

BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

INFOS IMPORTANTES - ALERTES Page 3

PHARMACOLOGIE CLINIQUE Page 5

- Quand un effet indésirable devient l'effet thérapeutique

PHARMACOVIGILANCE Page 6

- Nimenrix® et bexxero® : ne mélangez pas les seringues !
- Sécurité hépatobiliaire des médicaments indiqués dans les troubles de l'usage de l'alcool : données rassurantes, sauf pour le disulfirame
- Acidose lactique et metformine : un risque toujours méconnu des patients
- Interaction antipsychotiques et analogues du glp-1 : un risque gastro-intestinal à connaître !

PHARMACOEPIDEMOLOGIE Page 10

- Étude épi-phare sur le risque de méningiome associé au désogestrel
- Association entre l'exposition aux glucocorticoïdes et l'instauration d'un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

MEDICAMENT, REPRODUCTION ET PERINATALITE Page 12

- Exposition au clomifène et santé périnatale : une étude populationnelle française

PHARMACOLOGIE SOCIALE Page 13

- Méthylphénidate : augmentation de la consommation et importance d'une pharmacovigilance continue
- Disparité du profil des patients par rapport aux pénuries médicamenteuses

ADDICTOVIGILANCE Page 15

- Les agonistes du glp-1 : une piste thérapeutique dans la dépendance à la cocaïne ?

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE Page 16

- Antirétroviraux, obésité, chirurgie bariatrique et analogues du glp-1 : quels enjeux pharmacocinétiques ?

EDITORIAL

Mésusage à haut risque des médicaments de l'obésité

La sécurité d'un médicament dépend avant tout des conditions de son utilisation. Le culte de la minceur, l'influence des réseaux sociaux, le trafic de médicaments et l'accès facilité à certains produits via internet ont favorisé l'émergence d'usages non encadrés médicalement et parfois dangereux des nouveaux traitements de l'obésité.

L'analyse de plus de 70 cas d'effets indésirables associés à un mésusage d'agonistes du GLP-1 ou du GLP-1/GIP, rapportés au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance au cours des cinq dernières années, met en évidence une augmentation rapide du phénomène. Les patients concernés étaient principalement de jeunes femmes, parfois des mineurs et, même dans certains cas, sans surpoids. Le médicament est en majorité obtenu en dehors de tout parcours de soins : auprès d'un proche, via les réseaux sociaux, internet ou le marché noir. Les conséquences étaient graves dans 60 % des cas : des pancréatites aiguës, des gastroparésies, des iléus paralytiques, des acidocétoses ou encore des hypoglycémies sévères (un patient a présenté un coma hypoglycémique après l'injection d'un produit falsifié acheté en ligne). L'un des enseignements majeurs de cette étude est que plus de 90 % des cas impliquaient un surdosage.

Dans le contexte actuel d'engouement autour de ces traitements, ces observations rappellent l'importance d'une évaluation médicale préalable rigoureuse, intégrant l'information et l'éducation du patient, mais également d'un suivi régulier et d'une prise en charge globale associant conseils nutritionnels, activité physique et accompagnement psychologique lorsque nécessaire.

Plus préoccupante encore est l'alerte concernant le rétatrutide, un agoniste triple GLP-1, GIP et glucagon actuellement en développement clinique mais largement promu sur les réseaux dans la mouvance des « peptides injectables ». Le réseau français des CRPV a déjà reçu plus d'une dizaine de signalements d'effets indésirables, parfois graves, chez des patients qui sont manifestement prêts à s'injecter des substances non autorisées dont la qualité, la composition et la sécurité sont largement inconnues, sur la seule foi d'informations circulant sur les réseaux sociaux.

Face à la banalisation de ces pratiques, il est urgent de renforcer l'éducation des citoyens et la promotion d'un usage raisonné du médicament.

Jean Luc Faillie



Toulouse

BIP Occitane 2026
n°3



Montpellier

VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE

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

TOULOUSE

**Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Pr Agnès SOMMET**
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 :
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

**Centre d'Evaluation et d'Informations sur la
Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)**
Tel : 05 61 14 56 06 / Fax : 05 61 14 59 28
E-mail : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr
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

**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-](https://www.chu-toulouse.fr/-pharmacocinetique-et-toxicologie-)

MONTPELLIER

**Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie
Dr Olivier MATHIEU**

CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie,
371, Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier, France

Centre Régional de Pharmacovigilance, (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

Retrouvez le CRPV sur OMNIDOC:
omnidoc.fr/chu-montpellier



ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

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

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.



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.



BIP Occitanie 2026
n°3



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

ANSM



L'ANSM reporte sa décision sur la substitution entre les médicaments du groupe « tocilizumab » afin de garantir la sécurité des patients, après la survenue de réactions d'hypersensibilité observées lors du passage de RoActemra® (médicament de référence) à Tyenne® (biosimilaire) (23/06/2026) : [lien](#)



Testostérone Besins et Androtardyl (et générique) ne sont pas substituables : risque de surdosage ou de sous-dosage (23/06/2026) : [lien](#)



Médicaments non utilisés : l'ANSM et l'Assurance Maladie publient les résultats de l'étude Perimed et identifient des leviers pour agir contre le gaspillage (24/06/2026) : [lien](#)



Traitement hormonal de la ménopause : près de 500 000 femmes traitées en 2025, une hausse des utilisations depuis 2022 (étude du GIS EPI-PHARE) (25/06/2026) : [lien](#)



Le muscimole et son précurseur l'acide iboténique, deux substances présentes dans certains champignons, comme l'amanite tue-mouches, sont ajoutées à la liste des substances psychotropes et interdites à la vente en France en lien avec des risques neurologiques et psychiatriques (03/07/2026) : [lien](#)



Campagne d'information pour faire connaître la e-notice des médicaments (notice numérique accessible par QR code) (08/07/2026) : [lien](#)



Les vaccins contre la grippe désormais soumis à prescription obligatoire par les médecins, sages-femmes, pharmaciens et infirmiers (09/07/2026) : [lien](#)



POP'IN : un programme national pour prévenir les surdoses d'opioïdes (09/07/2026) : [lien](#)



Confusion entre solutions incolores d'antiseptiques et d'anesthésiques (21/07/2026) : [lien](#)

3



BIP Occitanie 2026
n°3



- Contraception à base de désogestrel et étonogestrel : les notices évoluent pour mieux informer sur le risque rare de méningiome (11/08/2026) : [lien](#)

- Retrait de l'AMM de Tavneos (avacopan) : ce médicament ne peut plus être prescrit ni délivré (19/08/2026) : [lien](#)

- Confusion entre Siklos 100 mg et Siklos 1000 mg : vigilance lors de la délivrance en pharmacie (25/08/2026) : [lien](#)

- L'ANSM renforce sa lutte contre la vente illégale d'aGLP-1 sur internet en ciblant les sites qui commercialisent ces produits ou leur attribuent des propriétés thérapeutiques. Ces actions seront reproduites pour tout nouveau site signalé (dernière mise à jour 31/08/2026) : [lien](#)

- « Peptides » vendus en ligne : ne les utilisez pas, ils peuvent être dangereux (31/08/2026) : [lien](#)

- L'EMA recommande le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Tavneos (16/07/2026) : [lien ANSM \(français\)](#)

- Médicaments contenant du désogestrel ou de l'étonogestrel : risque de méningiome et nouvelles mesures visant à réduire ce risque (Mise à jour 10/08/2026) : [lien ANSM \(français\)](#) / [lien EMA \(anglais\)](#)

- Litfulo (ritlecitinib) : révision des mises en garde et précautions d'emploi de l'information sur le produit en lien avec d'autres inhibiteurs des Janus Kinases (10/08/2026) : [lien ANSM \(français\)](#) / [lien EMA \(anglais\)](#)



QUAND UN EFFET INDÉSIRABLE DEVIENT L'EFFET THÉRAPEUTIQUE

Jean-Luc FAILLIE (Montpellier)

Plusieurs médicaments majeurs sont nés de l'observation d'un effet secondaire devenu utile dans une autre situation clinique. C'est ce qui distingue l'effet secondaire, parfois bénéfique, de l'effet indésirable. L'exemple le plus célèbre est celui du sildénafil, développé initialement dans l'angor puis devenu un traitement de la dysfonction érectile et, plus tard, de l'hypertension artérielle pulmonaire. Plus récemment, la perte de poids observée chez les patients diabétiques traités par sémaglutide a conduit au développement de cette molécule dans l'obésité.

Une revue narrative récente couvrant plus de cinquante années d'exemples historiques propose une classification mécanistique des effets secondaires susceptibles d'être transformés en nouvelles indications thérapeutiques.

Les auteurs distinguent quatre grands mécanismes.

La première situation correspond à un effet pharmacologique attendu sur la même cible mais dans un tissu ou une maladie différente. Le sildénafil en est l'exemple emblématique: l'érection observée lors des essais cliniques est liée à l'inhibition de la phosphodiesterase de type 5, mécanisme également impliqué dans son efficacité thérapeutique.

La deuxième situation concerne des effets résultant d'une cible pharmacologique différente de celle recherchée initialement. Ainsi, la prise de poids induite par l'olanzapine, indésirable chez les patients schizophrènes, est aujourd'hui considérée comme potentiellement utile dans la cachexie cancéreuse. De même, la perte de poids observée avec le topiramate, développé comme antiépileptique, a contribué à son développement dans l'obésité.

La troisième situation dépend essentiellement du contexte clinique. La perte de poids provoquée par les agonistes du GLP-1 devient un objectif thérapeutique chez les patients obèses. Le même raisonnement explique l'utilisation de la dapoxétine dans l'éjaculation précoce à partir du retard à l'éjaculation observé sous antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ou encore le développement de l'aspirine à faible dose comme antiagrégant plaquettaire à partir de son effet indésirable hémorragique.

Enfin, certaines conversions reposent principalement sur une adaptation de dose ou de formulation. Le minoxidil, antihypertenseur provoquant une hypertrichose, est ainsi devenu un traitement de l'alopecie après reformulation locale. Le bimatoprost, développé dans le glaucome, a trouvé une nouvelle indication dans l'hypotrichose des cils après observation d'une croissance excessive des cils sous traitement. Le finastéride a suivi une trajectoire comparable, la repousse capillaire observée chez les patients traités pour hypertrophie bénigne de la prostate ayant conduit à son utilisation dans l'alopecie androgénétique à plus faible dose.

Au-delà de cette classification, les auteurs proposent une démarche en cinq étapes : identification d'un signal dans les bases de pharmacovigilance, classification mécanistique, vérification biologique du mécanisme, évaluation de la faisabilité clinique et réglementaire, puis recherche d'arguments préliminaires dans la littérature.

Pour illustrer cette approche, ils ont exploré la base américaine FAERS et identifié deux hypothèses inédites : le sacubitril/valsartan comme traitement potentiel de l'obésité en raison de signaux de perte de poids et d'anorexie et la sulfasalazine dans la cachexie cancéreuse en raison de signaux de prise de poids et d'augmentation de l'appétit. Les auteurs soulignent toutefois que ces observations ne constituent que des hypothèses nécessitant une validation clinique.

L'exploitation systématique des signaux issus de la pharmacovigilance pourrait ainsi constituer une source encore largement sous-utilisée d'innovation thérapeutique.

1. Emanuele E, Minoretto P, Ballerio M, et al. *When Side Effects Become Therapies: A Mechanistic Taxonomy of Adverse Drug Reactions as Translational Signals for Drug Repositioning*. Fundam Clin Pharmacol. 2026;40:e70109.



NIMENRIX® ET BEXSERO® : NE MÉLANGEZ PAS LES SERINGUES !

Joseph LENOIR (interne), Marilou DUBOËLLE, Virginie BRÈS (Montpellier)



Nimenrix® et Bexsero® sont des vaccins anti-méningococciques respectivement dirigés contre les sérogroupes A, C, W et Y et contre le séro groupe B.

Selon le calendrier vaccinal, l'âge de 12 mois constitue une étape au cours de laquelle plusieurs vaccinations doivent être réalisées : rougeole-oreillons-rubéole (ROR), méningocoque B et méningocoques ACWY. Il est ainsi fréquent que ces vaccinations soient réalisées au cours d'une même consultation médicale.

Cette séquence vaccinale concomitante constitue une situation favorisant la survenue d'erreurs médicamenteuses notamment lors de la reconstitution de Nimenrix®. En effet, Nimenrix® se présente sous forme d'une poudre dans un flacon qu'il convient de reconstituer puis d'administrer avec la seringue de solvant préremplie fournie. Le vaccin Bexsero®, quant à lui, est disponible sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie, prête à l'emploi.

