

BIP Occitanie

Bulletin d'Informations de Pharmacologie de la région Occitanie

Jun 2019

BIP Occitanie 2019;26(2): 23 - 43



PHARMACOLOGIE MEDICALE TOULOUSE

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

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

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

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

- **Centre d'Addictovigilance**

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

- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**

Tel : 04 67 33 62 61
 Fax : 04 67 33 67 51
 E-mail : toxico@chu-montpellier.fr



SOMMAIRE

• Hommage	24	• ASMR des Nouveaux Médicaments	39
• Editorial	25	• Consultation de Pharmacovigilance à Toulouse	40
• L'Ordonnance du BIP Occitanie	26	• Application VigiBip	40
• Pharmacologie Clinique	27	• Page Facebook du service	40
• Pharmacovigilance et Pharmacoepidémiologie	30	• A vos Agendas!	41
• Médicaments & Reproduction	34	• Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux	42
• Addictovigilance	35		
• Sur d'autres bonnes tables	36		

Hommage



Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse a appris avec grande tristesse la disparition le mercredi 27 mars 2019 de Madame Marie-Antoinette TRAN qui fut de la fin des années 60 au milieu des années 2000 « Chef de travaux Pratiques » comme on disait alors, (actuellement MCU-PH) de Pharmacologie Médicale à Toulouse.

Très investie dans son activité pédagogique, elle a enseigné la pharmacologie aux étudiants en Médecine des Facultés de Toulouse. Avec force et conviction, elle savait capter l'attention de son auditoire. Les cours et enseignements pratiques et dirigés de pharmacologie se déroulaient dans la bonne humeur mais toujours dans un cadre studieux et sérieux. Elle a marqué des générations de Médecins qui ne l'oublient pas, nous en avons tous les jours le témoignage.

Son activité de recherche a concerné la pharmacologie des catécholamines, un sujet cher aux pharmacologues. Elle a notamment

- 1) étudié les effets de la variation du pH sanguin sur les réponses vasculaires et bronchiques aux catécholamines,
- 2) caractérisé sur le plan pharmacologique les réponses

circulatoires aux catécholamines au niveau de la circulation osseuse et enfin

- 3) étudié la pharmacologie de la médullosurrénale et les effets de nombreux médicaments sur sa sécrétion. Elle a signé plus de 70 publications dans les meilleures revues nationales et internationales de pharmacologie.

A l'hôpital de Toulouse, elle a d'abord travaillé, avant la création du Service Hospitalier de Pharmacologie Clinique (c'est-à-dire avant 1975), à l'Hôtel Dieu dans le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles de la circulation osseuse des Professeurs Jacques Arlet et Paul Ficat puis, à Purpan, au Laboratoire de Pharmacocinétique du Professeur Jean Cotonat et enfin dans le Service de Pharmacologie Clinique du Professeur Paul Montastruc où elle a mis en place et développé avec sa ténacité et son enthousiasme bien connus le dosage des catécholamines plasmatiques pour la communauté hospitalière.

Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse adresse ses condoléances sincères à tous les siens. Ici, en Pharmacologie, nous ne l'oublions pas !

Editorial

La pharmacovigilance à la française : du patient au signal

Professeur Antoine Pariente - Pharmacologie Médicale, Directeur du CRPV - Bordeaux

BIP Occitanie remercie vivement le Professeur Pariente de Bordeaux de lui avoir confié ce beau texte choisi comme éditorial de ce numéro.

La pharmacovigilance française a deux objectifs très différents dans leur nature. Et une organisation singulière par rapport aux autres systèmes car le système français est centré sur un service spécialisé d'aide à la prise en charge des patients.

Le premier objectif de la pharmacovigilance à la française consiste ainsi, au niveau individuel, à assister quotidiennement les professionnels de santé et en particulier les cliniciens dans leur prise en charge des patients. Cet objectif est très spécifique du système français. Il est rendu possible par l'existence d'un réseau de centres de référence en pharmacovigilance. Ces centres régionaux, qui rassemblent des médecins et des pharmaciens spécialisés dans l'évaluation et la gestion des effets indésirables, constituent des interlocuteurs locaux et de terrain interrogeables par tous les professionnels de santé et les patients d'un territoire donné.

Le second objectif, commun à l'ensemble des systèmes de pharmacovigilance, consiste à identifier des signaux de sécurité concernant les médicaments. Ces signaux sont des éléments d'information préliminaires interrogeant sur la possibilité qu'un médicament soit responsable d'un effet indésirable jusqu'ici non identifié. Il est généralement assuré par un système centralisé dit de notification spontanée, dans lequel une première étape d'identification des signaux consiste en un traitement statistique des données de pharmacovigilance. Le principe des méthodes statistiques utilisées dans ce cadre est assez simple. Il consiste à comparer la fréquence à laquelle un événement a été rapporté pour un médicament à la fréquence à laquelle il a été rapporté pour tous les autres. Dans une base de données de pharmacovigilance, cette comparaison peut se faire de façon ciblée, quand on souhaite tester une hypothèse pour un médicament donné. Elle peut également se faire de façon systématique et automatisée, grâce à l'emploi de méthodes de fouille de données qui ont été développées et améliorées continuellement depuis une vingtaine d'années. Les résultats de ces analyses devront faire l'objet d'une évaluation avant de constituer un éventuel signal.

La poursuite de ces deux objectifs n'est évidemment aucunement dissociée.

Dans le cadre individuel d'aide à la prise en charge des patients, c'est un service médical qui est mis à disposition des professionnels de santé et des patients. Il consiste en un avis spécialisé souvent sollicité par des cliniciens souhaitant pouvoir bénéficier d'une expertise particulière pour la gestion d'un effet indésirable suspect ou avéré et, également, pour l'examen des options thérapeutiques envisageables pour la prise en charge ultérieure du patient. Après avoir obtenu l'ensemble des éléments nécessaires à l'analyse d'un dossier clinique, l'expert sollicité évaluera, au vu des connaissances, quel rôle le médicament a pu jouer dans la survenue d'un événement de santé présenté par un patient. La difficulté de l'exercice consiste à réunir suffisamment d'éléments cliniques ou paracliniques (sérologies virales, bilans immunologiques, imagerie) pour explorer les autres causes possibles de l'événement. Plus il est possible d'en éliminer en effet, et plus la suspicion d'une responsabilité du médicament sera forte. Ceci est particulièrement important lorsqu'aucune information existante ne lie, jusqu'alors, le médicament à la survenue de l'événement. Dans ces situations en effet, il convient de pouvoir quand même suspecter le rôle éventuel du médicament. Il faut pouvoir le faire pour assurer en premier lieu la meilleure prise en charge possible du patient. Il faut pouvoir le faire en outre car ces cas, dits marquants et pour lesquels le médicament apparaît la cause la plus vraisemblable d'un effet jusqu'alors inconnu, constituent des éléments majeurs dans l'émergence d'un signal de pharmacovigilance. Il suffit ainsi parfois d'un cas particulièrement démonstratif pour que l'analyse effectuée au sein des centres experts en pharmacovigilance, en collaboration avec les professionnels de santé, permette d'aller du patient au signal.

L'analyse de ces cas cliniques (près de 200 sont effectuées quotidiennement au sein des Centres de pharmacovigilance) est loin d'être simple. Dans les cas complexes traités chaque jour, l'information apportée aux professionnels de santé afin de les guider dans leur choix thérapeutique combine régulièrement une analyse des connaissances existantes et de la littérature, une analyse des cas intégrés dans la base française de pharmacovigilance, et une analyse des cas intégrés dans la base de pharmacovigilance de l'Organisation

Mondiale de la Santé. C'est cet avis spécialisé, utile à la prise en charge des patients, qui fait la valeur de la pharmacovigilance à la française aux yeux des professionnels de santé et qui les encourage à la déclaration des cas. C'est la possibilité de l'obtenir qui explique que ces professionnels préfèrent, pour la grande majorité, continuer à contacter directement les centres de référence en pharmacovigilance plutôt que d'utiliser un portail de déclaration qui n'offre pas de retour possible.

