indication :

« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans. »

En parallèle, le laboratoire demande une inscription sécurité sociale et collectivités de TIVICAY 25 mg et 10 mg, comprimé pelliculé, nouveaux dosages adaptés à cette population.

- **Osimertinib Tagrisso®** 40 mg, 80 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

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

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

- **Calcipotriol/bétaméthasone Enstilar®** 50 microgrammes/0,5 mg/g, mousse cutanée, dans l'indication :

« Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes. »

- **Chlorhydrate pivmécillinam (Selexid®)** 200 mg, comprimé pelliculé, suite à la révision de l'AMM, désormais indiqué dans :

« Chez la femme adulte dans le traitement d'infections

urinaires, dans la cystite aiguë non compliquée et dans les cystites à risque de complication incluant les cytitis gravidiennes. »

- **Indacatérol, bromure de glycopyrronium Ultibro breezhaler®** 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule, dans l'indication :

« Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

- **Sélexipag Uptravi®** 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 et 1600 microgrammes, comprimés pelliculés, dans l'indication :

« Traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivité et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée. »

- **Tofacitinib Xeljanz®** 5 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« En association au méthotrexate (MTX) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). 'Ce médicament' peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

Vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté

- **Vaxigripetra®** suspension injectable en seringue pré remplie, indiqué dans :

« L'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin. »



Consultation de PharmacoVigilance

Une consultation médicale « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance »

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

Quand ?

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

Où ?

Hôpital Purpan, Pavillon Turiaf, 1er étage, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90

Pour Qui ?

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

Pourquoi ?

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

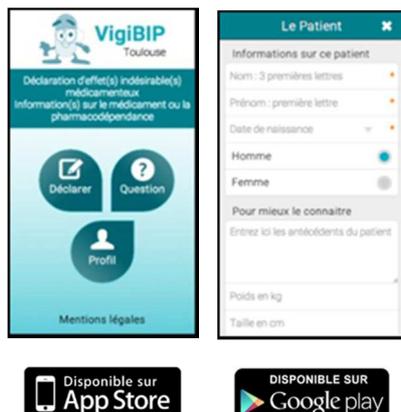
NB : Ne concerne pas la prise en charge des sevrages des dépendances graves (addiction aux opiacés, détournement de médicaments ...).



Consultation « Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance » au CHU de Toulouse

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

Application VIGIBIP



En téléchargeant l'application mobile VigiBIP (sur App Store ou Google play), vous pourrez, après vous être enregistré, poser vos questions sur le médicament et aussi déclarer les effets indésirables médicamenteux au CRPV de Toulouse. C'est simple et facile! Une première en France. N'hésitez pas !

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

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'Addictovigilance). 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 »).

4. Cliquer et l'article s'affiche.

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

Retrouvez-nous sur Facebook

PAGE FACEBOOK DU SERVICE



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

Page Facebook:
[Service Pharmacologie Médicale Toulouse](https://www.facebook.com/ServicePharmacologieMedicaleToulouse)

Prenez date : **Les Matinales de Pharmacologie**

Samedi 7 avril 2018 de 8h45 à 13h00

**Service de Pharmacologie Médicale, 37 Allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE**

Nous aborderons les actualités pharmacologiques de l'année écoulée

(1 séance plénière suivie d'ateliers au choix)



*Joyeuses Fêtes de Noël
Bonne Année 2018!*

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

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

COMMENT DECLARER ?

Soit par courrier

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

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine

37, allées Jules-Guesde - 31000 TOULOUSE

Soit par téléphone

05 61 25 51 12 (*permanence téléphonique*)

Soit par fax

05 61 25 51 16

Soit par E-mail

pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Soit en ligne

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

Soit par smartphone

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

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

Merci de nous signaler votre adresse courriel à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr