

## Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

BIP Occitanie 2022 29(2): 27-43

Jun 2022

### SOMMAIRE

#### ⇒ Editorial

- \* Mon dernier BIP sera pour vous !

#### ⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie...

#### ⇒ Pharmacologie Clinique

- \* DCI : le véritable nom des médicaments
- \* Interventions non pharmacologiques dans le rhumatisme inflammatoire chronique: intérêt de l'alimentation
- \* Ivermectine et Covid-19 : le point final
- \* Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques des médicaments
- \* Et finalement, le plasma de patients convalescents dans le Covid-19?
- \* Gare aux prescriptions contre-indiquées chez l'insuffisant rénal âgé
- \* Anticorps monoclonaux contre la Covid-19, trop sélectifs?

#### ⇒ Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

- \* Augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës au cours du temps : questions sur le rôle et les conséquences potentielles de l'utilisation des incrétinomimétiques
- \* Médicaments et Glaucome
- \* Valproate : risque augmenté de développer un diabète de type 2 par rapport aux autres anticonvulsivants stabilisateurs de l'humeur
- \* Médicaments anti-hyperglycémiant et cancer de la prostate?
- \* Effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation : résultats de l'étude nationale IATROSTAT
- \* Nicorandil et ulcérations muqueuses : maintenir la vigilance
- \* Médicaments et chromaturie : informer pour rassurer les patients

#### ⇒ Médicaments & Reproduction

- \* Fosfomycine et grossesse font bien bon ménage
- \* Vapotage et grossesse : pas de fumée sans feu?

#### ⇒ Addictovigilance

- \* Augmentation du risque cardiovasculaire et cannabis dans le cadre de l'expérience canadienne de cannabis médical
- \* Pancréatite aiguë d'origine « médicamenteuse » : penser désormais aux dérivés cannabinoïdes, y compris le cannabidiol?

#### ⇒ Pharmacologie sociale

- \* Comment les nouvelles règles encadrant la mention non substituable sont-elles perçues?

#### ⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

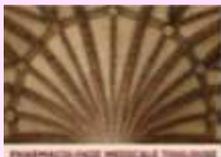
#### ⇒ Consultation de Pharmacovigilance au CHU de Toulouse

#### ⇒ Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

#### ⇒ Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux

#### Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux

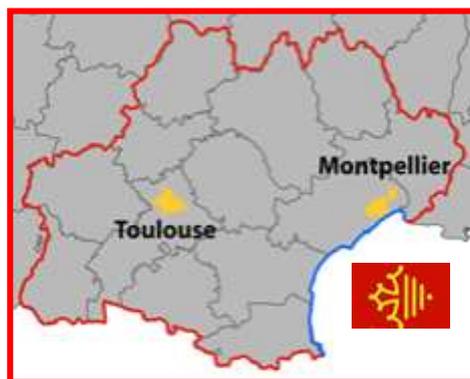
Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).



**Service de Pharmacologie Médicale**  
**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](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)  
Déclaration en ligne : <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](mailto: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](mailto:dopage@chu-toulouse.fr)
- **Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**  
Site : [www.efemeris.fr](http://www.efemeris.fr) / E-mail : [medrepro@chu-toulouse.fr](mailto:medrepro@chu-toulouse.fr)
- **Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)**

Toulouse



Montpellier



**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 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](mailto: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](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : [www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/](http://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](mailto:toxico@chu-montpellier.fr)

# Editorial

## Mon dernier BIP sera pour vous!

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Mon dernier BIP sera pour vous, fidèles lecteurs, médecins, pharmaciens, professionnels de santé, étudiants ou titulaires qui nous avez suivi et lu durant ces longues années !