Cet exercice particulier, à la française, de la pharmacovigilance, a un autre avantage. Comme expliqué auparavant, le traitement statistique des données de pharmacovigilance ne permet pas de conclure à l'existence d'un signal. L'analyse de ces résultats se fera en fait en recherchant d'autres éléments de connaissance renforçant l'hypothèse de la responsabilité du médicament. Au titre de ces autres éléments, les cas bien documentés comptent particulièrement. Grâce à son organisation permettant une analyse approfondie des cas indivi-

duels, la pharmacovigilance française est une grande pourvoyeuse de ces cas au niveau européen. Pour cette raison, hors de nos frontières, son système est considéré comme l'un des meilleurs au monde.

On s'interroge fréquemment sur cette pharmacovigilance qui n'identifie pas tous les signaux, ou sur des agences qui ne parviennent pas toujours à aller du signal au patient et à communiquer efficacement à la population et aux professionnels. Ces interrogations sont très clairement légitimes. Aucun système n'est parfait et tous peuvent être améliorés.

A l'origine des réflexions pour le réformer, on trouve parfois des personnes peu aguerries à l'évaluation du médicament. Qu'elles n'oublient pas, dans leurs suggestions, la valeur exceptionnelle d'un système dont l'une des principales utilités est de pouvoir aider chaque jour à la prise en charge des patients, et de permettre ainsi d'aller en permanence du patient au signal.

L'Ordonnance de BIP Occitanie

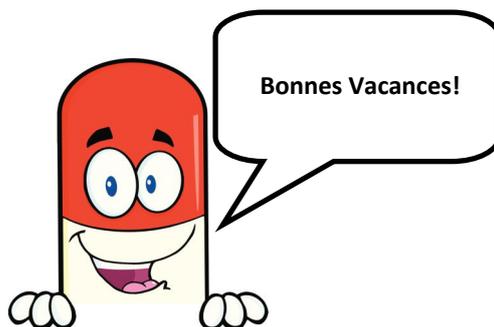
Nous voulons remercier le Pr Hazebroucq de nous avoir signalé une coquille à propos de l'ordonnance dans le BIP Occitanie N°1, 2019. La lévothyroxine est bien l'hormone thyroïdienne T4 et non pas T3. Nous demandons aux lecteurs de bien vouloir nous excuser.



Pas de devoir de vacances: Pas de nouvelle ordonnance sur ce Bip Occitanie N°2.

Profitez en pour "potasser" l'ordonnance de Bip Occitanie N°1 pendant l'été qui approche à grand pas!

Patience: la réponse à cette ordonnance sera éditée dès la rentrée, dans le prochain Bip Occitanie.



Pharmacologie Clinique

Les différentes facettes de l'acceptabilité d'un effet indésirable médicamenteux

Professeur Pierre Biron - Montréal Québec

Professeur Honoraire de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine

Cette caractéristique d'un Effet Indésirable Médicamenteux (EIM) est relative à la balance bénéfice/risque. Un EIM survenu ou attendu devient inacceptable quand son importance clinique dépasse celle de ses bienfaits obtenus ou attendus chez un patient exposé.

Au niveau individuel, pour un patient exposé

L'évaluation et les décisions relèvent du prescripteur. Une fois l'EIM survenu chez un patient particulier, l'acceptabilité dépend de :

- la gravité de l'EIM,
- la prévention ou correction possible de l'EIM,
- l'importance de l'indication
- l'amplitude du bénéfice procuré chez ce patient par le médicament suspect,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques chez ce patient

Quand l'EIM est jugé inacceptable, le clinicien doit mettre fin au traitement et le remplacer par une alternative thérapeutique telle que :

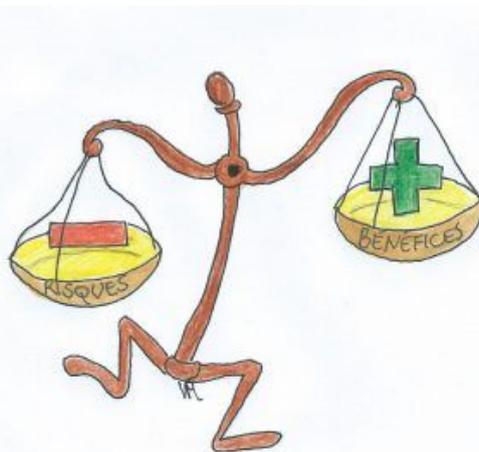
- une réduction de dose, pour un EIM lié à la dose
- un autre produit de la même classe,
- un produit d'une autre classe,
- une intervention non pharmacologique.

L'acceptabilité concerne aussi les interactions médicamenteuses : par exemple si un patient anticoagulé par AVK (dans une fibrillation auriculaire avec valvule prothétique), a besoin d'un autre médicament reconnu capable d'interagir avec l'anticoagulant, et que cet autre médicament est vraiment indiqué cette interaction est acceptable même si l'on doit resserrer la surveillance biologique (temps de prothrombine exprimé en unités INR) et modifier au besoin la dose de warfarine.

Si un médicament prescrit est inapproprié, alors tous les EIM peuvent devenir ipso facto inacceptables car le bénéfice escompté est moins important que les effets néfastes. Ce

serait le cas d'un antibiotique prescrit dans une consultation sans rendez-vous pour une grippe ou un mal de gorge d'origine virale, aucun EIM ne serait alors acceptable (allergie, diarrhée, anorexie) puisque aucun bénéfice ne pourrait logiquement survenir. Ce serait aussi le cas des statines entraînant des malaises musculaires, notamment chez les femmes, les gens âgés et les non-coronariens, toutes situations où la qualité de vie est diminuée par cette « statinisation » sans toutefois la prolonger.

Voici quatre vignettes cliniques qui distinguent entre un bénéfice ou tort actuel et une probabilité de bénéfice ou tort :



a) Avant la survenue d'un tort actuel, comparaison avec la probabilité d'un bénéfice. Face à un hypertendu, un praticien pourrait hésiter entre l'ajout, à un IECA (-pril) ou un ARA II (-sartan), d'un thiazidique ou d'un bêtabloquant (-olol). Si son patient est asthmatique, cela rend inacceptable le bêtabloquant. Le thiazidique est préférable.

b) Après un tort actuel, comparaison avec la promesse de bénéfice. Un autre hypertendu présente une crise de goutte après le début d'un traitement thiazidique, ce qui rend celui-ci inacceptable. Le clinicien pourrait préférer un IEC dont le bénéfice anticipé est du même ordre.

c) Après un tort actuel et un effet pharmacologique actuel. Un patient atteint de fibrillation auriculaire prend un bêtabloquant pour abaisser son pouls à 50. Il se plaint de rêver plus souvent et d'avoir les mains froides. Prescripteur et patient s'entendent pour conclure que dans les circonstances, l'effet pharmacologique escompté étant obtenu, ces EIM sont mineurs et acceptables. Sinon un autre bêtabloquant sera essayé. De même, si un arthritique sous célécoxib (Celebrex®) est soulagé mais présente un infarctus du myocarde, ce produit devenu inacceptable chez ce patient sera cessé par le prescripteur, et remplacé par un traitement moins risqué pour les coronaires

d) Après un tort actuel et l'absence de bénéfice actuel. Un homme atteint de prostatite prend un antibiotique,

n'éprouve aucune amélioration symptomatique mais se plaint de troubles digestifs quotidiens reliés au produit; le prescripteur sera plus porté à changer d'antibiotique que si la prostatite répondait bien au traitement, ou encore à revoir sa stratégie thérapeutique

Au niveau collectif

L'évaluation et les décisions relèvent des autorités. Un EIM d'un produit commercialisé est acceptable quand sa fréquence et sa sévérité sont largement compensés par la fréquence et l'amplitude du bénéfice clinique. Ce caractère d'un EIM résulte d'un jugement de valeur. Dans leur exercice de la surveillance médicamenteuse, les autorités sanitaires pourront porter un jugement d'inacceptabilité à deux périodes du développement d'un nouveau produit : avant et après l'AMM.