Plusieurs cas d'erreurs ont ainsi été déclarés au cours desquels la seringue de Bexsero® a été utilisée pour reconstituer la poudre du Nimenrix®, conduisant à l'administration des deux vaccins mélangés dans une même seringue. Selon les experts d'[InfoVac](#), la plateforme d'information sur les vaccinations, cette pratique d'injection dans une même seringue peut, d'une part, majorer la réactogénicité locale ou systémique et, d'autre part, et surtout, exposer à une diminution de la réponse immunitaire pour chacune des valences. En pratique, ces injections ne doivent pas être considérées comme valides et chacune des doses doit être réadministrée (1).



Lors de l'administration concomitante de plusieurs vaccins, une vérification systématique du nom du vaccin et des éventuelles modalités de reconstitution constitue une mesure simple de prévention de ce type d'erreur.

1. Béchet S. Bulletin N°3 – Mars 2026. InfoVac-France

SÉCURITÉ HÉPATOBLIAIRE DES MÉDICAMENTS INDIQUÉS DANS LES TROUBLES DE L'USAGE DE L'ALCOOL : DONNÉES RASSURANTES, SAUF POUR LE DISULFIRAME

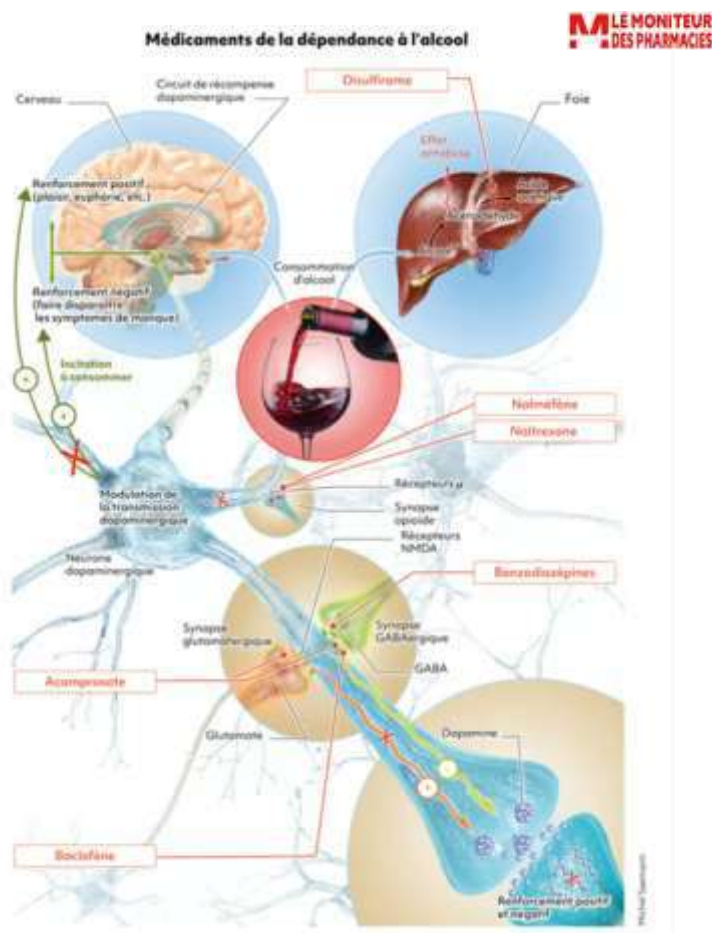
Pascale PALASSIN (Montpellier)

Les médicaments indiqués dans les troubles de l'usage de l'alcool (TUA) restent insuffisamment prescrits chez les patients atteints de maladie hépatique chronique, principalement par crainte d'effets indésirables hépatobiliaires, en lien avec l'hépatotoxicité connue du disulfirame. Cette étude s'est intéressée au profil de sécurité hépatobiliaire rapporté de ces médicaments (baclofène, acamprostate, naltrexone, nalméfène et disulfirame) en conditions réelles d'utilisation, par l'analyse des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance française (BNPV).

Parmi les 124 notifications enregistrées retenues pour l'étude, le baclofène était le médicament le plus fréquemment impliqué (58 cas), suivi du disulfirame (32 cas), de l'acamprostate (29 cas), de la naltrexone (13 cas) et du nalméfène (5 cas). Le délai médian de survenue des atteintes hépatiques était de 28 jours après l'instauration du traitement. Bien que plus de la moitié des cas rapportés aient conduit à une hospitalisation, les effets indésirables hépatobiliaires graves sont restés peu fréquents, selon les critères de gravité d'hépatogastroentérologie (DILI-N, DILI-I EWG). Neuf cas, sur les 10 fatals ou ayant nécessité une transplantation hépatique, sont rapportés avec le disulfirame, souvent chez des patients atteints de cirrhose. Aucun cas grave n'a été rapporté avec l'acamprostate, la naltrexone ou le nalméfène.

Les analyses de disproportionnalité effectuées retrouvent une légère sur notification d'effets indésirables hépatobiliaires pour l'ensemble de ces médicaments (ROR 1,19 ; IC95 % : 1,03-1,38). Toutefois, ce léger signal ne se maintient pas après exclusion du disulfirame (ROR 1,06 ; IC95 % : 0,90-1,25), suggérant que le risque hépatique observé est principalement porté par ce médicament. De même, aucune augmentation significative des notifications n'est observée chez les patients présentant une consommation d'alcool documentée ou une cirrhose, lorsque le disulfirame était exclu.

En pratique, ces résultats apportent des données rassurantes concernant la sécurité hépatique des médicaments indiqués dans les TUA, y compris chez les patients atteints de maladie hépatique chronique. Ils confortent les recommandations actuelles visant à ne pas retarder l'instauration d'un traitement pharmacologique efficace, tout en maintenant une vigilance accrue avec le disulfirame, dont le profil de sécurité est nettement moins favorable.



ACIDOSE LACTIQUE ET METFORMINE : UN RISQUE TOUJOURS MÉCONNU DES PATIENTS

Romain BARUS , Grégoire CALEGARI (Toulouse)

L'acidose lactique associée à la metformine est un effet indésirable rare (<1/1000 patients) mais grave, bien connu des professionnels de santé. Cet effet indésirable peut être mortel en cas de prise en charge tardive. Les facteurs de risque sont désormais bien caractérisés : il s'agit le plus souvent d'une dégradation de la fonction rénale, pouvant survenir en cas de déshydratation, ou lors de la prise d'un médicament altérant la fonction rénale ou diminuant l'élimination de la metformine. Le CRPV de Lille a publié une étude portant sur 198 cas d'acidose lactique induit par la metformine pris en charge dans les services de réanimation du Nord-Pas-de-Calais sur une période de 2 ans (2017-2018) (1). Sur ces 198 cas, 38 (19,2%) patients sont décédés. L'acidose lactique était considérée comme évitable dans 80% des cas.

Dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie (2), une enquête de terrain a été menée dans trois officine toulousaines auprès de 100 patients diabétiques de type 2 pris en charge notamment par metformine. Si les patients comprenaient bien les bénéfices de la metformine dans la prise en charge de leur pathologie, seuls 37% d'entre eux connaissaient le risque d'acidose lactique avec ce médicament ainsi que les situations à risques. Ce travail a mis en évidence une méconnaissance des patients vis-à-vis de cet effet indésirable potentiellement mortel.



Les médecins comme les pharmaciens doivent continuer d'informer les patients sur le risque d'acidose lactique et les facteurs de risque associés, en particulier dans le contexte de la survenue répétée de canicules comme nous l'avons vu cet été, propice à la déshydratation.

8



1. Gautier S, Truong-Minh J, Béné J, et al. Lactic acidosis with metformin accumulation in the intensive care units of the Nord Pas de Calais region: A known serious adverse event that can be better prevented. *Thérapie*. 2025;80(4):438-448.
2. Calejari G, Evaluation des connaissances des patients diabétiques de type 2 sur la metformine : une enquête multisite dans trois pharmacies d'officine, Thèse d'exercice en pharmacie, THESE 2026/TOU3/2038, Université de Toulouse, 2026



BIP Occitanie 2026
n°3



INTERACTION ANTIPSYCHOTIQUES ET ANALOGUES DU GLP-1 : UN RISQUE GASTRO-INTESTINAL À CONNAÎTRE !

Pauline SCHIRO, Francois MONTASTRUC (CRPV), Marine BROSETA, Etienne BUSCAIL (Chirurgie Digestive) (Toulouse)

Les analogues du GLP-1 (aGLP-1) (exemple : sémaglutide, OZEMPIC®) sont parfois utilisés chez les patients traités par antipsychotiques afin de limiter ou prévenir la prise de poids et les complications métaboliques associées. Cette association mérite toutefois une vigilance particulière sur le plan gastro-intestinal. En effet, ces deux classes pharmacologiques peuvent entraîner une diminution de la motilité gastro-intestinale par des voies distinctes : les antipsychotiques via leurs propriétés atropiniques et les aGLP-1 via leurs propriétés incrétinomimétiques. Ainsi, il existe une interaction pharmacodynamique potentielle (par addition d'effet) majorant le risque de troubles digestifs, notamment de constipation, qui peut, dans les formes sévères, évoluer vers un fécalome, un iléus ou une occlusion intestinale, avec des complications parfois fatales. À la suite de plusieurs signalements de cas graves aux centres de pharmacovigilance en France, une surveillance clinique est recommandée chez les patients exposés à cette association [1].

Une publication récente dans *The Lancet Psychiatry* attire l'attention sur ce risque, notamment avec l'association clozapine-aGLP-1 [2]. La clozapine fait partie des médicaments les plus pourvoyeurs de prise de poids (parfois 30kg en 3 mois) et est associée à des risques d'obstructions digestives sévères en lien avec ses propriétés atropiniques. En 2017, une étude de pharmacovigilance portant sur les notifications australiennes et néo-zélandaises rapportées entre 1992 et 2013 a identifié 160 cas de troubles graves de la motilité digestive imputés à la clozapine, dont 70 cas de constipation et 62 d'obstruction intestinale. Au moins 29 décès ont été rapportés [3]. Ainsi, la vigilance est de mise face à l'association d'un antipsychotique et d'un aGLP-1, qui expose à un risque de complications gastro-intestinales, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque (sédentarité, âge, ...). Cette vigilance ne doit toutefois pas se limiter aux antipsychotiques, car de nombreux médicaments peuvent majorer les risques digestifs présents avec les aGLP1.



M. magnific

1. ANSM. *Neuroleptiques et constipation : vigilance indispensable pour limiter le risque de complications*. Actualité ANSM.
2. Cotrik E, da Silva A, Coutinho W. *Clozapine and GLP-1 receptor agonists: an underrated gastrointestinal safety risk*. *The Lancet Psychiatry*. 2026.
3. Every-Palmer S, Ellis PM. *Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: a 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal "slow gut" reactions, and comparison with international drug safety advice*. *CNS Drugs*. 2017;31:699-709.



ÉTUDE EPI-PHARE SUR LE RISQUE DE MÉNINGIOME ASSOCIÉ AU DÉSOGESTREL

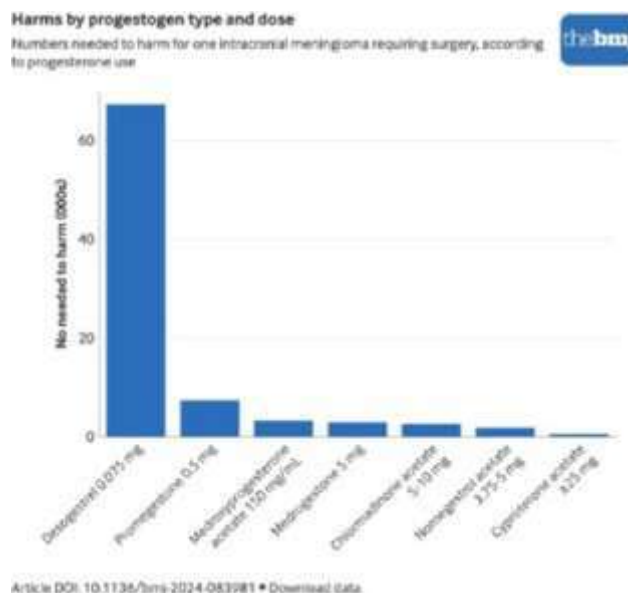
Jean-Luc FAILLIE (Montpellier)

L'étude réalisée par EPI-PHARE à la demande de l'ANSM et publiée dans le BMJ en 2025 a conduit l'Agence européenne du médicament à recommander l'ajout d'une information sur le risque de méningiome dans les notices et RCP des contraceptifs contenant du désogestrel et de l'étonogestrel.

