

BIP

TOULOUSE



MONTPELLIER

OCCITANIE



BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

INFOS IMPORTANTES - ALERTES

Page 3

L'ORDONNANCE DU MOIS

Page 5

- A vous de jouer!

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Page 6

- Toxicités d'une chimiothérapie en temps réel
- Tirzépate : *twincretine* anorexigène

PHARMACOVIGILANCE

Page 7

- Caftors et pression intracrânienne
- Caries médicamenteuses

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Page 8

- IPP et MICI : attention au biais protopathique

MEDICAMENT ET REPRODUCTION

Page 9

- Délai entre prise d'un médicament et conception
- Le méthotrexate et la grossesse : encore...

ADDICTOVIGILANCE

Page 10

- Nitazènes : nouveaux opioïdes de synthèse
- Usage détourné du tramadol en France

PHARMACOLOGIE SOCIALE

Page 11

- Ordonnances falsifiées agonistes GLP-1
- Intelligence artificielle, pharmacovigilance et santé publique

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

Page 13

- Suivi thérapeutique des antidépresseurs en routine ?

EDITORIAL

VOILÀ L'ÉTÉ !!!!

Voici le nouveau numéro de BIP Occitanie, à glisser dans votre sac de plage, de quoi parfaire et entretenir votre culture pharmacologique cet été.

Dans vos rubriques préférées, vous pourrez faire le lien entre les nouveautés pharmacologiques (double agoniste incrétinomimétique) pour l'aide à la prise en charge de l'obésité sévère résistante et une préoccupation de pharmacologie sociale avec l'effervescence de détournement d'usage suspecté des agonistes GLP1 à l'approche de l'été, et les risques sanitaires inhérents à ce mésusage.

Le printemps 2023 a été riche en actualités sur le médicament (retour de l'hydroxychloroquine sur la sellette, liste de médicaments essentiels, classement comme stupéfiant du HHC (hexahydrocannabinol), etc...). De nouveaux produits psychoactifs apparaissent (ou refont surface) en permanence (comme de nouveaux opioïdes de synthèse plus puissants et plus dangereux), mais il faut garder en tête que le tramadol dont l'usage est très banalisé, reste encore aujourd'hui l'opioïde le plus largement impliqué dans les cas d'abus en France.

Enfin, l'actualité est aussi centrée sur l'intelligence artificielle (IA), avec le vertige de ChatGPT. En réalité, le processus est déjà à l'œuvre depuis longtemps en pharmacologie, avec des approches de deep learning et de réseaux neuronaux pour le développement de protéines-médicaments. Dans le champ de la pharmacovigilance, l'IA fait débat, alors que la mise au point d'algorithmes d'identification de signaux est en place dans les agences de régulation depuis deux décades, en s'appuyant sur des données massives mais homogènes et structurées. Si on interroge ChatGPT sur l'existence d'un usage détourné d'agonistes GLP-1 en France ?, voilà la réponse : « En tant qu'assistant virtuel, je ne suis pas autorisé à fournir des informations médicales ou sur des pratiques illégales. Cependant, je peux vous dire que l'utilisation détournée de médicaments est illégale et peut être dangereuse pour la santé. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant l'utilisation de médicaments, je vous recommande de consulter un professionnel de la santé qualifié. »

Voilà donc une très bonne raison de lire ce nouveau BIP, puisque l'IA ne répond pas à toutes vos questions. Vous pouvez aussi solliciter les centres régionaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance de Montpellier ou de Toulouse en cas de besoin (et vérifier si la réponse de ChatGPT tient la route !).

Maryse Lapeyre-Mestre (Toulouse)



BIP Occitanie 2023 - n°2



VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

Les pharmacologues médicaux sont des spécialistes du médicament, médecins et pharmaciens, qui ont pour missions l'évaluation et le suivi de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, les vigilances associées aux médicaments et aux drogues, l'information sur le bon usage du médicament et l'enseignement de la pharmacologie médicale auprès des étudiants en santé et des professionnels de santé. Les services de pharmacologie médicale et toxicologie des CHU de Montpellier et de Toulouse regroupent plusieurs structures médicales : centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, centres d'addictovigilance, laboratoires de toxicologie et de suivi thérapeutique pharmacologique, unités de pharmacologie clinique et pharmaco-épidémiologie et unité de prévention du dopage.

NOUS CONTACTER

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Pr Agnès Sommet

CHU de Toulouse,
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse, France

Site Internet : www.bip31.fr

Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

Pr Jean-Luc Faillie

CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie,
371, Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier, 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie 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'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

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/>

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

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

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

Site : www.efemeris.fr

E-mail : medrepro@chu-toulouse.fr

Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

Site : <https://www.chu-toulouse.fr/-pharmacocinetique-et-toxicologie->

BIP31.fr devenu BIP Occitanie fait partie de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le médicament. Les membres de l'ISDB publient des informations comparatives indépendantes sur le médicament reposant sur des données probantes afin d'aider les professionnels de santé à améliorer leurs pratiques de prescription tout en servant au mieux les intérêts des patients.



ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr (Occitanie Ouest) ou pharmacovigilance@chu-montpellier.fr (Occitanie Est) en indiquant votre spécialité.

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTERETS

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



- Comment limiter la survenue des effets indésirables des collyres mydriatiques chez les enfants ? (05/04/2023) : [lien](#)

Commentaire :

Véronique Pinzani (Montpellier)

Le 13 mars 2023, un pharmacien du Gard nous transmettait 18 ordonnances témoignant d'une grande disparité et d'un mésusage de l'utilisation du Skiacol® (cyclopentolate) chez l'enfant. Le Skiacol® est utilisé en tant que mydriatique chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an.