Un EIM devient inacceptable durant son évaluation clinique pré-AMM ou post-AMM, dans une indication déjà approuvée ou hors-indication, quand son importance clinique dépasse celle de ses bienfaits escomptés dans la population

Rayon nouveauté : gare aux « hybrides » ! Illustration avec l'Orobupré®

Sibylle de Germa, Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

Une spécialité « hybride » d'une spécialité de référence est définie par le code de la santé publique comme : « une spécialité qui ne répond pas à la définition d'une spécialité générique parce qu'elle comporte par rapport à la spécialité de référence des différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, *ou lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité* ». Ce dernier point, très important, soulève de nombreuses questions vis-à-vis des exigences requises pour l'obtention d'une AMM et de la qualité de ces nouvelles spécialités. Nous allons illustrer notre propos avec une nouvelle spécialité de buprénorphine : l'Orobupré®.

L'Orobupré® buprénorphine (2mg ou 8mg) est une nouvelle spécialité ayant obtenue une AMM en novembre 2017 pour la substitution de la dépendance aux opiacés. Ce médicament est un lyophilisat oral contenant de la buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes) tout comme la buprénorphine (Subutex® et ses génériques). Alors que le principe actif est strictement identique, Orobupré® n'est pas un générique du Subutex® mais une spécialité « hybride ». La nuance entre ces deux termes est très importante.

En effet, **un médicament générique** doit, par définition, avoir la même composition qualitative et quantitative en substance active et *sa bioéquivalence avec la spécialité de*

visée avant l'AMM ou observés dans la population rejointe après l'AMM.

a) *Avant l'AMM* : L'Agence responsable de l'enregistrement doit examiner le dossier soumis et pourra refuser l'AMM si les risques observés au cours du développement semblent trop élevés par rapport au degré d'innovation thérapeutique.

b) *Après l'AMM* : Dans son exercice de la pharmacovigilance, l'Agence pourra prendre des mesures réglementaires et imposer des restrictions d'emploi voire un retrait du marché quand un signal confirmé par enquête de pharmacovigilance rompt l'équilibre bénéfice-risque du produit. C'est le domaine de la gestion des risques. Ainsi, quand on découvrit que le rofécoxib (Vioxx®) doublait le risque d'infarctus, il fut retiré du marché environ 4 ans après cette découverte, 4 ans trop tard mais retiré quand même... De nombreux autres produits (ou indications) arrivent ou demeurent sur le marché sans justification : ils méritent l'inscription sur une liste noire

référence doit avoir été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Les conditions d'évaluation d'un médicament générique sont donc bien plus strictes que celles d'une spécialité « hybride ».

Dans le cadre de l'Orobupré®, les études de phase I du médicament n'ont pas montré de bioéquivalence avec la spécialité Subutex® et ont montré une biodisponibilité supérieure d'environ 30%. Par conséquent, l'Orobupré® n'est pas interchangeable avec d'autres spécialités à base de buprénorphine (Subutex® et génériques) et aucune correspondance entre les deux spécialités n'a été clairement établie. En ce qui concerne le reste de son évaluation, deux études de phase II ont été réalisées sur des patients peu représentatifs de la population cible. Aucune étude de phase III, non plus, portant sur l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament ! Cette spécialité « hybride » a donc obtenu une AMM sans aucune étude sur l'efficacité ou sur les effets indésirables au regard de cette nouvelle biodisponibilité. La commission de la transparence de la HAS a d'ailleurs seulement attribué à l'Orobupré® un SMR (Service Médical Rendu) modéré et un ASMR V (pas d'Amélioration du Service Médical Rendu).

L'émergence de ces spécialités « hybrides » est totalement contradictoire avec le contexte social de méfiance vis-à-vis des médicaments. Restons vigilants face à ces nouvelles spécialités pharmaceutiques à l'AMM accélérée et à l'évaluation expédiée.

Evolution de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé : étude rétrolective dans un Centre Hospitalier General en France

Alice Zacarin (CRPV), Docteur Haleh Bagheri (CRPV) - Toulouse
Docteur Pierre Pradalié (Hôpital) - Bagnères-de-Bigorre

Le séjour hospitalier des sujets âgés s'avère une opportunité pour optimiser les prescriptions médicamenteuses. Nous avons mené une étude pour évaluer l'évolution de la modification des prescriptions médicamenteuses, après un séjour hospitalier, dans le Service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) du Centre Hospitalier de Bagnères-de Bigorre (Hautes-Pyrénées), sur une durée d'un an. Nous avons analysé les prescriptions médicamenteuses à l'entrée, la sortie d'hospitalisation puis à distance de 6 et 12 mois en milieu ambulatoire. Au total, nous avons inclus 50 patients avec un suivi d'un an. La moyenne d'âge des patients était de 88,9 ans ($\pm 7,5$). Le nombre moyen de médicaments/patient a significativement diminué de 8,5 médicaments (± 3) lors de l'admission hospitalière à 6,7 ($\pm 2,8$) à la sortie du SSR et maintenue à 6,85 ($\pm 2,7$) à 6 mois et 6,87 ($\pm 2,9$) à 12 mois. De même, le nombre de patients recevant plus de 10 médicaments a significativement diminué de 15% (n=16 soit 33% à l'entrée et n=9, soit 18% à la sortie). Ce nombre a réaugmenté à 6 mois (n= 10, 21%) et 12 mois (n= 13, 27%) mais

n'a pas atteint le taux initial. L'analyse qualitative montre aussi une diminution de la prescription des Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) (-3%) et une diminution significative de ceux avec un poids atropinique élevé (-28% à la sortie, -12% à 6 mois et -18% à 12 mois).

Selon notre étude, les médecins généralistes maintiennent, aussi bien sur le plan quantitatif et qualitatif, les modifications apportées durant l'hospitalisation sur les prescriptions médicamenteuses chez les patients de plus de 65 ans, à court (6 mois) et moyen terme (12 mois). (*Thérapie 2019, in press*).