Il s'agit d'une étude cas-témoins menée (« nichée ») au sein d'une cohorte de patientes constituée à partir des données de l'Assurance Maladie (SNDS). Les cas étaient 8 391 femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour un méningiome intracrânien entre 2020 et 2023. Chaque cas a été apparié à dix témoins de même année de naissance et vivant dans le même département, soit un total de 92 301 femmes incluses. L'exposition étudiée concernait les contraceptifs contenant du désogestrel 75 µg, du lévonorgestrel 30 µg seul ou du lévonorgestrel associé à un œstrogène. La durée d'exposition a été analysée en distinguant les utilisations récentes de courte durée et les utilisations continues prolongées pouvant dépasser sept ans.

L'étude met en évidence une augmentation faible mais statistiquement significative du risque de méningiome avec le désogestrel, limitée aux utilisations prolongées : après au moins cinq années continues d'utilisation, le risque augmentait (OR 1,70 ; IC95 % 1,39-2,08), atteignant 2,09 après sept ans ou plus d'utilisation continue. À l'inverse, aucun excès de risque n'a été observé avec le lévonorgestrel, utilisé seul ou en association, quelle que soit la durée de traitement.

Un doublement du risque peut naturellement inquiéter mais il est important de présenter les résultats en termes d'impact sur le risque absolu, c'est le **Number Needed to Harm** (NNH) : il faudrait exposer environ 67 000 femmes au désogestrel pour observer un cas supplémentaire de méningiome nécessitant une chirurgie et environ 17 000 femmes après plus de cinq ans d'utilisation continue. En comparaison, le NNH était de 40 pour l'acétate de cyprotérone (Figure). Par ailleurs, le risque disparaissait après plus d'un an d'arrêt du désogestrel.



Rassurants concernant le lévonorgestrel, les résultats de cette étude conduisent à une vigilance particulière chez les femmes utilisant du désogestrel pendant plusieurs années, notamment après 45 ans.

1. Roland et al. [Oral contraceptives with progestogens desogestrel or levonorgestrel and risk of intracranial meningioma: national case-control study](#). BMJ 2025;389:e083981.



ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX GLUCOCORTICOÏDES ET L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Haleh BAGHERI (Toulouse)

On connaît les effets des corticoïdes au niveau du système nerveux central. Une étude cas-témoins nichée vise à déterminer si l'utilisation de glucocorticoïdes est associée à l'initiation d'un traitement par un inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), considérée comme un proxy pour mesurer la survenue de dépression et/ou d'anxiété. L'étude a été réalisée au sein d'une cohorte de patients suivis en soins primaires au Royaume Uni (*Clinical Practice Research Datalink Aurum*), ayant reçu un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (PR) entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2019, pathologie fréquemment traitée par glucocorticoïdes. Les patients atteints de PR ayant reçu une première prescription d'un IRS, traitement de première intention des troubles anxieux (cas), ont été appariés selon le sexe, l'année de naissance, la durée d'évolution de la PR et le cabinet de médecine générale à des patients atteints de PR n'ayant pas débuté de traitement par IRS (témoins). Les patients ayant des antécédents de dépression ou ayant déjà utilisé des antidépresseurs ont été exclus. Parmi une cohorte de 128 595 patients atteints de PR, 3 134 cas et 4 142 témoins appariés ont été identifiés. Une exposition récente aux glucocorticoïdes (odds ratio ajusté [ORa] : 1,53 ; IC95 % : 1,32–1,78) ainsi qu'une exposition antérieure (ORa : 1,40 ; IC95 % : 1,07–1,83) étaient associées à une augmentation significative du risque d'initiation d'un IRS, indépendamment de la dose cumulée ou du nombre de prescriptions au cours de l'année précédant la date index.

En conclusion, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'exposition aux glucocorticoïdes était associée à une probabilité accrue d'initiation d'un IRS.

11



1. Heesbeen EJ, et al. Glucocorticoid exposure and initiation of SSRIs among patients with rheumatoid arthritis: A nested case-control study in UK primary care. Br J Clin Pharmacol. 2026. doi: 10.1002/bcp.70726. Online ahead of print.



BIP Occitanie 2026
n°3



EXPOSITION AU CLOMIFÈNE ET SANTÉ PÉRINATALE : UNE ÉTUDE POPULATIONNELLE FRANÇAISE

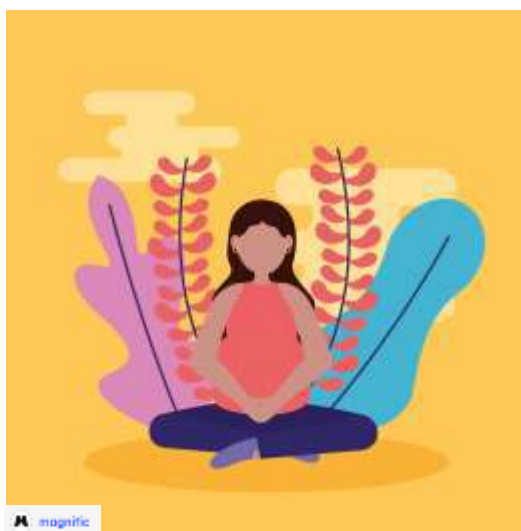
Erika CIFUENTES (Toulouse)

Le clomifène est l'un des principaux traitements de l'infertilité féminine. Il stimule l'ovulation chez les femmes présentant des troubles de l'ovulation, notamment dans le syndrome des ovaires polykystiques. Toutefois, certaines femmes peuvent être exposées au médicament au tout début de la grossesse, parce qu'elles ont débuté un nouveau cycle de traitement alors qu'elles étaient déjà enceintes sans le savoir. Bien que son profil de sécurité soit globalement rassurant, il est associé à un risque accru de grossesses multiples (1). Certaines données expérimentales et cliniques ont également soulevé des interrogations sur un possible effet tératogène, en particulier lors d'une exposition accidentelle en début de grossesse (2).

Pour investiguer ce risque, nous avons mené une étude à partir de la cohorte EFEMERIS, incluant près de 190 000 grossesses en Haute-Garonne. Nous avons d'abord décrit l'évolution des prescriptions de clomifène depuis 2004. Ensuite, nous avons comparé la prévalence d'issues défavorables de grossesse (fausse couche, interruption médicale de grossesse, grossesse multiple, prématurité, faible poids de naissance et malformations congénitales majeures) entre les grossesses exposées et les grossesses non exposées aux médicaments de l'infertilité, ainsi qu'avec celles exposées à la choriogonadotrophine alfa seule. Le moment de l'exposition, avant ou après le début de la grossesse, a également été analysé.