En mai 1994, pour le premier bulletin de BIP, nous écrivions : « la pharmacologie clinique souhaite rappeler ses missions : développer le bon usage du médicament, décourager son usage utilisation inappropriée. De simple curiosité physiopathologique et d'agent thérapeutique indiscuté, le médicament est devenu au fil du temps objet scientifique soumis aux exigences modernes de l'évaluation. Face à la multiplication et à la sophistication toujours croissante des données entourant le médicament, l'information pharmacologique doit dépasser le cadre de la rumeur ou du simple cas clinique isolé et correspondre à des données validées et pertinentes susceptibles d'aider à la prescription thérapeutique ».

Quatre fois par an, nous avons ainsi proposé des informations de pharmacodynamie, pharmacocinétique, pharmacologie clinique, pharmacovigilance, pharmacologie épidémiologique, pharmacocritique... afin d'essayer de guider l'évaluation des rapports bénéfices risques et coûts utilités des médicaments pour un meilleur usage. BIP Occitanie est ainsi actuellement diffusé à plus de 10 000 correspondants francophones, en France et dans le monde. Nous espérons avoir réussi dans cette difficile mission malgré d'inévitables imperfections dont nous sommes bien conscients.

Il est désormais temps de passer la main à une équipe nouvelle, jeune, motivée qui poursuivra et amplifiera cette activité avec talent. Je lui adresse tous mes vœux de réussite.

Bonne chance à tous dans le « Prescrire juste au lieu de just prescrire ». Merci pour votre confiance durant ces 28 années. Bien à tous.