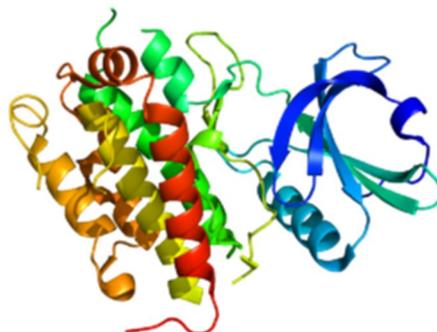
Le beau mois de Juin des Inhibiteurs de Protéines Kinases

Docteurs Cécile Conte et Fabien Despas - Toulouse

Cette période de début juin est associée à l'aube de l'été et de ses beaux jours mais également aux annonces du congrès de la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO 31 mai au 4 Juin 2019 ; Chicago). Une recherche à partir des résumés présentés au cours de cet événement montre 1109 résultats pour *tinib, 200 pour *anib, 152 pour *rafenib, 140 pour *ciclib, 82 pour *tib, 19 pour *isib. L'actualité sur ces médicaments est lumineuse. La pluralité des suffixes illustre bien la diversité de cette large famille. En effet, ces médicaments sont hétérogènes sur le plan chimique aboutissant à une pharmacologie très variée (biodisponibilité hétérogène : ibrutinib=2.9% ; imatinib=98% ; certains franchissent la barrière hémato-encéphalique : dasatinib, d'autres pas : imatinib). L'OMS délivre des suffixes qui doivent normalement être le reflet de leur cible pharmacologique (-tinib : tyrosine kinase, -anib antagonisme de la voie du VEGF, -rafenib antagoniste de la protéine RAF...) mais devant la grande diversité des kinases

disponibles dans l'organisme humain (518 gènes), ces médicaments présentent bien des cibles multiples (interactions avec 52 kinases pour le dasatinib, 42 pour le sunitinib) et peut être à d'autres protéines que les kinases. Aussi, oui nous pouvons dire que nous sommes à l'aube d'une belle saison

pour les inhibiteurs de protéines kinases, mais attention à l'insolation. En effet, le développement clinique de ces médicaments est extrêmement court, le recul est dérisoire au moment de leur mise sur le marché (notifions++++ pour préciser le profil d'effets indésirables), il faut prendre le temps du recul. De plus le foisonnement n'est pas fini, il existerait plus de 50 candidats médicaments en développement, avec également des



iCrowd Newswire - Apr 2, 2018

évaluations d'association. L'utilisation de ces médicaments va s'étendre à d'autres pathologies hors cancer (baricitinib est maintenant disponible dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde).

Comment est évaluée la dose minimale efficace de méthylphénidate dans le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)?

Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse

Lors de l'instauration du méthylphénidate pour un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible possible et d'adapter progressivement la posologie en fonction de l'efficacité et des effets indésirables. Par ailleurs, la dose quotidienne maximale recommandée de méthylphénidate est de 1mg/kg/j avec un maximum de 60 mg/j.

Sur quelles preuves scientifiques s'appuient ces recommandations d'adaptation de posologie? Une équipe australienne a analysé, dans une revue de la littérature (*JAMA Pediatr*, 2019, doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0905), les données concernant les doses utilisées, les justifications de ces doses et les effets indésirables du méthylphénidate dans le TDAH chez des enfants de moins de 18 ans. Un total de 18 essais cliniques par tirage au sort et de 38 études de cohorte a été inclus dans cette analyse. La majorité des études se situaient aux Etats Unis. Les doses maximales

allaient de 0,8 mg à 1,8 mg/kg/j. En général, le schéma d'adaptation de posologie du méthylphénidate était détaillé. Par contre, la justification scientifique du choix des posologies n'était pas décrite. Enfin, seuls des effets indésirables

fréquents étaient rapportés, à savoir insomnies, anorexie, douleurs abdominales ou céphalées. Aucun risque d'effet indésirable "grave" comme des troubles neuropsychiatriques (tels que symptômes psychotiques, agressivité, anxiété, dépression) ou des troubles du rythme cardiaque n'était mentionné.

Ainsi, ces données suggèrent qu'une grande part d'arbitraire entre dans le choix de ces posologies. Il est donc nécessaire, au vu de l'augmentation des ventes du méthylphénidate en France (+

24% de 2016 à 2017), d'abord de bien évaluer la balance risques/bénéfices d'une prescription de méthylphénidate puis de reconsidérer l'adaptation posologique avec des données scientifiques validées.



PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Effets Indésirables Gastro-Intestinaux des coxibs : revue systématique et meta-analyse des études observationnelles

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

BIP a déjà évoqué les résultats des essais cliniques analysant comme critère secondaire d'évaluation la sécurité gastro-intestinale (GI) de ces médicaments inhibiteurs « préférentiels » (et absolument pas bien sûr « sélectifs ») de la COX 2.

Voici une méta-analyse de pharmacologues espagnols de Valladolid et Oviedo à partir d'études de cohortes, cas-témoins et cas cross over (28 au total). Les coxibs en général sont associés à une majoration du risque GI (RR = 1.64 (1.44-1.86)). Sur le plan individuel, c'est l'etoricoxib (RR = 4.85) qui est le plus à risque suivi du rofecoxib (RR = 2.02) et du célécoxib (RR = 1.53). Le risque est plus marqué avant 65 ans ainsi que pour les doses les plus faibles (*Fundam Clin Pharmacol* 2019, 33, 134).

Les coxibs sont donc, comme le suggèrent depuis de nombreuses années les données de pharmacologie fondamentale, bien des inducteurs d'effets indésirables gastro-intestinaux, même à faible dose et chez les plus jeunes. A inclure dans les comportements de prescription !



Les effets indésirables sont-ils les mêmes en fonction du type de médicament (antiPD1/anti-PD-L1) et de cancer primitif traité ?

Docteur Pascale Olivier - Toulouse

Si la littérature est riche en publications sur les effets indésirables (EI) de l'immunothérapie, peu de travaux les ont comparés en fonction du type de médicament et surtout du type de cancer primitif. C'était l'objectif d'une revue systématique et méta-analyse récente (*JAMA Oncol. Apr 25, 2019. Online*) ayant inclus 125 essais cliniques concernant 20 128 patients traités par anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab, avelumab).

Au total, 2 patients sur 3 ont présenté au moins un EI de tout grade (fatigue, prurit, diarrhée et rash) et 1 sur 7 au moins 1 EI de grade ≥ 3 (fatigue, anémie, augmentation du taux sanguin des transaminases et de lipase, pneumopathie). Parmi ces EI, certains ont été qualifiés d'EI immunologiques (ImEI) : il s'agissait majoritairement de diarrhées, dysthyroïdie, cyto-



<http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/cancer-primitif-bronches.htm>

lyse hépatique, vitiligo ou pneumopathie immuno-induite (PI). Les ImEI les plus sévères étaient hépatiques, digestifs (colites) et pulmonaires. Les PI étaient la principale cause de décès lié à un ImEI (28%; n=23/82). De façon globale, les anti-PD-1 ont induit plus d'EI de grade ≥ 3 que les anti-PD-L1 (OR=1.58; IC95% : 1.00-2.54). En revanche, il n'a été retrouvé aucune différence d'incidence d'EI en fonction du type de cancer primitif.

Même si les mécanismes à l'origine d'ImEI entre inhibiteurs de PD1 et PD-L1 restent à explorer, ces résultats s'avèrent intéressants pour le suivi clinique des patients traités en retenant que les pneumopathies immuno-induites sont pourvoyeuses d'un décès lié à l'immunothérapie sur 4. Ces ImEI sont donc particulièrement à surveiller (*J Clin Oncol. 2017;35:709*).

Récidive d'angioedème après l'arrêt du médicament

Docteur Claire de Cancaude - Toulouse

Un cas de récurrence d'angioedème sous inhibiteur d'enzyme de conversion (ramipril) 6 mois après l'arrêt du médicament a été notifié dernièrement au centre de pharmacovigilance de Toulouse. Lors du 1^{er} épisode, le patient, sous ramipril au long cours, a présenté un œdème de la lèvre rapidement extensif. Face à la prise au long cours de ramipril, un œdème immuno-allergique est envisagé, tout comme une forme acquise d'angioedème par déficit en C₁ inhibiteur. Le dosage de C₁ inhibiteur est normal, la piste de l'origine médicamenteuse est retenue et les IEC et les sartans sont contre-indiqués. La prise en charge se fait par de l'acide tranexamique associé à de la cétirizine dans le 1^{er} épisode, et de la méthylprednisolone lors de la récurrence.