Par rapport aux grossesses non exposées, l'exposition au clomifène était associée à un risque plus élevé de fausse couche (environ 1,7 fois supérieur) et de grossesse multiple (près de 4 fois supérieur). Les risques de prématurité et de faible poids de naissance étaient également augmentés. Comparativement à la choriogonadotrophine alfa seule, les profils de risque étaient globalement comparables. L'exposition accidentelle après le début de la grossesse n'était pas non plus associée à un excès de risque.

Ces résultats suggèrent que les associations rapportées dans certaines études antérieures reflétaient probablement davantage l'infertilité sous-jacente des femmes traitées qu'un effet propre du clomifène.



1. Garthwaite H, Stewart J, Wilkes S. Multiple pregnancy rate in patients undergoing treatment with clomifene citrate for WHO group II ovulatory disorders: a systematic review. Hum Fertil. 8 août 2022;25(4):618-24. doi:10.1080/14647273.2021.1872803
2. Chin PY, Chan HY, Kieffer TEC, Prins JR, Russell DL, Davies MJ, et al. Clomiphene Citrate Administered in Periconception Phase Causes Fetal Loss and Developmental Impairment in Mice. Endocrinology. 27 mai 2024;165(7):bqae047. doi:10.1210/endocr/bqae047



MÉTHYLPHÉNIDATE : AUGMENTATION DE LA CONSOMMATION ET IMPORTANCE D'UNE PHARMACOVIGILANCE CONTINUE

Makda EJIGU (étudiante en pharmacie), **Hanna OWSINSKI** (interne), **Marilou DUBOËLLE** et **Virginie BRÈS** (Montpellier)

Le méthylphénidate a obtenu une AMM en France en 1995 dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), puis dans la narcolepsie en deuxième intention. Dans un premier temps, la prescription initiale et le renouvellement annuel était réservé aux pédiatres, neurologues et psychiatres hospitaliers. Depuis septembre 2021, un changement de réglementation permet à ces mêmes spécialistes d'initier et renouveler le traitement en secteur libéral. La même année, un avis favorable a été émis pour son utilisation chez les adultes, avec une possibilité de remboursement dès juin 2023. Les autres obligations réglementaires liées au statut de stupéfiant n'ont pas été modifiées.

Une récente étude fondée sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie a mis en évidence une augmentation de 84% de la consommation de méthylphénidate entre 2016 et 2023, particulièrement marquée à partir de 2021. Les changements de réglementation expliquent probablement une large part du phénomène. Toutefois, une meilleure reconnaissance du TDAH, en particulier chez l'adulte, des probables difficultés d'accès aux méthodes non pharmacologiques telles que la psychothérapie ainsi que l'évolution des pratiques cliniques constituent des facteurs supplémentaires (1).

Bien que cette augmentation des ventes reflète probablement un meilleur accès au traitement et une amélioration de la prise en charge des patients, elle souligne aussi l'importance d'une connaissance appropriée du profil de sécurité et du maintien d'une pharmacovigilance attentive. Un traitement prolongé par méthylphénidate nécessite une réévaluation régulière de son indication, de son efficacité et de sa sécurité, ainsi qu'une surveillance clinique sur les plans cardiovasculaire, psychiatrique, métabolique et nutritionnel (2). Cette surveillance s'inscrit dans une évaluation régulière du rapport bénéfices-risques afin de s'assurer du maintien de la pertinence du traitement pour chaque patient.

Par ailleurs, le méthylphénidate est associé à un risque de mésusage, d'abus et de détournement en raison de ses propriétés psychostimulantes. Il peut être utilisé hors indication dans le but d'améliorer les performances cognitives ou académiques, lutter contre la fatigue ou dans un contexte de dopage, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes (3). Ces usages exposent à un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques, ainsi qu'à un risque de dépendance, soulignant l'importance du respect des conditions de prescription et de délivrance ainsi que de la vigilance des professionnels de santé.

1. C. Saudreau, V. Tarazona, and D. De Bandt. [French Consumption of Methylphenidate in Primary Care From 2016 to 2023, Impact of Prescribing Policy Changes—A Time-Series Analysis](#). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 35, no. 7 (2026): e70424. <https://doi.org/10.1002/pds.70424>.
2. Résumé des caractéristiques du produit du Méthylphénidate
3. Antoine Coquerel. [Abus, mésusages et détournements des psychotropes : évolution récente et perspective](#). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. Volume 210, Issue 6, Supplement, 2026, Pages S67-S74. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2026.05.016>.



DISPARITÉ DU PROFIL DES PATIENTS PAR RAPPORT AUX PÉNURIES MÉDICAMENTEUSES

Haleh BAGHERI (Toulouse)

Les pénuries de médicaments constituent un problème croissant de santé publique, affectant de manière inégale les différentes classes médicamenteuses. Les conséquences de ces pénuries sur les différents groupes de patients restent insuffisamment caractérisées. Une étude française a évalué le profil des patients consommant les médicaments les plus fréquemment touchés par les pénuries en France (1). Le risque d'exposition aux pénuries selon l'âge et le sexe a été estimé dans le cadre d'une étude rétrospective nationale menée chez les patients français entre 2014 et 2023. Les auteurs ont utilisé comme source de données, le [site internet de l'ANSM](#) communiquant les diverses pénuries annoncées par les laboratoires pharmaceutiques et les données du SNDS pour le remboursement des médicaments. Sur une période de 10 ans, 17 505 signalements de pénuries de médicaments ont été enregistrés (441 en 2014 et 4925 en 2023), dont 60,8 % concernaient des médicaments cardiovasculaires, du système nerveux et anti-infectieux chez les patients âgés de 60 ans et plus, comparativement aux patients âgés de 20 à 59 ans ($p = 0,002$). Les populations plus jeunes étaient significativement davantage concernées par les médicaments anti-infectieux, les médicaments du système respiratoire et ceux du système sensoriel.

D'une manière générale, 10 classes médicamenteuses concernaient plus de la moitié des pénuries médicamenteuses (médicaments du système rénine-angiotensine, anti-infectieux, psycholeptique, antitumoraux, hypolipémiant, psychoanaleptique, antiépileptique, bêtabloquant et médicaments utilisés pour le diabète).