**BIP 1994, 14, 111-112**

**BIP 2004, 14, 111-112**

**BIP 2014, 21, (1), 1-18**

**Service de Pharmacologie du CHU de Toulouse**

**Sommaire**

Sommaire	
1. Actualité	1. Pour les yeux de la pharmacologie clinique
2. Les médicaments de la région Occitanie	2. Les médicaments de la région Occitanie
3. Pharmacologie Clinique	3. Pharmacologie Clinique
4. Pharmacocritique	4. Pharmacocritique
5. Pharmacovigilance	5. Pharmacovigilance
6. Pharmacocinétique	6. Pharmacocinétique
7. Pharmacodynamie	7. Pharmacodynamie
8. Pharmacologie épidémiologique	8. Pharmacologie épidémiologique
9. Pharmacocritique	9. Pharmacocritique
10. Pharmacovigilance	10. Pharmacovigilance
11. Pharmacocinétique	11. Pharmacocinétique
12. Pharmacodynamie	12. Pharmacodynamie
13. Pharmacologie épidémiologique	13. Pharmacologie épidémiologique
14. Pharmacocritique	14. Pharmacocritique
15. Pharmacovigilance	15. Pharmacovigilance
16. Pharmacocinétique	16. Pharmacocinétique
17. Pharmacodynamie	17. Pharmacodynamie
18. Pharmacologie épidémiologique	18. Pharmacologie épidémiologique
19. Pharmacocritique	19. Pharmacocritique
20. Pharmacovigilance	20. Pharmacovigilance
21. Pharmacocinétique	21. Pharmacocinétique
22. Pharmacodynamie	22. Pharmacodynamie
23. Pharmacologie épidémiologique	23. Pharmacologie épidémiologique
24. Pharmacocritique	24. Pharmacocritique
25. Pharmacovigilance	25. Pharmacovigilance
26. Pharmacocinétique	26. Pharmacocinétique
27. Pharmacodynamie	27. Pharmacodynamie
28. Pharmacologie épidémiologique	28. Pharmacologie épidémiologique
29. Pharmacocritique	29. Pharmacocritique
30. Pharmacovigilance	30. Pharmacovigilance
31. Pharmacocinétique	31. Pharmacocinétique
32. Pharmacodynamie	32. Pharmacodynamie
33. Pharmacologie épidémiologique	33. Pharmacologie épidémiologique
34. Pharmacocritique	34. Pharmacocritique
35. Pharmacovigilance	35. Pharmacovigilance
36. Pharmacocinétique	36. Pharmacocinétique
37. Pharmacodynamie	37. Pharmacodynamie
38. Pharmacologie épidémiologique	38. Pharmacologie épidémiologique
39. Pharmacocritique	39. Pharmacocritique
40. Pharmacovigilance	40. Pharmacovigilance
41. Pharmacocinétique	41. Pharmacocinétique
42. Pharmacodynamie	42. Pharmacodynamie
43. Pharmacologie épidémiologique	43. Pharmacologie épidémiologique
44. Pharmacocritique	44. Pharmacocritique
45. Pharmacovigilance	45. Pharmacovigilance
46. Pharmacocinétique	46. Pharmacocinétique
47. Pharmacodynamie	47. Pharmacodynamie
48. Pharmacologie épidémiologique	48. Pharmacologie épidémiologique
49. Pharmacocritique	49. Pharmacocritique
50. Pharmacovigilance	50. Pharmacovigilance
51. Pharmacocinétique	51. Pharmacocinétique
52. Pharmacodynamie	52. Pharmacodynamie
53. Pharmacologie épidémiologique	53. Pharmacologie épidémiologique
54. Pharmacocritique	54. Pharmacocritique
55. Pharmacovigilance	55. Pharmacovigilance
56. Pharmacocinétique	56. Pharmacocinétique
57. Pharmacodynamie	57. Pharmacodynamie
58. Pharmacologie épidémiologique	58. Pharmacologie épidémiologique
59. Pharmacocritique	59. Pharmacocritique
60. Pharmacovigilance	60. Pharmacovigilance
61. Pharmacocinétique	61. Pharmacocinétique
62. Pharmacodynamie	62. Pharmacodynamie
63. Pharmacologie épidémiologique	63. Pharmacologie épidémiologique
64. Pharmacocritique	64. Pharmacocritique
65. Pharmacovigilance	65. Pharmacovigilance
66. Pharmacocinétique	66. Pharmacocinétique
67. Pharmacodynamie	67. Pharmacodynamie
68. Pharmacologie épidémiologique	68. Pharmacologie épidémiologique
69. Pharmacocritique	69. Pharmacocritique
70. Pharmacovigilance	70. Pharmacovigilance
71. Pharmacocinétique	71. Pharmacocinétique
72. Pharmacodynamie	72. Pharmacodynamie
73. Pharmacologie épidémiologique	73. Pharmacologie épidémiologique
74. Pharmacocritique	74. Pharmacocritique
75. Pharmacovigilance	75. Pharmacovigilance
76. Pharmacocinétique	76. Pharmacocinétique
77. Pharmacodynamie	77. Pharmacodynamie
78. Pharmacologie épidémiologique	78. Pharmacologie épidémiologique
79. Pharmacocritique	79. Pharmacocritique
80. Pharmacovigilance	80. Pharmacovigilance
81. Pharmacocinétique	81. Pharmacocinétique
82. Pharmacodynamie	82. Pharmacodynamie
83. Pharmacologie épidémiologique	83. Pharmacologie épidémiologique
84. Pharmacocritique	84. Pharmacocritique
85. Pharmacovigilance	85. Pharmacovigilance
86. Pharmacocinétique	86. Pharmacocinétique
87. Pharmacodynamie	87. Pharmacodynamie
88. Pharmacologie épidémiologique	88. Pharmacologie épidémiologique
89. Pharmacocritique	89. Pharmacocritique
90. Pharmacovigilance	90. Pharmacovigilance
91. Pharmacocinétique	91. Pharmacocinétique
92. Pharmacodynamie	92. Pharmacodynamie
93. Pharmacologie épidémiologique	93. Pharmacologie épidémiologique
94. Pharmacocritique	94. Pharmacocritique
95. Pharmacovigilance	95. Pharmacovigilance
96. Pharmacocinétique	96. Pharmacocinétique
97. Pharmacodynamie	97. Pharmacodynamie
98. Pharmacologie épidémiologique	98. Pharmacologie épidémiologique
99. Pharmacocritique	99. Pharmacocritique
100. Pharmacovigilance	100. Pharmacovigilance