Les angioedèmes bradykiniques surviennent par défaut de dégradation de la bradykinine. Ils sont soit d'origine acquise,

par déficit en C₁ inhibiteur; soit médicamenteuse par inhibition d'enzymes qui dégradent normalement la bradykinine, comme l'enzyme de conversion pour les IEC, mais aussi la dipeptidylpeptidase IV pour les gliptines. Les délais d'apparition vont de quelques heures à plusieurs années après l'introduction du médicament. D'autre part, des récurrences sous inhibiteurs d'enzyme de conversion sont décrites jusqu'à 6 mois après l'arrêt du médicament, même si le premier épisode de récurrence, dans la majorité des cas, semble survenir dans le mois suivant l'arrêt. L'exposition concomitante à plusieurs médica-

ments intervenant sur le métabolisme de la bradykinine majorant ce risque, il convient donc d'être également prudent avec les sartans, les inhibiteurs de la rénine, les gliptines, le racécadotril et les inhibiteurs de m-TOR. (*Rev Med Suisse, 2016, vol 12 ; J Hypertension, 2011, 29*)

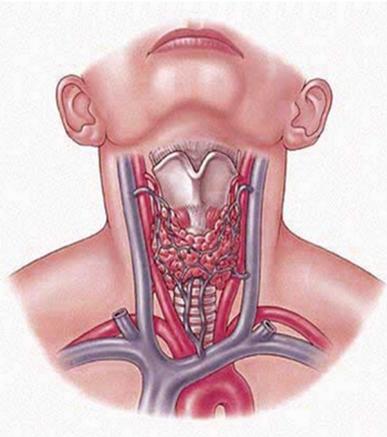


portraits avec angioedème par Paul Moncus

Inhibiteurs immuns du check point: une étude de pharmacovigilance française

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

On parle beaucoup de l'immunothérapie en oncopharmacologie sans détailler forcément ses grands effets indésirables. Les CRPV de Nancy, Marseille, Caen et Paris ont recensé les thyroïdites sous inhibiteurs du check point, notifiées avant le 10 avril 2017 au réseau français de PV. Ainsi, sous nivolumab, pembrolizumab et ipilimumab, 110 thyroïdites ont été enregistrées avec un sex ratio de 1 et près de 50% asymptomatiques sur le plan clinique. Malgré quelques notifications « graves », aucune



atteinte oculaire n'a été trouvée. Sur le plan clinique, les cas de thyrotoxicoses et hypothyroïdies étaient également répartis. Des AC antithyroïdiens ont été trouvés chez 16% des patients et l'ultrasonographie informative chez 19% d'entre eux. Finalement, une supplémentation en lévothyroxine a été nécessaire dans près de 2/3 des cas. Finalement, la plupart des cas n'ont pas nécessité d'arrêt de l'immunothérapie (*Fundam Clin Pharmacol* 2019, 33, 241).

A suivre et à déclarer à votre CRPV.

AINS et Insuffisance Cardiaque (suite)

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

BIP Occitanie a déjà évoqué cet effet indésirable grave méconnu et sous-estimé. Voici une étude taïwanaise étudiant à nouveau le lien entre les AINS (à la fois les AINS classiques et les coxibs) et le risque d'insuffisance cardiaque chez les patients sans antécédent de cette maladie.

Il s'agit d'une étude cas-cross over sur la base nationale d'assurance-maladie de Taiwan incluant 5615 sujets avec une première hospitalisation d'insuffisance cardiaque entre 2005 et 2013. L'utilisation d'AINS a été associée à un risque de 1,58 [OR ajusté = 1.58 (1.40-1.79)] dans l'analyse principale avec des résultats similaires dans l'analyse secondaire. Le risque est similaire avec les AINS classiques et les coxibs (ce qui montre une fois encore que ces médicaments n'apportent

rien de nouveau...). Parmi les différents AINS, le médicament le plus à risque est le kétorolac (*Drug Saf* 2019, 42, 67).

Ainsi, les AINS classiques comme les coxibs sont associés chez les patients sans antécédents à un risque d'insuffisance cardiaque. Soyons donc prudents chez nos patients à risque !



Syndrome de Stevens-Johnson et Médicaments

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Voici aussi un sujet classique dont il est bien connu que la principale cause médicamenteuse est représentée par les antiépileptiques et les antibiotiques. L'intérêt de cette nouvelle étude (*Drug Safety* 2019, 42, 55) est qu'elle a regardé (en utilisant la méthode cas témoin) les médicaments en cause en dehors des antiépileptiques et des antibiotiques dans une série de 480 Stevens-Johnson et épidermolyses bulleuses toxiques bien validée entre 1995 et 2013.

Les médicaments les plus en cause ont été l'allopurinol Zyloric® (OR = 25) puis les



AINS coxibs (OR = 24). Les auteurs ont retrouvé ensuite les inhibiteurs de la pompe à protons, la fluoxétine Prozac®, la mirtazapine Norset® puis les salicylés (sulfasalazine Salazopyrine®, mesalamine Pentasa®) sans mettre en évidence d'association avec les AINS oxicams (peroxicam Feldène®), les benzodiazépines, les autres antidépresseurs sérotoninergiques ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildenafil Viagra® et dérivés). Une actualisation bienvenue ! À ne pas nous oublier de déclarer à son CRPV en Occitanie ou ailleurs !

Tout savoir sur la Pharmacopépidémiologie

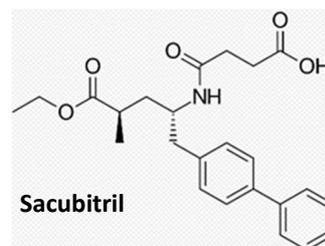
Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Bip Occitanie évoque souvent la Pharmacopépidémiologie et le lecteur se demande parfois quelle est cette nouvelle branche de la Pharmacologie Clinique. Alors, pour tout savoir sur la Pharmacopépidémiologie, consultez le numéro 2 d'avril 2019 de la revue THERAPIES : les meilleurs spécialistes nationaux et internationaux du domaine expliquent ce qu'est la Pharmacopépidémiologie, ses buts, ses méthodes, ses résultats. Dans une seconde partie, l'intérêt de la Pharmacopépidémiologie pour l'étude des médicaments en pneumologie, psychiatrie, hémostase, cardiologie, infectiologie, diabétologie, rhumatologie, oncologie, gynécologie obstétrique, addictologie, pédiatrie et gériatrie est largement discuté. À ne pas manquer et à déguster au plus vite ! A retrouver sur www.journals.elsevier.com/therapies



Bilan de PharmacoVigilance de l'Entresto®

L'Entresto® est une association du valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et du sacubitril, un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine (1-7). Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« *Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor* », ARNI). Ses effets pharmacodynamiques 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 versus l'enalapril seul. Il est indiqué « *chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ($\leq 35\%$)* ». Son SMR est « *important* » et l'ASMR de niveau IV (« *mineur* »).