Les auteurs concluent qu'une approche à l'échelle de la population est essentielle pour comprendre l'impact des pénuries de médicaments sur les différents groupes de patients et leur contribution potentielle à l'aggravation des inégalités de santé. Néanmoins, il est nécessaire d'évaluer l'impact des pénuries de certains médicaments (notamment psychiatriques et cardiovasculaires) sur le risque d'hospitalisation, de consultations supplémentaires, avec un coût non négligeable en terme sanitaire et économique pour la société.



1. Belgodère L et al. *Age and sex disparities in drug shortage impacts: a 10-year nationwide study in France*. Eur J Public Health. 202636(2) : ckag045. doi: [10.1093/eurpub/ckag045](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckag045)



LES AGONISTES DU GLP-1 : UNE PISTE THÉRAPEUTIQUE DANS LA DÉPENDANCE À LA COCAÏNE ?

Céline EIDEN, Hélène PEYRIÈRE, Jean-Luc FAILLIE (Montpellier)

Malgré plusieurs décennies de recherche, aucun traitement pharmacologique n'a actuellement démontré une efficacité suffisante pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans le trouble de l'usage de la cocaïne. Cette absence d'option médicamenteuse efficace et validée explique l'intérêt croissant suscité par de nouvelles pistes thérapeutiques. Parmi elles, les agonistes des récepteurs du GLP-1 suscitent un intérêt croissant en addictologie en raison de leurs effets potentiels sur les circuits cérébraux de la récompense.

Dans le cadre du réseau français de pharmacovigilance et d'addictovigilance, nous avons identifié deux observations originales de patients présentant un trouble lié à l'usage de cocaïne ayant initié un traitement par sémaglutide ou tirzépate. Dans les deux cas, les patients rapportaient une diminution de leur consommation de cocaïne ou de leur craving (envie irrépressible de consommer), sans effet indésirable notable. Ces observations ont conduit à réaliser une revue structurée de l'ensemble de la littérature disponible sur le sujet.

Au total, 22 publications originales ont été retenues, dont 17 études précliniques et 5 études chez l'être humain. Dans la plupart des modèles animaux, l'activation des récepteurs du GLP-1 réduit l'auto-administration de cocaïne, diminue les comportements de recherche de drogue, atténue les phénomènes de rechute et réduit l'effet récompensant de la cocaïne. Ces effets semblent liés à une modulation du système dopaminergique mésolimbique, au cœur des mécanismes neurobiologiques de l'addiction. Deux autres cas cliniques publiés dans la littérature rapportent également une réduction importante du craving sous sémaglutide chez des patients traités initialement pour une indication métabolique. À l'inverse, les données cliniques disponibles restent encore limitées et peu concluantes. Une étude randomisée menée chez 13 patients dépendants à la cocaïne n'a pas montré d'effet d'une administration aiguë d'exénatide sur l'auto-administration de cocaïne. Une petite série de trois patients traités par exénatide a fourni des résultats encourageants, mais insuffisants pour conclure à une efficacité clinique.

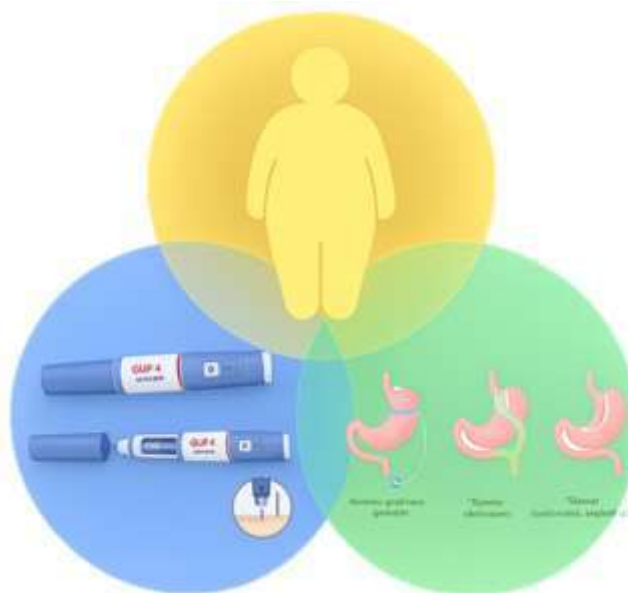
Ainsi, les agonistes du GLP-1 disposent aujourd'hui d'une forte plausibilité biologique comme traitement potentiel de la dépendance à la cocaïne. Cependant, les preuves cliniques demeurent beaucoup trop limitées pour justifier leur utilisation en pratique. Un essai évaluant le sémaglutide dans cette indication est en cours : une piste prometteuse à suivre, mais qui reste, pour l'instant, du domaine de la recherche.



1. Eiden, C., Chautard, G., Batisse, A., Aquizerate, A., Luquiens, A., Donnadieu, H., Faillie, J. L., & Peyriere, H. (2026). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Cocaine Use Disorder: Clinical Observations and Underlying Mechanisms. *Fundamental & clinical pharmacology*, 40(4), e70103. doi.org/10.1111/fcp.70103

ANTIRÉTROVIRAUX, OBÉSITÉ, CHIRURGIE BARIATRIQUE ET ANALOGUES DU GLP-1 : QUELS ENJEUX PHARMACOCINÉTIQUES ?

Maria OSTA (externe en Pharmacie), Pr Peggy GANDIA (Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, IFB, CHU) (Toulouse)



16

L'obésité concerne une proportion croissante des personnes vivant avec le VIH et s'accompagne d'un recours accru à la chirurgie bariatrique et aux analogues du GLP-1 (sémaglutide, tirzépatide). Ces situations peuvent modifier l'exposition (aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps, ASC) aux antirétroviraux (ARV) et soulever des interrogations quant au maintien de leur efficacité virologique.

Les données disponibles suggèrent que l'impact de l'obésité seule sur la pharmacocinétique des ARV est variable selon les molécules mais relativement modéré pour un certain panel d'ARV. Les inhibiteurs de l'intégrase, les analogues nucléosidiques et la plupart des inhibiteurs de protéase conservent des expositions proches de celles observées chez les sujets non obèses (Figure 1). Toutefois, une forte variabilité interindividuelle est observée.

La chirurgie bariatrique représente une situation plus critique. Les modifications anatomiques et physiologiques du tractus digestif peuvent entraîner des variations importantes de biodisponibilité, particulièrement durant les premiers mois suivant l'intervention. Certaines molécules, notamment l'atazanavir, apparaissent plus sensibles à ces modifications que d'autres.