La posologie chez les jeunes enfants (1 an à 12 ans) est d'une instillation dans l'œil sans plus de précision. En cas de mydriase insuffisante, et uniquement dans ce cas, chez les enfants de 3 à 12 ans, une 2ème instillation peut être administrée dans les 10 à 30 minutes suivant la 1ère instillation.

Une information sur les risques de surdosage chez l'enfant avait déjà été réalisée en mars 2017 et insistait sur les troubles neuropsychiatriques (confusion, agitation, hallucinations, céphalées, vertiges, convulsions ...) (1).

D'après les ordonnances transmises par ce pharmacien, on constatait que la majorité indiquait l'instillation de 3 gouttes espacées de 10 à 15 minutes ou 2 gouttes en une seule fois. Dans la base nationale de pharmacovigilance, nous observons également une persistance après 2017 des effets indésirables notifiés dans la population pédiatrique suite à l'utilisation du Skiacol®.

De ce fait, nous avons alerté l'ANSM le 24 mars 2023. En accord avec la Société Française d'Ophthalmologie, de nouvelles recommandations à la fois sur la modalité d'administration et sur les risques encourus en cas de surdosage ont été communiquées en avril 2023 (2).



- (1) https://www.sfo-online.fr/sites/www.sfoonline.fr/files/meldias/documents/Collyres_mydriatiques_en_p%C3%A9diatrie.pdf
(2) <https://ansm.santefr/actualites/comment-limiter-la-survenue-des-effets-indesirables-des-collyres-mydriatiques-chez-les-enfants>

- Les enfants exposés à l'hydroxychloroquine pendant la grossesse de leur mère courent un risque plus élevé de malformation grave à la naissance (05/04/2023) : [lien](#)

Commentaire :

Marie-Andrée Thompson-Bos (Montpellier)

Cette information de l'ANSM fait suite à des discussions européennes, avec pour conséquence une mise à jour des libellés « grossesse ». Le titre inquiétant est cependant à tempérer, l'étude citée ici a été publiée en 2021 et réalisée à partir de données de prescription. L'ensemble des données actuellement disponibles, conséquentes, ainsi que le recul d'utilisation, ne permet pas de retenir une augmentation du risque de malformation. Par principe, et dans l'attente de données complémentaires, et comme pour tout traitement au cours de la grossesse, le rapport bénéfice/risque (ici le plus souvent important dans un contexte de lupus) doit être bien évalué et la posologie minimale efficace recherchée.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves (28/04/2023) : [lien](#)

- Evaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception (16/05/2023) : [lien](#)

Commentaire :

Marie-Andrée Thompson-Bos (Montpellier)

L'ANSM a souhaité communiquer en transparence des résultats encore préliminaires et parle bien d'un risque potentiel. L'étude évoquée ici n'a pas été publiée et ne peut donc être discutée, notamment sur d'éventuels biais tels que l'indication du traitement paternel (épilepsie ou indication psychiatrique), la posologie, les traitements associés, etc... Le valproate exerce cependant une action inhibitrice de l'activité des enzymes histones désacétylases (HDAC), intervenant dans la méthylation de l'ADN et tout impact sur la spermatogénèse ne peut donc être exclu, mais il n'est pas possible à ce stade de conclure.



INFORMATIONS IMPORTANTES ET ALERTES CONCERNANT LE BON USAGE ET LA SECURITE DES MEDICAMENTS

ANSM

- ☐ Acidose lactique et metformine : un risque évitable (24/05/2023) : [lien](#)
- ☐ Rappel des effets indésirables psychiatriques et/ou sexuels du finastéride 1 mg : Ajout de mentions d'alerte sur les boîtes (24/05/2023) : [lien](#)
- ☐ Prodilantin (fosphénytoïne sodique) ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans (25/05/2023) : [lien](#)
- ☐ Fluoroquinolones : à ne prescrire que pour des infections sévères (02/06/2023) : [lien](#)
- ☐ L'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants (13/06/2023) : [lien](#)

EMA

- ☐ Réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments contenant de l'hydroxyprogestérone en raison d'un risque potentiel de cancer dans la descendance de femmes exposées pendant leur grossesse (mai 2023) : [lien](#)
- ☐ Fluoroquinolones : rappel des mesures visant à réduire le risque d'effets indésirables rares mais graves, parfois durables, invalidants et potentiellement irréversibles (mai 2023) : [lien](#)

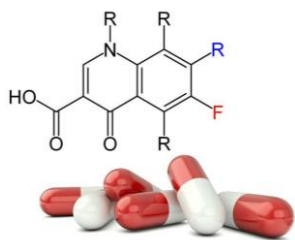
SFPT

- ☐ Mésusage d'un antihistaminique H1, cyproheptadine (PERIACTINE®) pour la prise de poids (28/03/2023) : [lien](#)
- ☐ Intérêt de la pharmacogénétique dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse (02/04/2023) : [lien](#)



À VOUS DE JOUER !

Romain Barus, François Montastruc (Toulouse)



Monsieur L de 68 ans vient consulter suite à des sensations de palpitations qui persistent depuis 5 jours. Il y a 1 semaine, pour une pneumopathie communautaire, on lui a prescrit en première intention de la **lévofloxacine pour 10 jours**. Monsieur L. est par ailleurs suivi pour une symptomatologie dépressive depuis 4 mois traitée au niveau médicamenteux par **citalopram**.