Le second suivi de PharmacoVigilance de ses effets indésirables (EI) survenus en France du 1er juin 2017 au 31 août 2018, réalisé par le CRPV de Toulouse, a retrouvé les principaux EI déjà décrits dans le premier suivi : 98 notifications d'hypotensions artérielles (qui est l'EI le plus fréquent), 93 altérations de la fonction rénale (n=93), 62 observations de prurits, 59 diarrhées, 33 EI à type de toux, 21 hyperkaliémies et 15 angioedèmes. Dans ce suivi, 11 interactions médicamenteuses avec un IEC ont été notifiées pour non-respect du wash-out obligatoire entre l'arrêt d'un IEC et l'initiation de l'Entresto® ou encore pour association d'Entresto® avec un IEC. Il n'a pas été fait mention d'EI « inattendu » d'importance clinique majeure

Le CRPV souhaite rappeler le **risque accru d'angioedème** en cas d'association d'Entresto® avec un IEC (association **contre-indiquée**) et l'absolue nécessité de respecter **le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'Entresto® ou entre l'arrêt d'Entresto® et la reprise d'IEC**.



Constipation chez la femme enceinte

Docteur Isabelle Lacroix - Toulouse

La constipation est fréquente pendant la grossesse car la progestérone exerce un effet relaxant sur les muscles lisses de l'intestin. Par ailleurs, le volume utérin comprime le système digestif et favorise la constipation. En fin de grossesse, les femmes ont tendance à faire moins d'exercice physique ce qui peut aussi être un facteur favorisant.

Que ce soit chez la femme enceinte ou en population générale, des petits moyens peuvent être conseillés en première intention lors de constipation tels que l'alimentation riche en fibres et l'ingestion d'une quantité suffisante d'eau, si possible riche en magnésium. En cas d'insuffisance des conseils hygiéno-diététiques, on peut avoir recours aux médicaments.

De façon générale, les données sur l'efficacité des médicaments de la constipation sont peu nombreuses. Les **laxatifs osmotiques** et les **laxatifs de lest** ne sont pas ou peu absorbés au niveau digestif et peuvent donc être utilisés chez la femme enceinte. Parmi les osmotiques, le PEG est préférable car plusieurs études cliniques ont démontré son efficacité et ses effets indésirables (ballonnements et flatulences) sont moindres. Pour les laxatifs de lest, les fibres solubles sont plus efficaces que les insolubles donc préférer plutôt psyllium (ispaghul). Les **laxatifs lubrifiants** diminuent l'absorption des

vitamines liposolubles et devront donc être évités chez la femme enceinte. Enfin, les **laxatifs stimulants** (séné, cascara, ...) ont fait la preuve de leur efficacité mais ont des effets indésirables plus importants (troubles électrolytiques et irritations de la muqueuse digestive). Compte tenu de ces effets indésirables et de l'insuffisance de données chez la femme enceinte, on évitera leur utilisation pendant la grossesse.

Les **médicaments locaux**, utilisés dans les constipations terminales pour stimuler le réflexe exonérateur, comme la glycérine, les lavements ou ceux produisant du CO₂ dans l'ampoule rectale peuvent être utilisés de façon ponctuelle pendant la grossesse.



Encore des expositions aux AINS en fin de grossesse !

Lemya Chaalel (Interne), Mélanie Araujo, Docteur Isabelle Lacroix, Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) sont largement utilisés, notamment en automédication, dans les douleurs et la fièvre. Ils sont **contre-indiqués dès le début du sixième mois de grossesse** en raison des risques d'insuffisance rénale associée à un oligoamnios / anamnios et de fermeture prématurée du canal artériel pouvant conduire à une insuffisance cardiaque fœtale voire une mort *in utero*. Ces effets ont pu être observés même après une prise ponctuelle à dose usuelle. Pourtant, 2 cas d'effets indésirables après exposition *in utero* ont été signalés au Centre de Pharmacovigilance de Toulouse cette année. Dans le premier cas, une fermeture prématurée du canal artériel a été diagnostiquée quelques heures après une exposition au kétoprofène à 35 SA. La patiente a accouché par césarienne et le nouveau-né a été rapidement pris en charge en réanimation. Le deuxième cas concerne une application cutanée au niveau lombaire de diclofénac à 21 SA. Cette exposition a conduit à un anhydram-

nios deux semaines plus tard. Mais, combien d'évènements graves suite à des prises supposées banales n'ont pas été identifiés et déclarés ? A noter qu'en Haute-Garonne, en un an, 210 femmes enceintes de la cohorte EFEMERIS ont eu au moins une prescription d'AINS au 2ème ou au 3ème trimestre de leur grossesse !

Espérons qu'il s'agissait d'un simple réapprovisionnement de la pharmacie familiale...



Un médicament dans la dépression du post-partum

Docteur Sarah Tebeka (Psychiatre, Colombes) - Paris

Docteur François Montastruc -Toulouse

La dépression du post-partum (DPP) est une complication fréquente, affectant 10 à 20% des femmes dans l'année suivant l'accouchement, avec des conséquences potentiellement lourdes : suicide et trouble de l'humeur chronique pour la mère, trouble du développement pour l'enfant. Jusqu'à présent, il n'existait pas de médicament ayant une indication spécifique dans la DPP. La prise en charge repose, comme pour tout épisode dépressif caractérisé (EDC), sur une psychothérapie et parfois un médicament antidépresseur (inhibiteur de la recapture de la sérotonine IRS, ou de la sérotonine et noradrénaline IRSNa). L'efficacité de ces médicaments est estimée autour 30% par rapport au placebo, mais les données relatives au traitement de la DPP sont limitées (peu d'études, faibles échantillons).



Suite à 2 essais cliniques randomisés contre placebo, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé en mars 2019 l'usage de l'allopregnanolone ou brexanolone (Zulresso®) dans la DPP. L'allopregnanolone est un métabolite naturel de la progestérone, formé au niveau cérébral ou pendant la grossesse par le placenta par l'action de la 5 α -réductase. Ce neurostéroïde est un modulateur allostérique des récepteurs GABA-A, comme les benzodiazépines. Il possède donc les propriétés pharmacodynamiques des benzodiazépines, à savoir : anxiolytique, sédatif/

hypnotique, amnésiant, orexigène, myorelaxant et anticonvulsivant. L'allopregnanolone est d'ailleurs en cours d'évaluation dans la prise en charge de l'épilepsie.

Plusieurs travaux suggèrent la participation de l'allopregnanolone dans les mécanismes de régulation de l'humeur. Certains médicaments sont connus pour moduler sa synthèse endogène. Les IRS semblent favoriser sa formation; elle potentialiserait ainsi l'action antidépressive des monoamines. Les épisodes dépressifs et troubles anxieux décrits

avec les inhibiteurs de la 5 α -réductase, finastéride (Propecia®) ou dutastéride (Avodart®) s'expliqueraient par une baisse de sa synthèse.

Dans les essais cliniques, la brexanolone était administrée une seule fois en intraveineux pendant 60 heures. L'efficacité a été évaluée jusqu'à 1 mois

après l'injection. Concernant les événements indésirables décrits dans les essais cliniques, on retrouve ceux liés à son action sur le récepteur GABA-A : sédation, somnolence, asthénie, vertiges... Le risque de sédation pouvant aller jusqu'à une perte de conscience, la brexanolone doit être délivrée sous surveillance, dans un établissement de santé agréé et dans une « stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques ». Enfin, à noter que le prix est très important pour les futures patientes ou futurs payeurs, le prix de l'injection a été fixé à 34 000 US dollars.

Addictovigilance

Mise à disposition de naloxone en kit pour injection intramusculaire dans le traitement d'urgence des surdosages opioïdes

Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

Depuis le 03 juin, le médicament Prenoxad® (naloxone prête à l'emploi en solution injectable, pour administration intramusculaire) indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspects, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée, est disponible dans les pharmacies d'officine.

Prenoxad® est en prescription médicale facultative, remboursé à 65% par l'assurance maladie sur prescription et également agréé aux collectivités. Son prix public (hors honoraires de dispensation) s'élève à 23,16 euros.