# L'Ordonnance de BIP Occitanie



## Les ordonnances de BIP Occitanie...en DCI comme il se doit!

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

### A. Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie

Monsieur F. 56 ans, diabétique de type 2, vient de s'installer, en provenance de l'étranger, chez sa fille, dans votre quartier. Il est diabétique de type 2 traité par vildagliptine. Ce samedi après midi, il vous appelle en urgence pour un « gonflement » du cou avec difficultés pour respirer. A votre arrivée, vous faites le diagnostic d'angiooedème. Vous l'interrogez pour mieux connaître son histoire et il vous apprend que, la semaine dernière, juste avant son départ, son médecin a prescrit de l'amlodipine et du perindopril pour une HTA connue de longue date mais jusqu'ici non traitée. Il n'a pris ces deux nouveaux médicaments que ce samedi matin.

Quel est votre hypothèse diagnostique ?

Que faites-vous ?

Justifier.

**REPONSE de BIP OCCITANIE :** Je pratique les 3 temps de « la prescription pharmacologique juste ».

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

- **Vildagliptine Galvus®** : Inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), enzyme de la synthèse des incrétines (notamment GLP-1 Glucagon Like Peptide), entraînant ainsi une majoration de la sécrétion d'insuline : les « gliptines » sont des médicaments utilisés dans le diabète de type 2, à action insulino-sécrétrice ;
- **Amlodipine Amlor®** : Dihydropyridine, inhibiteur des canaux calciques à action prédominante vasculaire, aux effets vasodilatateurs indiquée dans l'HTA et l'angor ;
- **Perindopril Coversyl®** : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine aux effets vasodilatateurs et natriurétiques, indiqué dans l'HTA et les coronaropathies.

#### 2-Réflexe iatrogène, ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

Comme toujours, face à un symptôme nouveau chez une patiente suivie au long cours, il faut suspecter a priori le(s) dernier(s) médicament(s) introduit(s) (réflexe iatrogène d'abord), l'amlodipine et le perindopril. Chez Monsieur F, le perindopril est « suspect ». Les angiooedèmes sont des effets indésirables décrits avec l'association IEC + gliptine. Ils s'expliquent par l'accumulation de kinines (et autres autozoïdes) causés par l'inhibition à la fois de l'enzyme de

conversion (les angiooedèmes sont des effets indésirables « attendus » des IEC) et de DPP-4.

En pratique, votre CAT sera le traitement de l'angiooedème puis le remplacement de l'IEC ou de l'inhibiteur de DPP-4 par un autre médicament : à cet égard, on peut s'étonner que ce patient ne reçoive pas pour son diabète, la metformine, médicament anti hyperglycémiant, dont « l'effectivité » (efficacité sur des critères cliniques pertinents médicalement) a été bien montrée dans les essais cliniques. La metformine est le médicament de premier choix dans le diabète gras (alias de type 2), les autres médicaments devant être associés secondairement et pas, comme dans cet exemple, prescrits seuls.

NB : L'association IEC + gliptines est à surveiller doublement en raison d'un risque majoré d'hypoglycémie. Ce point n'est pas discuté ici.

#### 3-Réflexe de Pharmacovigilance

Avec l'absolue nécessité (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients et des futures prescriptions) de déclarer à votre CRPV (et non pas évidemment à la firme fabricante qui ne peut être juge et partie) les effets indésirables médicamenteux.

Je déclare en utilisant le portail de déclaration des événements sanitaires indésirables du Ministère de la Santé [www.signalement.social-sante.gouv.fr](http://www.signalement.social-sante.gouv.fr) (ou le téléphone ou le courrier postal de votre CRPV en Occitanie : voir coordonnées en page 1 de ce BIP Occitanie).

### B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Monsieur H. 65 ans est un coronarien connu et bien équilibré par vérapamil, perindopril, simvastatine, aspirine. Il vient vous voir car, depuis quelques jours, il a des difficultés pour se lever le matin, souffrant de douleurs « dans les jambes et le dos tout au long de la journée ». Vous l'interrogez et il vous indique qu'il revient juste d'Italie, où il a présenté une « bronchite » pour laquelle un confrère italien lui a prescrit de la clarithromycine par voie orale.