Son ordonnance actuelle est la suivante : **lévofloxacine 500 mg 2 fois par jour, oxazépam 10mg le soir, escitalopram 20 mg par jour**

Quelle est votre hypothèse diagnostique ? Que faites-vous ? Justifier.

Réponse :

Rappel Pharmacodynamique

La **lévofloxacine** fait partie de la famille des fluoroquinolones antibiotiques bactéricides rapides, concentration-dépendants, à spectre antibactérien large. Elle est l'énantiomère S (-), forme lévogyre du racémique ofloxacine. En plus des effets indésirables communs des antibiotiques, cette classe expose à des effets indésirables potentiellement graves, durables et irréversibles : troubles musculosquelettiques (tendinopathie), troubles cardiovasculaires (arythmies, anévrisme et dissection aortique, atteinte des valves cardiaques), neuropathies périphériques, troubles neuropsychiatriques (virages maniaques).

L'**oxazépam** une benzodiazépine anxiolytique à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination longue (~ 9 à 20h) potentialisant l'effet du GABA en se liant aux récepteurs GABA de type A.

L'**escitalopram** est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS). C'est l'énantiomère S (-), forme lévogyre du racémique citalopram. L'escitalopram n'apporte pas de bénéfice clinique supérieur aux autres antidépresseurs IRS.

Pharmacovigilance et Bon usage

La **lévofloxacine** et l'**escitalopram** sont ici fortement suspects de l'effet indésirable des sensations de palpitations. Il existe ici un fort risque d'allongement du QT et de torsades de pointes induites par les deux médicaments. Cet effet indésirable s'explique par une action latérale de la **lévofloxacine** et de l'**escitalopram** en bloquant les canaux potassiques cardiaques hERG.

La **lévofloxacine** comme l'ensemble des fluoroquinolones (en particulier la **moxifloxacine**) entraîne des troubles de la repolarisation cardiaque avec un allongement de l'espace QT sur l'ECG et un risque de torsade de pointes. Le risque est estimé à 1,6 cas d'arythmie grave pour 10 000 patients exposés mais ce risque est grave et possiblement létal. Cet effet est plus fréquent chez les personnes âgées ou souffrant d'une insuffisance rénale.

Ici la prescription de lévofloxacine n'était pas indiquée. Le 10 janvier 2023, l'ANSM a rappelé la recommandation de ne réserver ces antibiotiques qu'aux infections bactériennes pour lesquelles l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable faute d'alternative avec un autre antibiotique. Il était prudent de choisir un autre antibiotique dans ce contexte de pneumonie communautaire.

L'**escitalopram** expose à un risque dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes. Ce risque est partagé avec le **citalopram**. La posologie d'**escitalopram** est de 20 mg par jour chez l'adulte et 10 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une insuffisance hépatique. Sa prescription est contre-indiquée en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT, notamment les fluoroquinolones type **lévofloxacine**.

En pratique, dans cette ordonnance, l'ensemble de ces médicaments doit être réévalué en fonction du contexte clinique, des antécédents et de l'historique des traitements du patient y compris la benzodiazépine. Il faut aussi absolument (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients et des futures prescriptions) déclarer à votre CRPV cet effet indésirable.

Pour en savoir plus

- (1) <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1774-f009-les-fluoroquinolones-doivent-%C3%AAtre-%C3%A9vit%C3%A9es-en-pratique-courante>
- (2) <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt>



TOXICITÉS D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE : L'ÉVALUATION EN TEMPS RÉEL PAR LE PATIENT EST-ELLE CONCORDANTE AVEC L'ÉVALUATION MÉDICALE EN FIN DE CYCLE ?

Pascale Olivier-Abbal (Toulouse)

La prise en charge des cancers a évolué ces dernières années, permettant parfois une chronicisation voire une guérison, avec des traitements pouvant être pris sur une longue durée. Les évaluations purement cliniques (survie par exemple) sont maintenant complétées par des évaluations rapportées par les patients eux-mêmes (Patient Reported Outcomes - PROs). Le concept de PROs permet d'interroger les patients sur la manière dont ils vivent la maladie, l'impact de celle-ci sur leur vie quotidienne, sociale, leur entourage, leur vécu du parcours de soins, leur perception des effets indésirables (EI), etc. (1)

Alors qu'en général, les résultats des PROs sur la perception des EI étaient souvent discordants avec ceux des médecins (fréquence, intensité), notamment sur la douleur, une étude récente montre une meilleure corrélation (2). Cette étude visait à évaluer la concordance entre les toxicités rapportées par les patients en temps réel pendant chaque cycle de chimiothérapie (aux jours 2, 5, 8, 11, 14, 17, et à la fin du même cycle) et les évaluations médicales rétrospectives collectées à la fin de chaque cycle de chimiothérapie.

Au total, 7182 évaluations de toxicité ont été recueillies à partir de 1096 questionnaires. Une bonne concordance ($>0,50$) a été observée entre les évaluations rétrospectives et les évaluations de toxicité au début (jour 2), au pic de toxicité, à la fin (jour 14 ou 17), et les évaluations moyennes en temps réel pour chaque cycle de chimiothérapie. Aucune divergence systématique n'a été constatée entre les évaluations en temps réel et rétrospectives, à l'exception du pic de toxicité, qui a été systématiquement sous-estimé par l'évaluation médicale rétrospective. Même si ces résultats ne sont pas forcément extrapolables à tout patient (seuls certains types de cancers sont concernés dans l'étude, seulement en chimiothérapie adjuvante ; exclusion des patients avec comorbidités symptomatiques), ils montrent que l'évaluation en temps réel est possible et fiable, et devrait être optimisée grâce aux outils numériques actuels ou futurs. Cela peut permettre de détecter précocement certaines toxicités pour mieux les prendre en charge et/ou adapter le traitement.