Des informations concernant le bon usage de ce médica-

ment sont disponibles sur le lien suivant : www.prenoxad.fr/index.html

Dans son précédent numéro, BIP Occitanie vous a proposé une mise au point sur les propriétés pharmacologiques et les diverses indications de la naloxone (BIP Occitanie 2019,26,12).



Utilisation détournée des médicaments comme produits de coupe: exemple du mélange lidocaïne-cocaïne

Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

Les adultérants (ou « produits de coupe ») des drogues permettent d'accroître le volume, mimer l'effet d'une substance ou donner l'illusion d'une substance de « bonne qualité », dans le but d'augmenter les bénéfices pouvant être tirés de leur commerce. Si de nombreux adultérants utilisés sont dépourvus, ou presque, d'effet toxique propre (lactose par exemple), ce n'est pas le cas de la lidocaïne qui est retrouvée dans 10 à 20% des échantillons de cocaïne saisis en France.

La cocaïne est le premier anesthésique local utilisé au XIX^{ème} siècle. Devant ses effets indésirables et son potentiel de dépendance, elle a progressivement été remplacée par la lidocaïne dans les années 1940. La terminaison -caïne a persisté pour désigner les anesthésiques locaux. La lidocaïne agit en bloquant les canaux sodiques situés à la surface des cellules nerveuses ; cette action inhibe la transmission des stimuli électriques entre les nerfs sensitifs créant l'anesthésie dans le tissu ciblé. A concentration élevée et lorsque la lidocaïne atteint la circulation générale, le blocage de l'influx de sodium a des répercussions sur tous les tissus excitables : 1/ au niveau du système nerveux central, entraînant étourdissements, somnolence voire coma, convulsions et dépression respiratoire ; 2/ au niveau vasculaire, entraînant une vasodi-



latation périphérique avec chute tensionnelle ; 3/ au niveau cardiaque, entraînant troubles du rythme, troubles de la conduction voire arrêt cardiaque.

Les données chez l'animal montrent qu'une absorption systémique a bien lieu lors d'une administration par voie nasale de lidocaïne. Chez l'animal toujours, l'association cocaïne-lidocaïne augmente le risque, par rapport à la cocaïne seule, de complications neurologiques (convulsions) et de mortalité (*Ann Emerg Med, 1991, 20, 135*).

Le risque vital est majeur lors d'une consommation intraveineuse de lidocaïne et pourrait survenir lors d'une administration intranasale, en cas de forte proportion en lidocaïne dans la poudre consommée ou d'administrations répétées. Rappelons que l'usage de cocaïne, indépendamment des adultérants, peut être responsable de complications somatiques et psychiatriques diverses (*BIP Occitanie 2018, 25,17*).

L'utilisation détournée de certains médicaments peut aussi concerner leur utilisation en tant que produit de coupe. La vigilance et la connaissance de ces pratiques permettront d'informer sur les risques liés à la consommation de cocaïne et adapter les prises en charge médicales dans le cadre d'une overdose présumée à la cocaïne.

Sur d'autres bonnes tables

Quels risques d'interactions avec les contraceptifs ?

Docteur Annie-Pierre Jonville-Bera (Directrice du CRPV) - de Tours

Le risque d'interaction médicamenteuse avec les contraceptifs hormonaux doit être anticipé car il peut conduire à des grossesses non planifiées. Ces dernières sont fréquemment rapportées avec certains médicaments, comme les antiépileptiques (en particulier pris dans une autre indication), et avec certaines méthodes contraceptives, comme l'implant, pas toujours perçu comme une contraception hormonale. L'objectif de cette synthèse est de faire le point sur les médicaments et les aliments à risque d'interaction avec les contraceptifs. Les recommandations officielles établies par l'ANSM ont été prises en compte, complétées par une revue de la littérature.

La plupart des interactions qui conduisent à une diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux s'expliquent par l'induction enzymatique hépatique. Les données fondamentales sont en faveur d'une plus grande sensibilité de l'éthinyl estradiol (EE) ou de l'estradiol que des progestatifs à cette induction, ce qui explique certaines différences dans les conduites à tenir en fonction de la composition des contraceptifs hormonaux. Par ailleurs, certains inducteurs ne diminuent que la concentration en EE, d'autres que la concentration en progestatif et d'autres les deux, la diminution pouvant être d'importance variable pour un même médicament (par ex avec les antiépileptiques).

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive existe avec tous les contraceptifs hormonaux quelle que soit leur voie d'administration : orale, transdermique (patches), sous-cutanée (implant), vaginale (anneau) ou systémique (injectable). Mais il dépend de la composition et de la concentration en EE (ou en estradiol) et en progestatif : il est élevé avec les contraceptifs estroprogestatifs faiblement dosés et les microprogestatifs (voie orale ou implant) et plus faible avec les contraceptifs estroprogestatifs fortement dosés (50 microgrammes d'EE) et la médorprogestérone).

En cas d'instauration d'un médicament inducteur enzymatique tel que le millepertuis (sous forme de médicament ou non), certains antiépileptiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone,...), certains antituberculeux (rifampicine, rifabutine), certains antirétroviraux, le modafinil, le vémurafenib et le dabrafénib, le bosnetan ou l'aprépitant,.. chez une femme sous contraception hormonale, il est recommandé, si le traitement est court, d'instaurer une contraception additionnelle de type mécanique (méthode barrière) pendant toute la durée du traitement et le cycle suivant son arrêt et, si le traitement est long, de choisir une méthode contraceptive non hormonale. A contrario, quelques médicaments (étoricoxib, atorvastatine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, bocéprévir) peuvent augmenter les concentrations d'éthinyl estradiol et potentiellement le risque de complications (par ex thromboemboliques). Beaucoup plus rarement, c'est le contraceptif hormonal qui va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament, par exemple, la lamotrigine. Il n'y a pas d'interaction cliniquement pertinente rapportée, à ce jour, entre les contraceptifs hormonaux et les



aliments. En revanche, la consommation de millepertuis (ou St John's Wort), plante aux vertus antidépressives (y compris dans la phytothérapie et les compléments alimentaires) est contre indiquée car elle diminue l'efficacité de la contraception hormonale (induction enzymatique). Les médicaments inducteurs enzymatiques n'ont pas d'impact majeur sur l'efficacité des DIU avec progestatifs et une contraception par DIU ne contre-indique pas un traitement chronique ou ponctuel par AINS ou par glucocorticoïde.

Pour la contraception d'urgence, l'ulipristal acétate a des effets inhibiteurs sur le récepteur de la progestérone, il existe donc un risque de diminution de son efficacité en cas de prise ou de reprise de contraceptif hormonal moins de cinq jours après sa prise. Ainsi, si la prise ou la reprise d'une contraception hormonale est envisagée, il faut utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la prise de l'ulipristal ou choisir un autre contraceptif d'urgence (lévonorgestrel). Enfin, en cas de prise d'un médicament inducteur enzymatique dans le mois précédent, il est recommandé d'utiliser une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) et si ce n'est pas possible, de doubler la dose de lévonorgestrel.

Le risque d'interaction et de diminution de l'efficacité contraceptive inhérent à certains médicaments nécessite donc d'être connu des prescripteurs afin d'être pris en compte lors de la prescription de tout nouveau médicament, même pour une durée brève, chez une femme sous contraception hormonale (et ce quelle que soit sa voie d'administration). (*Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018, 46, 786 ; *Actual Pharmacosur* 2019, 113,5).