Quel est votre diagnostic ? Que faites-vous ? Justifier.

**Réponse dans le prochain Bip Occitanie**

# Pharmacologie Clinique

## DCI : le véritable nom des médicaments

Docteur Jean Doubovetzky - Albi

### Les divers noms des médicaments

Chaque médicament porte plusieurs noms, ce qui ne simplifie pas la vie des patients et des professionnels de santé.

- Le **nom chimique** exprime précisément sa formule moléculaire. Il est attribué par l'Union internationale de chimie pure et appliquée. Par exemple : N-(4-hydroxphénil)acétamide.
- Les **noms de code** utilisés dans les essais cliniques visent à désigner précisément le médicament tout en dissimulant sa nature.
- Les **noms de marque** que les pharmacologues appellent "noms de fantaisie" suivent une logique commerciale : ils sont choisis par les firmes pharmaceutiques pour optimiser les ventes.

La **DCI ou Dénomination Commune Internationale** est le nom choisi par l'Organisation mondiale de la santé. La **DCI** (le nom choisi par l'OMS pour chaque médicament) est **identique dans le monde entier**. La DCI comporte des syllabes qui permettent de savoir de **quel type de médicament** il s'agit.

### Oublier les noms de marque

En pratique, les noms chimiques et les noms de code utilisés dans les essais ne sont pas utilisés en médecine ou en pharmacie, ou bien seulement dans un contexte de recherche.

Les noms de marque sont simples à prononcer et à retenir. Ce sont les noms qui sont écrits en gros, et souvent en couleur, sur les boîtes des médicaments. Mais ils présentent de gros défauts. D'abord, ils ne donnent souvent aucune indication sur les propriétés du médicament. Ensuite, un même nom de marque est parfois utilisé pour des médicaments différents. Ainsi, un comprimé, un sirop pour adulte, un autre pour enfants et une gélule portant le même nom de marque peuvent contenir des substances très différentes, ce qui est source de confusion et parfois de danger.

Inversement, un même médicament peut exister sous de nombreux noms de marque. Par exemple, en 2021, des médicaments portant plus de 20 noms de marque différents contiennent du **paracétamol** : Dafalgan°, Doliprane°, Dolko°, Efferalgan°, Fervex°, Géluprane°, Ixprim°, Klipal°, Lamaline°, etc. Certains contiennent en plus une ou plusieurs autres substances, ce qui ajoute aux risques d'erreur et de surdosage dangereux. De plus, les noms de marque varient d'un pays à l'autre. Les noms de marque français sont

inconnus des médecins chiliens, sud-africains ou vietnamiens. Le signe ° ou le signe ® permettent de reconnaître les noms de marque.

### Les avantages de la DCI

Les noms en dénomination commune internationale (DCI) comme "ibuprofène" ou "simvastatine" sont compris des médecins et pharmaciens du monde entier. Dans de rares cas, il persiste en plus une dénomination française : c'est le cas du paracétamol (en français) qui correspond à l'acétaminophène (DCI).

De plus, la plupart des DCI incluent des "segments-clé" : des syllabes ou des suites de syllabes qui permettent de savoir de quel type de médicament il s'agit. Ainsi le segment-clé **-vastatine** indique des médicaments anti-cholestérol de la famille des statines (par exemple simvastatine, pravastatine, rosuvastatine), le segment **-profèn-** indique des anti-inflammatoires (par exemple ibuprofène, kétoprofène), le segment **-azépam** indique des tranquillisants de la famille des benzodiazépines (par exemple oxazépam, diazépam).