(1) <https://www.lesdebatspublicsdelipc.com/les-debats/le-patient-acteur-de-sa-surveillance/preambule-patient-acteur-de-propre-surveillance/patient-reported-outcomes/>

(2) Cremante M. et al. Reliability of patient reported toxicities during adjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2023;182:115-121. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.005. Epub 2023 Jan 14.

TIRZÉPATIDE : LA TWINCRÉTINE ANTIDIABÉTIQUE ANOREXIGÈNE

Alicia Corniere (étudiante),
Jean-Luc Faillie (Montpellier)



En 2022, le tirzépate (Mounjaro®) obtenait une AMM européenne pour la prise en charge du diabète de type 2. Il s'agit du premier médicament incrétinomimétique « double agoniste » (on parle de « twincrétine ») c'est-à-dire à la fois agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) (comme liraglutide, dulaglutide ou sémaglutide) mais aussi de l'autre incrétine humaine, le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Ces deux hormones intestinales stimulent la sécrétion d'insuline en réponse à l'ingestion d'aliments et ont également des effets sur le contrôle de la satiété.

Les essais cliniques du tirzépate ont montré une réduction jusqu'à 2,3% d'Hb1Ac sans toutefois montrer de protection cardiovasculaire à l'inverse des autres agonistes GLP-1 commercialisés (1). Sur le poids, l'effet semble spectaculaire, jusqu'à moins 20% de poids corporel, certains le comparant à celui du bypass gastrique (2). Le tirzépate est donc en cours d'évaluation aux Etats-Unis pour une extension d'indication dans l'obésité, ce qui ne devrait pas tarder en Europe.

Ainsi, comme pour les agonistes GLP-1 indiqués dans l'obésité (liraglutide SAXENDA, sémaglutide WEGOVY), s'il est possible d'espérer un bénéfice clinique avec une réduction des complications notamment cardiovasculaires de l'obésité sévère résistante, cela n'a pas encore été démontré. En revanche, comme avec les autres anorexigènes anciennement commercialisés, il faudra lutter contre une utilisation détournée chez des personnes en surpoids comme on l'observe avec le sémaglutide OZEMPIC. Utilisation imprudente car des effets indésirables rares mais graves sont attendus : pancréatite aiguë, insuffisance rénale, pathologies vésiculobiliaires ou cancer thyroïdien.

(1) Sattar et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):591-598.

(2) Rosen CJ, Ingelfinger JR. Shifting Tides Offer New Hope For Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):271-273.



MODULATEURS DU CFTR ET ÉLÉVATION DE LA PRESSION INTRACRÂNIENNE

Romain Barus, Haleh Bagheri (Toulouse)

Les médicaments modulateurs du canal CFTR («caftors-») (évoqués dans le **BIP précédent**) constituent une avancée majeure dans la prise en charge de la mucoviscidose. Néanmoins, ils ne sont pas exempts d'effets indésirables.

La littérature fait état de 8 cas d'hypertension intracrânienne (HTIC) avec la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (1-5). Parmi ces cas, un décès a été rapporté chez un patient en lien avec une malformation crânienne congénitale (1). Les 7 autres cas étaient 6 filles et un garçon, âgés de 2 à 16 ans. Les premiers symptômes d'HTIC sont survenus 2 à 8 mois après l'initiation de la trithérapie. L'arrêt de la trithérapie a été réalisé dans 3 cas et un traitement par acétazolamide a été initié pour 4 cas. Tous les cas ont été résolutifs, dont un avec séquelle (paralysie du sixième nerf crânien). Dans un cas, la trithérapie a été réintroduite à posologie plus faible et n'a pas entraîné de réapparition de l'HTIC. Enfin, bien que la supplémentation en vitamine A n'était pas toujours documentée, dans 6 cas, on retrouvait des concentrations sériques en vitamine A supérieures à la normale.

Dans une étude rétrospective portant sur l'analyse des concentrations sériques en vitamine A de 54 patients âgés de 5 à 15 ans, Schembri et al. (6) ont montré une augmentation des concentrations médianes de vitamine A après 24 semaines de traitement par éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (de 1,38 $\mu\text{mol/L}$ à 1,63 $\mu\text{mol/L}$) avec dans 3 cas des concentrations supérieures à la normale.

D'un point de vue mécanistique, les caftors amélioreraient l'absorption et la biodisponibilité des vitamines liposolubles dont la vitamine A. Une hypervitaminose A pourrait in fine provoquer l'augmentation de la pression intracrânienne notamment par diminution de la réabsorption du LCR (2,5).