Concernant les analogues du GLP-1, les données demeurent limitées. Leur principal mécanisme susceptible d'influencer l'exposition aux ARV est une diminution de la sécrétion acide associée à une augmentation du pH gastrique, pouvant modifier l'absorption de certains traitements oraux (rilpivirine, atazanavir).

En l'absence de recommandations fondées sur des données robustes, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) constitue un outil particulièrement pertinent chez les patients à risque. Lorsque cela est possible, l'évaluation de l'exposition par détermination de l'ASC devrait être privilégiée. Dans le contexte de la chirurgie bariatrique, la réalisation d'une ASC de référence avant l'intervention puis sa répétition après la chirurgie représente probablement l'approche la plus pertinente pour apprécier l'impact réel de la procédure sur l'exposition aux ARV et guider une éventuelle adaptation posologique.

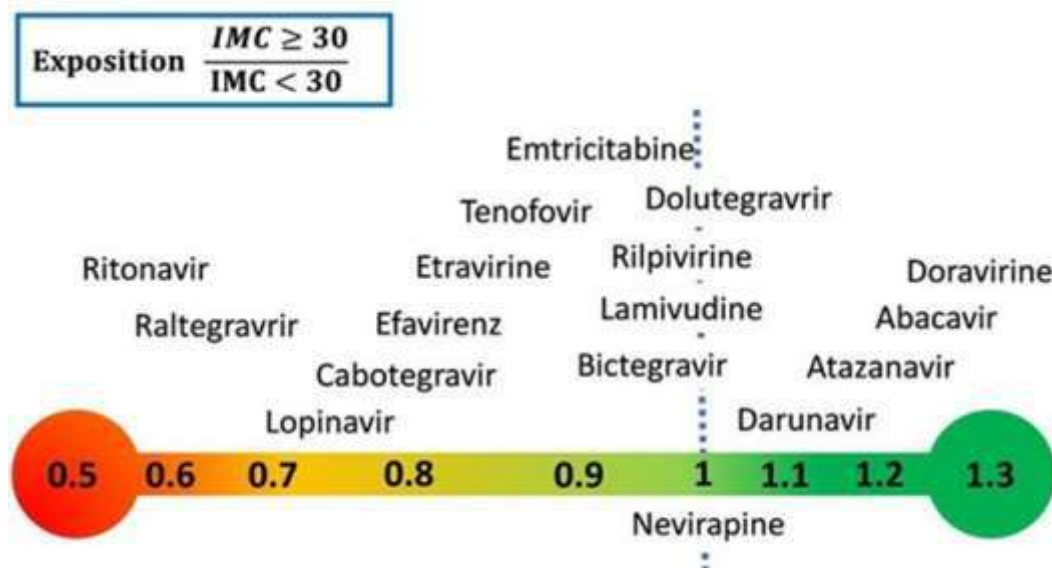


Figure : Ratio médian d'exposition (aire sous la courbe ou concentration) chez les patients présentant une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) comparativement aux patients non obèses ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), selon l'antirétroviral considéré.

1. Zino L, Kingma JS, Marzolini C, Richel O, Burger DM, Colbers A. [Implications of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics of Antiretrovirals in People Living with HIV](#). Clin Pharmacokinet. mai 2022;61(5): 619-35. doi:10.1007/s40262-022-01120-7
2. Renou Q, Néant N, Destere A, Lagoutte-Renosi J, Grégoire M, Parant F, et al. [External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Cabotegravir, During Its Oral and Intramuscular Administration in HIV -Infected Patients](#). CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. juin 2026;15(6):e70180. doi:10.1002/psp4.70180
3. Bettonte S, Berton M, Stader F, Battegay M, Marzolini C. [Effect of Obesity on the Exposure of Long-acting Cabotegravir and Rilpivirine: A Modeling Study](#). Clin Infect Dis. 16 août 2024;79(2):477-86. doi:10.1093/cid/ciae060
4. Cossu MV, Cattaneo D, Moschese D, Giacomelli A, Soloperto S, D'Avolio A, et al. [Rilpivirine and cabotegravir trough concentrations in people with HIV on long-term treatment with long-acting injectable antiretrovirals](#). J Antimicrob Chemother. 2 mai 2024;79(5):1126-32. doi:10.1093/jac/dkac080
5. Solanke T, Kamau F, Esterhuizen T, Maartens G, Khoo S, Joska JA, et al. [Concentrations of Efavirenz, Tenofovir, and Emtricitabine in Obesity: A Cross-Sectional Study](#). JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 1 sept 2022;91(1):101-8. doi:10.1097/QAI.0000000000003025
6. Madelain V, Le MP, Champenois K, Charpentier C, Landman R, Joly V, et al. [Impact of obesity on antiretroviral pharmacokinetics and immuno-virological response in HIV-infected patients: a case-control study](#). J Antimicrob Chemother. 8 janv 2017;dkw527. doi:10.1093/jac/dkw527
7. De Roche M, Siccardi M, Stoeckle M, Livio F, Back D, Battegay M, et al. [Efavirenz in an Obese HIV-Infected Patient – a Report and An In Vitro–In Vivo Extrapolation Model Indicate Risk of Underdosing](#). Antivir Ther. oct 2012;17(7):1381-4. doi:10.3851/IMP2107
8. Lloret-Linares C, Rahmoun Y, Lopes A, Chopin D, Simoneau G, Green A, et al. [Effect of body weight and composition on efavirenz, atazanavir or darunavir concentration](#). Therapies. mai 2018;73(3):185-91. doi:10.1016/j.therap.2017.08.007
9. Bass, Joseph, Matthias H. Tschöp, et Lisa R. Beutler. « [Dual Gut Hormone Receptor Agonists for Diabetes and Obesity](#) ». Journal of Clinical Investigation 133, no 3 (2023): e167952.



BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

Les Auteurs

MONTPELLIER

Virginie BRES
Marilou DUBOËLLE
Makda EJIGU
Céline EIDEN
Jean-luc FAILLIE
Joseph LENOIR
Hanna OWSINSKI
Pascale PALASSIN
Hélène PEYRIÈRE

TOULOUSE

Haleh BAGHERI
Romain BARUS
Marine BROSETA
Etienne BUSCAIL
Grégoire CALEGARI
Erika CIFUENTES
Peggy GANDIA
François MONTASTRUC
Maria OSTA
Pauline SCHIRO

Mise en page et Illustrations: Nathalie Troislouche

nathalie.troislouche@utoulouse.fr

Composition : Publisher

Images : Magnific