### Utiliser la DCI

Les noms de médicament en DCI sont plus difficiles à mémoriser que les noms de marque. Mais les segments-clés permettent de vérifier que des médicaments ayant les mêmes propriétés ne sont pas prescrits sur la même ordonnance, ce qui évite des surdosages. Ils permettent aussi de prédire les principales propriétés et les effets indésirables du médicament, rien qu'avec son nom. En somme, ils permettent de raisonner. Et ils sont compris dans le monde entier. Pour toutes ces raisons, ce sont généralement les DCI que nous utiliserons dans ce blog. Les noms de marque seront signalés par le signe ° ou ® <https://anti-knock.fr/blog-comprendre/veritable-nom-medicaments/>



## Interventions non pharmacologiques dans le rhumatisme inflammatoire chronique : intérêt de l'alimentation

**Docteur Christelle Philibert – Montpellier**

Dans le cadre de la prise en charge des patients souffrant de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC), les mesures non pharmacologiques demeurent essentielles. En effet, ces mesures participent, avec les médicaments, à contrôler l'activité de la maladie pour améliorer la prise en charge globale des patients. Les patients sont demandeurs d'informations précises sur le régime alimentaire à suivre pour leur RIC. Les études évaluant différents types d'interventions sont nombreuses (régime d'exclusion, régime méditerranéen, compléments alimentaires, jeûne, etc.) et il existe beaucoup d'informations, pas toujours validées, dans la littérature grand public et sur les réseaux sociaux, ayant parfois des objectifs commerciaux, avec à l'inverse peu d'informations sur les effets potentiellement délétères des régimes d'exclusion non supervisés.

Les premières recommandations de la Société française de rhumatologie sur l'alimentation des patients ayant un RIC ont été publiées en mars 2022 (*Revue du rhumatisme*, 2022, 89, 116). Au sein des mesures non pharmacologiques, l'alimentation pourrait revêtir un intérêt particulier en modulant la réponse immunitaire et/ou inflammatoire et avoir des effets sur le risque cardiovasculaire. Un des mécanismes par lequel



l'alimentation agit sur le système immunitaire est la modification du microbiote intestinal.

Les experts mettent en avant que les conseils nutritionnels ne doivent pas se substituer au traitement pharmacologique des RIC et font partie intégrante de la prise en charge globale des patients, pouvant notamment permettre au patient de s'impliquer activement dans sa prise en charge. Les recommandations proposent l'accompagnement vers une perte de poids pour les sujets en surpoids ou avec une obésité, une alimentation de type méditerranéen et une supplémentation en acides gras polyinsaturés principalement oméga-3. À l'inverse, le régime sans gluten (en l'absence de maladie cœliaque), le régime végétalien/végétarien, le jeûne, l'éviction des produits laitiers ne devraient pas être proposés faute d'étude bien conduite à ce jour. Les suppléments en vitamines ou oligoéléments ne sont pas indiqués pour contrôler l'activité du RIC et l'utilisation de probiotiques ou d'épices n'est pas conseillée du fait de données hétérogènes ou limitées.

## Ivermectine et Covid-19 : le point final

**Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse**

L'efficacité de l'ivermectine dans la Covid-19 a fait l'objet depuis 2 ans de polémiques nombreuses à partir d'observations *in vitro* ou de mécanisme(s) d'action supposée(s)\*. Les lecteurs de BIP Occitanie savent bien que « le mécanisme d'action ne peut tenir lieu d'action » et que les essais cliniques bien conduits sont absolument indispensables avant toute prescription.

Un essai brésilien de plate-forme adaptative en double insu, avec tirage au sort, versus placebo, a recruté 3 515 adultes symptomatiques positifs SRAS-CoV-2 symptomatiques au Covid-19 et avec au moins un facteur de risque de progression de la maladie. Le critère principal d'évaluation était (*malheureusement*) composite : hospitalisation due au Covid-19 ou visite aux urgences en raison d'une aggravation clinique (définie comme séjour aux urgences pendant > 6 h) dans les 28 jours suivant le tirage au sort.