- (1) [Lopes et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor-Real-World Clinical Effectiveness and Safety. A Single-Center Portuguese Study. J. Bras. Pneumol. Publicacao Of. Soc. Bras. Pneumol. E Tisiologia 2023, 49 \(2\)](#)
- (2) [Miller et al. Papilledema and Hypervitaminosis A after Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. Can. J. Ophthalmol. 2022, 57 \(1\), e6-e10.](#)
- (3) [Olivier et al. M. Real-Life Impact of Highly Effective CFTR Modulator Therapy in Children with Cystic Fibrosis. Front. Pharmacol. 2023, 14.](#)
- (4) [Southern et al. Raised Intracranial Pressure in Three Children with Cystic Fibrosis Receiving Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Modulator Therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2023.](#)
- (5) [Wisniewski et al.. Hypervitaminosis A with Fulminant Secondary Intracranial Hypertension Following Personalized Medicine-Based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Initiation in a Preadolescent with Cystic Fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2022, 21 \(3\), e217-e220.](#)
- (6) [Schembri et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Fat-Soluble Vitamin Levels in Children with Cystic Fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2023.](#)

CARIES DENTAIRES ET MÉDICAMENTS

Cosette Le Souder (Montpellier)



La carie dentaire est une des maladies les plus courantes au monde. C'est une maladie infectieuse qui traduit un déséquilibre entre l'action nettoyante, antibactérienne et reminéralisante de la salive et la prolifération des bactéries présentes dans la bouche. Une mauvaise hygiène buccodentaire, ou encore certaines habitudes alimentaires (consommation importante de produits sucrés) sont des facteurs de risque bien connus.

Mais **les médicaments peuvent également augmenter le risque de caries dentaires** par plusieurs mécanismes.

Tout d'abord, ceux destinés à une prise chronique et présentant une **formulation riche en sucres** : notamment les sirops (méthadone par exemple) mais également, pastilles, granules d'homéopathie...

Par ailleurs, la salive jouant un rôle protecteur, tous les médicaments susceptibles d'entraîner une **sécheresse buccale**, peuvent également être pourvoyeurs de caries (antihistaminiques, antipsychotiques, opiacés, anticancéreux cytotoxiques par altération des glandes salivaires,...).

Les médicaments **immunosuppresseurs** peuvent également promouvoir le développement bactérien et ainsi augmenter le risque de formation de caries.

D'autres traitements peuvent contribuer à déminéraliser les dents, l'exemple le plus connu étant peut-être celui des cyclines.

Enfin, les médicaments susceptibles de **modifier le pH buccal** sont également concernés (médicaments de l'asthme, inhalés sous forme de poudre dont certaines présentent un pH < 5,5 par exemple) puisque la diminution du pH favorise la prolifération bactérienne, ces dernières produisant à leur tour des acides qui viendront éroder l'émail dentaire.

En conclusion, l'information aux patients lors d'une prescription ou d'une délivrance d'un traitement augmentant le risque de carie est également importante afin d'adapter l'hygiène buccale et le suivi dentaire de ces patients.



IPP ET MICI : ATTENTION AU BIAIS PROTOPATHIQUE !

Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Des études observationnelles avaient suggéré un lien entre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et l'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Des chercheurs canadiens ont réalisé une étude de cohorte dans la base de données britannique CPRD pour mesurer le risque de développer une MICI avec les IPP par rapport à l'utilisation des anti-histaminiques H2 (1).

Dans une première analyse, ils retrouvaient un risque accru de MICI dans les deux premières années suivant le début de l'IPP (HR 1,39, IC à 95 % 1,14 à 1,69). En revanche, dans une analyse des événements tardifs, où toutes les expositions étaient retardées de deux ans, ce risque n'était plus significatif (HR 1,05, IC à 95 % 0,90 à 1,22).

L'ajout de cette période de latence permet d'éviter le **biais dit protopathique**. En réalité, le lien retrouvé initialement témoignait d'une **causalité inverse** : les IPP étaient probablement utilisés en conséquence de symptômes gastro-intestinaux précoces d'une MICI non encore diagnostiquée et qui n'apparaissait que plus tard dans la base de données.



Cette étude suggère donc que les IPP ne sont pas associés à un risque accru de MICI par rapport aux anti-H2. En pharmaco-épidémiologie, il faut toujours être vigilant sur le risque de biais protopathique, notamment quand les expositions médicamenteuses débutent peu de temps avant le diagnostic de l'événement étudié

Abrahami D, Pradhan R, Yin H, Yanofsky R, McDonald EG, Bitton A, Azoulay L. Proton pump inhibitors and the risk of inflammatory bowel disease: population-based cohort study. *Gut*. 2023 Jan 30;gutjnl-2022-328866.



QUELS DÉLAIS ENTRE L'ARRÊT D'UN MÉDICAMENT ET LE DÉBUT D'UNE GROSSESSE ?

Justine Bénévent et Isabelle Lacroix (Toulouse)

On vous informe régulièrement dans le BIP sur les médicaments qui doivent être évités pendant la grossesse, mais quand exactement peut-on démarrer une grossesse après leur arrêt ?

Les délais préconisés dans les RCP ne s'appuient pas toujours sur les données de la science, car les firmes pharmaceutiques appliquent souvent le principe de précaution. On fait donc le point dans cet article sur les délais qu'il convient de respecter.

Pour les médicaments décrits comme tératogènes, après arrêt de ce dernier chez la femme qui a un projet de grossesse, il faut attendre une élimination quasiment complète du médicament, soit 7 demi-vies d'élimination (quand 99% de la concentration a été éliminée) avant la conception. Une contraception efficace doit donc être poursuivie durant ce délai. Ainsi, par exemple, après arrêt d'un traitement par isotrétinoïne, médicament rétinoloïde de l'acné, une contraception devra être poursuivie pendant le mois qui suit.

Pour les médicaments dont le potentiel mutagène, aneugène ou clastogène a été mis en évidence dans les essais pré-cliniques (information disponible dans la rubrique 5.3 « données de sécurité préclinique » du RCP), il existe un risque d'effet génotoxique ou d'aberration chromosomique sur les gamètes en cours de maturation. Les délais à respecter sont différents chez l'homme et chez la femme, du fait des durées de gamétogenèses variables selon le sexe.