De nouveaux risques liés au mésusage de la kétamine

Professeuse Joëlle Micallef – Marseille
Communication à la SFETD Lille, Novembre 2018

L'usage de la kétamine, médicament anesthésique, a fortement augmenté en France comme dans d'autres pays depuis les dernières années. Cet antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique est un médicament ancien, commercialisé en tant qu'anesthésique général dissociatif mais souvent utilisé hors AMM. Si deux utilisations sont encadrées par des recommandations officielles : une de l'ANSM dans les douleurs rebelles



en situation de soins palliatifs avancés et une par la Société française d'Anesthésie-Réanimation dans les douleurs post-opératoires, de nombreuses autres utilisations hors AMM (soins douloureux chez les non-cancéreux, douleur chronique dont la fibromyalgie, dépression, troubles bipolaires,...) ne font l'objet d'aucune recommandation officielle malgré les travaux de plus en plus nombreux. Les risques liés à la kétamine sont surveillés par

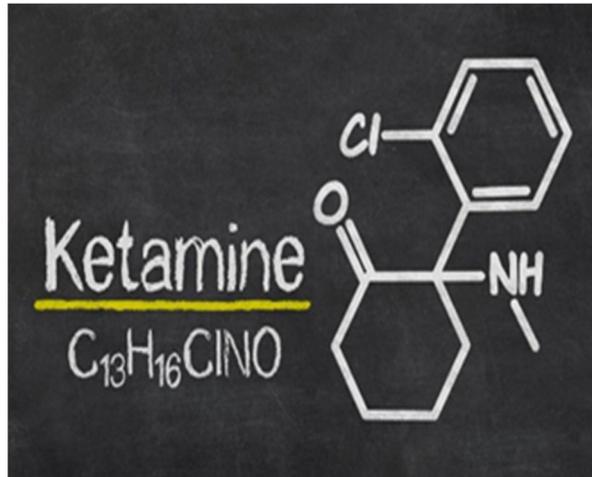
le Réseau Français d'Addictovigilance depuis, 1997, ce qui avait permis de mettre en avant des complications uro-néphrologiques. Des atteintes hépatiques graves dans le cadre d'utilisation hors AMM ont également été mises en évidence en 2017 par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Une alerte a ainsi été lancée par l'ANSM en juin 2017 sur le risque hépatique lié à la kétamine et une autre en novembre 2018 sur les risques urinaires et hépatiques. Dans les données publiées figure le risque de cystite ulcéreuse, en particulier chez les utilisateurs récréatifs et plusieurs publications rapportent des complications vésicales uropathiques et néphrologiques graves en particulier de cystite interstitielle, de sténose urétrale bilatérale, de rétention urinaire chronique, d'hydronéphrose, d'insuffisance rénale et de né-crose papillaire. De surcroît, des

études expérimentales chez l'animal ont bien souligné qu'il s'agissait d'une toxicité directe de la kétamine. A partir de 2009, ont été rapportées des complications biliaires et hépatiques graves (dilatation biliaire, kyste du cholédoque, cholangite sclérosante...) chez des patients faisant un usage répété de kétamine. Dans l'enquête de pharmacovigilance, plus de 200 cas d'effets indésirables ont été rapportés avec la kétamine utilisée hors AMM, mais en dehors des situations d'abus, dont la moitié concernaient un contexte de douleur chronique. Il s'agissait fréquemment d'atteintes hépatiques dont certaines ont conduit à une transplantation

chez des patients traités de façon répétée et/ou prolongée à posologie élevée pour des douleurs rebelles ou des soins douloureux. Pour mémoire, la kétamine a également un risque d'abus bien identifié et le nombre de consommateurs est en augmentation en France. Dans une enquête récente du Réseau d'Addictovigilance, 25 % des consommateurs ont un usage hebdomadaire ou quotidien et 8 % sont dépendants. Enfin, les données de vente montrent une augmentation croissante et linéaire depuis 2000 avec plus de 3 millions d'ampoules vendues en 2016, soit 17 fois plus qu'il y a 15 ans.

Ces données montrent que les modalités d'usage de la kétamine (prises répétées, itératives et/ou prolongées) ont fait émerger des risques graves très peu connus des professionnels de santé. De plus, la large utilisation hors AMM de la kétamine, dont le potentiel d'abus est avéré, peut en outre

exposer un grand nombre de patients au risque d'entrée dans l'addiction, à fortiori s'il s'agit de patients vulnérables. La sécurisation de l'utilisation de la kétamine semble donc urgente et l'ANSM a prévu de solliciter la HAS pour la mise en place de groupes de travail pluridisciplinaires avec les sociétés savantes concernées afin que soient formulées des recommandations de bonnes pratiques dans ses différents usages hors AMM. Pour mémoire, les préparations de kétamine ont été classées comme stupéfiants en 2017 en raison notamment du risque d'abus (*Actual Pharmacosurv 2019, 113, 3*)



CONFLITS D'INTERETS

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

IMPORTANT: Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler 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 10.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules Guesdes, 31 000 Toulouse.

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

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

Le Centre de PharmacoVigilance est une unité clinique de :

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

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.

ASMR des Nouveaux Médicaments

Docteur Fabien Despas - Toulouse

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

ASMR II (amélioration "importante")

- **Votirigene neparavec Luxturna®**, 5 x 1012 génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable, indiqué dans :
« Traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2964759/fr/luxturna-votirigene-neparavec-therapie-genique

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

- **Patisiran Onpattro®**, 2mg/ml, solution pour injection, indiqué dans :
« Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2912140/fr/onpattro

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

- **Brentuximab vedotin Adcetris®**, 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans une population plus restreinte que celle de l'extension d'indication obtenue en décembre 2017, à savoir
« Traitement du mycosis fongoïde (MF) et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2963333/fr/adcetris
- **Caplacizuma Cablivi®**, 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable, indiqué dans :
« Traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.»
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2964765/fr/cablivi
- **Daratumumab Darzalex®**, 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :
« En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnos-

tiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches »

https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808583/fr/darzalex-daratumumab-anticorps-monoclonal-en-association

- **Palbociclib Ibrance®**, 75 mg, 100 mg et 125 mg, gélule, indiqué dans :
« Traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ / HER2- sans atteinte viscérale symptomatique, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie1 »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2964747/fr/ibrance

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

- **Doravirine Pifeltro®**, 100 mg, comprimés pelliculés, indiqué dans :
« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).»
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2965620/fr/pifeltro-doravirine-antiretroviral
- **Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil Delstrigo®**, 100mg/300mg/245 mg, comprimés pelliculés, indiqué dans :
« Traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux
- **Erenumab Aimovig®**, 70 mg, solution injectable en stylo prérempli, indiqué dans :
« Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908652/fr/aimovig
- **Gemtuzumab ozogamicine Mylotarg®**, 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :
« En association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement. »
https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2963343/fr/mylotarg

Consultation de PharmacoVigilance à Toulouse

Une consultation médicale « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance »

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

Quand ?

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

Où ?

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

Pour Qui ?

À 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 BIP Occitanie 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 médi-

cament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...

2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP Occitanie).

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 BIP Occitanie et du site www.bip31.fr.

Retrouvez-nous sur Facebook

PAGE FACEBOOK : Service Pharmacologie Médicale Toulouse

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



A vos Agendas !



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



XXI^{ème} RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

ORGANISEES PAR :

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

Autour du Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

MCU-PH de Pharmacologie Médicale

Directrice du Centre d'AddictoVigilance de Toulouse



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

MERCREDI 6 NOVEMBRE 2019
à 19 heures

Programme

19h00 - Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC

19h15 - Conférence du Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE

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

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

QUE PEUT VOUS APPORTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE ?

LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (VOIR COORDONNÉES CI-DESSOUS)

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

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :...

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (*insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...*)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). 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