679 patients ont reçu l'ivermectine (400 µg/kg), 679 le placebo. 100 d'entre eux (14,7 %) dans le groupe ivermectine ont présenté un événement, contre 111 (16,3 %) sous placebo (RR=0,90, IC95 %, 0,70-1,16). Les résultats étaient similaires dans une analyse en ITT et dans les autres analyses en per protocole.

L'ivermectine n'a donc pas montré d'efficacité dans cet essai qui permet de clore définitivement cette malheureuse histoire (*NEJM* 30 mars 2022 DOI : 10.1056/NEJMoa2115869).

\* Pour rappel pharmacodynamique, l'ivermectine est un activateur des canaux chlore membranaires, ce qui entraîne une majoration de la perméabilité membranaire et donc une paralysie neuromusculaire des parasites : c'est ainsi que l'ivermectine est un antihelminthique indiqué dans la gale, l'anguillulose ou la filariose lymphatique.

## Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques des médicaments

Docteurs Marie-Elise LLAU et Pascale OLIVIER-ABBAL – Toulouse

Comme déjà évoqué dans BIP (BIP31.fr 2014, 21, (4), 51), le nouveau règlement européen (RE) 536/2014 portant sur les essais cliniques des **médicaments**, adopté en mai 2014, est enfin entré en vigueur le 31 janvier 2022. Il abroge la Directive Européenne 2001/20/CE et s'applique directement dans tous les états membres européens sans transposition dans leur système législatif.

Ce règlement doit harmoniser et simplifier les processus de soumission, évaluation et surveillance des essais cliniques sur le médicament menés au sein de l'Union Européenne (UE) autour de 3 objectifs :

- ✦ Faciliter l'accès des patients aux traitements ;
- ✦ Renforcer l'attractivité de l'Europe en matière d'essais cliniques ;

Augmenter la transparence des essais cliniques et l'accès aux données et résultats issus de ces essais (notamment grand public).

### Le déploiement est prévu en 3 dates :

- ⇒ 31 janvier 2022 : les nouveaux essais cliniques portant sur le médicament sont soumis au choix sous l'ancienne réglementation ou sous le nouveau RE ;
- ⇒ 31 janvier 2023 : les nouveaux essais sont soumis obligatoirement sous le RE tandis que les essais en cours peuvent rester sous format ancienne réglementation ou RE ;
- ⇒ 31 janvier 2025 : les études anciennes réglementation en cours doivent passer sous RE.

La nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique de médicament prévoit l'évaluation de la partie éthique par un

Comité de Protection des Personnes (CPP) en France alors que la partie scientifique sera évaluée par l'autorité compétente d'un état membre de l'UE (l'ANSM pour la France).

L'Agence Européenne du médicament (EMA - European Medical Agency) a ouvert une plateforme sécurisée appelée CTIS (Clinical Trial Information System) en tant que point d'entrée unique entre le promoteur, l'autorité compétente et les comités d'éthique, avec également un site internet accessible au grand public (informations sur et résultats des essais cliniques). Espérons que le vœu de transparence s'applique vraiment !



## Et finalement, le plasma de patients convalescents dans la Covid-19 ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

L'efficacité du plasma de patients convalescents de la Covid-19 pour prévenir les complications graves chez les patients ambulatoires reste incertaine. Un essai multicentrique, en double insu, avec tirage au sort et groupe témoin, a évalué cette stratégie thérapeutique, par rapport à un plasma témoin, chez des adultes symptomatiques ( $\geq 18$  ans) et testés positifs. Les participants ont été recrutés dans les 8 jours suivant l'apparition des symptômes et ont reçu une transfusion dans un délai d'un jour après le tirage au sort. Le critère de jugement principal était l'hospitalisation liée au Covid-19 dans les 28 jours suivant la transfusion.

1 181 patients ont reçu une transfusion. L'événement principal (hospitalisation) s'est produit chez 17 des 592 participants (2,9 %) recevant le plasma de convalescents et 37 des 589 participants (6,3 %) avec plasma témoin (RRA=3,4 %, IC95 %, 1,0-5,8 ; P=0,005) ce qui correspond à une réduction du risque relatif (RR) de 54 % (NEJM March 30, 2022 DOI: 10.1056/NEJMoa2119657).