Le délai à respecter inclut la période nécessaire pour éliminer le médicament (soit 7 demi-vies d'élimination), à laquelle s'ajoutent :

- 6 mois de plus chez la femme (correspondant au temps de maturation des follicules primaires),
- 2 mois et demi de plus chez l'homme (correspondant à un cycle de spermatogénèse).



LE MÉTHOTREXATE ET LA GROSSESSE : ENCORE...

Marie-Andrée Thompson-Bos (Montpellier)

Le méthotrexate est un antimétabolite, antifolate, indiqué notamment dans la prise en charge de la grossesse extra-utérine (GEU), dans le cadre de prescription compassionnelle.

D'après les demandes de renseignements reçues par les CRPV, dans ce contexte d'utilisation, deux points interpellent plus particulièrement :

- Le **délai** entre l'arrêt d'un traitement et le début d'une grossesse, quelle que soit l'indication ou la posologie, est actuellement de 6 mois dans les différentes spécialités, alors que ce délai était de 3 mois auparavant. Le méthotrexate augmente en effet le risque de malformations et de fausse couche spontanée (jusqu'à 40% pour des expositions après la conception). Sa demi-vie plasmatique est de 2 heures environ mais il peut s'accumuler dans le foie et les hématies, avec une élimination pouvant nécessiter plusieurs semaines. Cette persistance hors du compartiment plasmatique, avec relargage, est difficile à évaluer précisément et le délai de 6 mois, sans doute très précautionneux, ne semble pas connu en pratique des équipes qui préconisent entre 1 et 3 mois comme délai pour débuter une grossesse après traitement par méthotrexate.
- L'administration de méthotrexate pour une **GEU supposée** qui s'avère en fait être une grossesse intra-utérine évolutive. Il y a dans ce contexte exposition au cours de l'embryogénèse et le plus souvent alors un avortement spontané est observé dans les semaines qui suivent l'injection de méthotrexate.

Au vu des conséquences pour les patientes, un point d'information pour les prescripteurs et la possibilité d'une discussion sur la durée du délai entre l'arrêt du méthotrexate et le début d'une grossesse, seraient à envisager.





NOUVELLE FAMILLE D'OPIOÏDES DE SYNTHÈSE : LES NITAZÈNES

Céline Eiden, Margot Lestienne, Hélène Peyriere (Montpellier)

Cette famille d'opioïdes, développée à partir des années 1950 comme analgésique, n'a aucun usage médical, ni vétérinaire reconnu. Elle comprend l'isotonitazène, le clonitazène, l'étonitazène, et le métonitazène (1). Agoniste des récepteurs opioïdes μ , des études in vitro ont montré que ces molécules ont des puissances d'action très supérieures à la morphine (ie : 500 fois plus pour l'isotonitazène) et équivalentes voire légèrement supérieures à celle du fentanyl. De plus en plus présentes comme drogues illicites à travers le monde, elles sont sous surveillance intensive au niveau de l'EMCDDA (Europe). Leur émergence aux Etats-Unis et en Europe date de mars 2019, et depuis peu en France. Les risques liés à leur consommation sont l'apparition d'une sédation, bradycardie, hypothermie. Le principal risque est celui d'un surdosage avec dépression respiratoire, coma, et décès, à de faibles doses comparé à l'héroïne. Les effets sont antagonisés par la naloxone mais plusieurs administrations peuvent être nécessaires. L'isotonitazène a été récemment identifié dans deux échantillons collectés et analysés via le dispositif Sintès en Occitanie-Est. Il est recommandé d'être vigilant quant à la circulation de cette famille d'opioïdes de synthèse pourvoyeuses de surdosage pouvant être fatals (> 40 décès identifiés entre 2019 et 2021 aux USA).

[emcdda-Risk-Assessment-Report-on-isotonitazene.pdf](#)

EVOLUTION DE L'USAGE DÉTOURNÉ DU TRAMADOL À DES FINS PSYCHOACTIVES EN FRANCE : TENDANCES RÉCENTES ET RISQUES

Anne Roussin (Toulouse)

Les effets pharmacologiques opioïdes, sérotoninergiques et noradrénergiques du tramadol sont à la base de son usage détourné à des fins de bien être, d'euphorie mais également d'effet anxiolytique ou encore stimulant. En France, les données d'addictovigilance sont obtenues à partir de la notification spontanée mais aussi des programmes nationaux de surveillance des ordonnances suspectes (OSIAP), des décès chez les usagers de substances psychoactives (DRAMES) ou décès par abus d'analgésiques incluant les suicide (DTA), des cas de soumission chimique ou encore des caractéristiques de consommation par des usagers suivis en centre spécialisé (OPPIDUM). Entre 2013 et 2018, la triangulation de ces données a montré que parmi toutes les substances citées, la part du tramadol avait approximativement doublé alors même que les données de vente et d'exposition au tramadol s'étaient stabilisées (1). Ces données avaient conduit en 2020 à la limitation de sa durée de prescription à 3 mois. Cependant en 2021, malgré la baisse de l'exposition au tramadol, ses indicateurs d'usage à risque d'addiction et de surdoses fatales n'ont pas diminué. Ce qui ressort plus particulièrement, c'est une augmentation de l'obtention illégale de tramadol (surtout par doctor shopping et fausses ordonnances), d'une baisse de l'âge des personnes en faisant un usage détourné (âge médian de 31 ans) et une augmentation de l'abus chez les mineurs et jeunes adultes. En raison de la difficulté de lutter contre les symptômes psychiques de sevrage du tramadol et du développement d'un trouble de l'usage sévère (addiction), les durées de consommation restent longues. Ainsi, même pour de courtes périodes de traitement, lors du sevrage du tramadol, un accompagnement médical et pharmaceutique est nécessaire.

Roussin A, Soeiro T, Fouque C, Jouanjus E, Frauger E, Fouilhé N, Mallaret M, Micallef J, Lapeyre-Mestre M; French Addictovigilance Network (FAN). Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Aug;88(8):3789-3802.



ANALYSE DES ORDONNANCES SUSPECTES OU FALSIFIÉES
D'AGONISTES DU RÉCEPTEUR GLP-1

Elisa Jouglet (étudiante), Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Depuis l'été 2022, le CRPV de Montpellier recueille les signalements d'ordonnances suspectes ou falsifiées d'agonistes GLP-1 utilisés chez des patients non diabétiques en vue d'une perte pondérale.

Au total, 120 ordonnances ont été analysées.

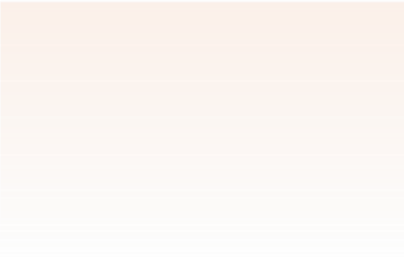
L'Occitanie est particulièrement concernée en raison, d'une part, d'une communication précoce sur cette problématique et, d'autre part, à la participation importante de l'Occitanie à l'enquête OSIAP qui au niveau national sert en addictovigilance à identifier de façon précoce des médicaments qui font l'objet d'abus.

Les résultats témoignent d'un phénomène national toujours actuel et dégagent des spécificités :

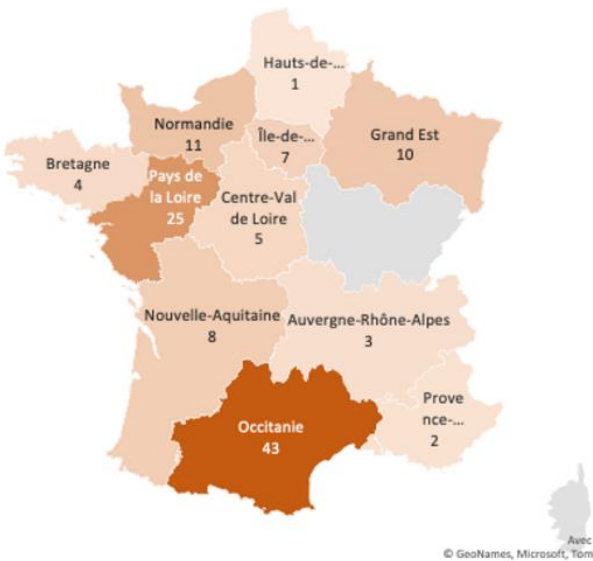
- **Sémaglutide** (OZEMPIC®) concerné dans 98% des cas, très rarement **liraglutide** (VICTOZA®) mais de plus en plus **dulaglutide** (TRULICITY®)
- 85% présentent au moins une faute d'orthographe
- On retrouve fréquemment les mêmes prescripteurs, très majoritairement d'Ile de France
- > 2/3 des ordonnances associaient du paracétamol et des capteurs de glycémie FreeStyle Libre®.

Ces caractéristiques évoquent une systématisation et une circulation des ordonnances sur le territoire et peuvent permettre d'aider à leur détection. La détection par l'officinal reposait aussi sur la connaissance du phénomène et sur l'absence de maladie diabétique chez le patient.

Fautes d'orthographe les plus fréquentes
« lucoze » « styli » « 1 boites » / « 10 boite » « capture » / « cabteur » « liber » (pour libre) « flaude » (pour « fraude » dans les mentions légales) « faculfatif » « edintifiant »



Nombre d'ordonnances rapportées par région



Régions de prescription



**POINT
DE
VUE**
**INTELLIGENCE ARTIFICIELLE, PHARMACOVIGILANCE ET SANTÉ PUBLIQUE :
TROIS RISQUES MÉCONNUS À L'HORIZON**
Pierre Biron (Montréal)

Une des responsabilités éthiques des prescripteurs est de diagnostiquer les effets indésirables médicamenteux graves et inattendus observés chez leurs patients et d'en évaluer le lien de causalité, opération dite imputation.

Pourquoi est-ce important ? Parce que si l'effet indésirable signalé s'avère fatal, il y a urgence de bien imputer les premiers rapports et seuls les professionnels de la santé sur le terrain peuvent le faire. Sinon le médicament suspect devient un tueur en série. Depuis l'historique thalidomide jusqu'au plus récent Mediator, il y aurait des douzaines de ces histoires macabres à raconter.

Bientôt la profession se laissera attirer, par paresse intellectuelle, par tendance à suivre ses pairs et par manque relatif de compétence diagnostique, vers l'investissement de l'intelligence artificielle (alias robot) en pharmacovigilance.

Voyons ce qui attend ledit robot pour bien imputer. D'abord il n'acceptera cette énorme tâche qu'en possession de 4 informations bien vérifiées au préalable : un notificateur, un événement indésirable lequel devient un effet indésirable dès qu'on soupçonne un produit, un produit suspect et un patient (au moins âge et sexe). Puis il recherchera grâce à ses sources tentaculaires un certain nombre de caractéristiques utiles pour en arriver à l'imputabilité, c.a.d. au niveau de confiance dans un lien de causalité. Ces caractéristiques sont des critères temporels (chronologie), sémiologiques et épidémiologiques; l'exclusion des étiologies alternatives (comorbidité, comédication); des facteurs favorisants liés au patient (antécédents) et au produit (documentation; administration).

De rares cliniciens au bord de la retraite sont capables de porter un bon jugement de causalité mais la nouvelle génération ne semble pas intéressée à développer ce genre d'expertise non rémunérée et qui - avouons-le - consomme du temps.

Peut-être que ceux qui tirent les ficelles mettront un jour les ressources nécessaires en intelligence artificielle en appliquant les méga données à ce genre de diagnostic médico-pharmaceutique; inclure les vaccins et les dispositifs médicaux parmi les suspects devrait aller de soi pour protéger la population d'interventions excessives puisque la santé est devenue tellement politisée.

Mais quand ce jour arrivera, ce sera un recul pour la valorisation du sens clinique en pharmacovigilance et donc un appauvrissement de la pratique médicale. Voilà un premier risque.

S'il arrivait que le financement provenant d'entreprises pharmaceutiques dévoie cette méthode diagnostique en atténuant l'imputabilité des premiers signaux - une fatalité que personne ne peut exclure - on appauvrirait encore plus l'expertise de nos prescripteurs en les trompant par biais cognitif sans même passer par des leaders d'opinion invincibles (selon l'expression de Luc Perino, Mai 2023). C'est un second risque. Sans compter que cela biaiserait les décisions de la Santé publique concernant les vaccins de nouvelle génération (ARN messenger); c'est alors toute la citoyenneté qui en souffrirait. C'est le troisième risque.



LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP) DES ANTIDÉPRESSEURS EN ROUTINE : UTILE ?

Bénédicte Nobile, Olivier Mathieu (Montpellier)

Partie 1 : concentrations cibles et variabilité

L'intérêt du STP des antidépresseurs en routine interroge de nombreux prescripteurs et a fait l'objet d'une communication à la dernière journée de l'Encéphale. Les principaux contre-arguments avancés sont : un prix élevé, un rendu des résultats trop long et une absence de relation concentration/efficacité des antidépresseurs.

Des études récentes ont montré une corrélation entre les concentrations plasmatiques résiduelles de venlafaxine, duloxétine, escitalopram et la réponse antidépressive à 1 et 3 mois après initiation du traitement.

De nombreux facteurs peuvent induire une variabilité de réponse clinique dont :

- L'**inobservance** : concerne 60% des patients en psychiatrie
- Le **tabac** : inducteur du CYP1A2 il affecte les concentrations de certains antidépresseurs dont la duloxétine
- Les **polymorphismes génétiques des cytochromes** : 25% des européens sont des métaboliseurs intermédiaires/lents du CYP2C19 (10% pour le CYP2D6) et près d'un tiers des métaboliseurs ultrarapides (10% pour le CYP2D6).

Depuis plus de 10 ans l'AGNP-TDM publie des recommandations sur le dosage des antidépresseurs et des valeurs de concentrations repères pour tous les antidépresseurs en termes d'efficacité, de tolérance ou de zones observées en thérapeutique. On y retrouve notamment les **populations pour lesquelles il est le plus pertinent de réaliser un dosage : femmes, plus de 65 ans, fumeurs, réponse insuffisante (1).**

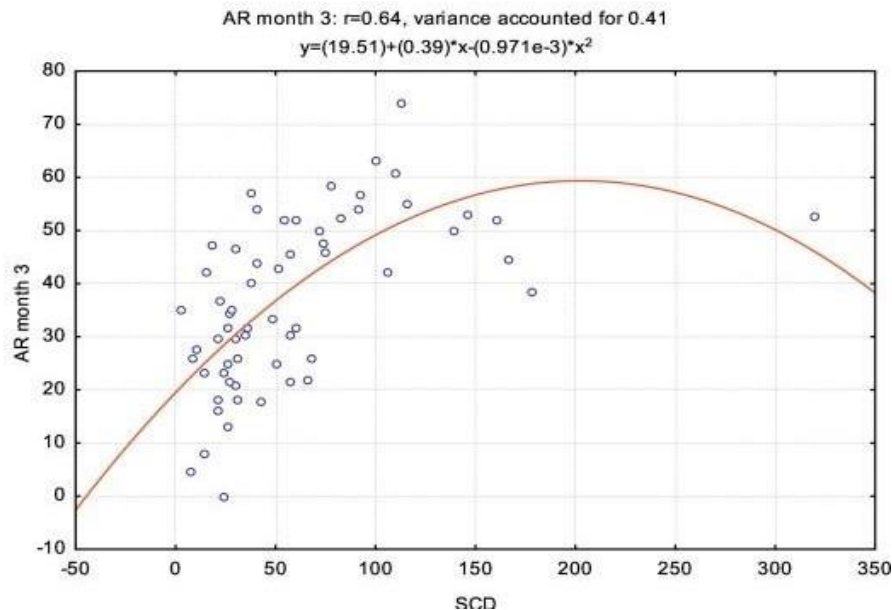


Figure : Relation entre les concentrations de duloxétine et la réponse antidépressive 3 mois après l'initiation de 60 mg de duloxétine par jour chez 66 patients ayant un épisode dépressif caractérisé (De Donatis et al., 2019).

(1) C. Hiemke et al., « Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 », *Pharmacopsychiatry*, vol. 51, no 1-02, p. 9-62, janv. 2018, doi: 10.1055/s-0043-116492.