Ainsi, chez les patients atteints de Covid-19, l'administration de plasma de convalescents dans les 9 jours suivant l'apparition des symptômes a réduit le risque de progression de la maladie conduisant à une hospitalisation. Malheureusement, la plupart des participants n'étaient pas vaccinés... Un bel exemple d'étude qui n'apporte, au moment de sa publication, aucune information clinique pertinente...hélas !!!

La lecture critique des articles médicaux doit aussi vérifier la transférabilité des données à notre pratique de terrain...



## Gare aux prescriptions contre-indiquées chez l'insuffisant rénal âgé

Léa Prades, Docteur Véronique Pinzani – Montpellier

La fonction rénale se détériore chez la personne âgée, l'exposant à un risque de surdosage et à une iatrogénie médicamenteuse. [Nous avons mené une étude portant sur les patients venant d'EHPAD et consultant aux urgences](#) au cours de l'année 2019. Nous avons revu les médicaments prescrits à la recherche de médicaments contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale (IR). L'IR a été déterminée à partir du débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI.

Sur 732 patients venant d'EHPAD et consultant aux urgences, 288 présentaient une IR (prévalence de 39,4%), dont 183 femmes (63,5%), d'âge moyen de 88 ans. Nous disposons des prescriptions pour 259 de ces patients IR. Le nombre moyen de médicaments prescrits était de 5,9 et 49 patients (18,9%) recevaient au moins un médicament contre-indiqué pour leur DFG selon le RCP. Chez ces patients insuffisants rénaux recevant des médicaments contre-indiqués, 8 (16,3%) étaient pris en charge aux urgences pour effet indésirable (EI).

Patient	DFG	EI	Médicament
1	20 ml/mn	hématurie	warfarine
2	6 ml/mn	IRA	furosemide et péridopril
3	16 ml/mn	IRA	aspirine, candesartan et furosemide
4	24 ml/mn	hématémèse	aspirine et calciparine
5	9 ml/mn	acidose métabolique	metformine
6	26 ml/mn	hémorragie	aspirine et calciparine
7	30 ml/mn	méléna	aspirine et warfarine
8	30 ml/mn	hémorragie	aspirine

La fonction rénale peut évoluer rapidement chez une personne âgée et les médicaments usuels prescrits dans le cadre de leur comorbidités devenir contre-indiqués. Le profil

des effets indésirables retrouvé est dominé par le risque hémorragique, ce qui aggrave le terrain anémique de ces personnes atteintes d'IR.

## Anticorps monoclonaux contre la COVID-19, trop sélectifs ?

Docteur François Montastruc - Toulouse

En pharmacologie, la sélectivité se définit comme la propriété d'un médicament à interagir avec un seul des sous-types d'une cible (récepteur). En théorie, une plus grande sélectivité apporte un avantage au médicament, notamment en termes de risque (moins d'effets indésirables). En pratique clinique, cette sélectivité est *relative* et est finalement souvent à l'origine d'effets indésirables (tachycardie avec un agoniste  $\beta_3$ , « suffixe *-begron* »). On peut aussi se poser la question de savoir si une trop grande sélectivité n'est pas délétère pour un médicament, notamment en termes d'efficacité.

Les anticorps monoclonaux contre la COVID-19 (type bamlanivimab ou l'association tixagevimab/cilgavimab Evusheld®) ciblent la protéine *Spike* du virus SARS-CoV-2. Ils bloquent la liaison du *domaine de liaison au récepteur* (RBD) ACE2 humain, empêchant l'entrée du virus dans la cellule. Les anticorps développés par les firmes ciblent de manière « sélective » une partie du RBD. L'activité de neutralisation *in vitro* des différents anticorps varient cependant en fonction du type de RBD du SARS-CoV-2. Avec l'émergence des différents variants, certains anticorps ont perdu en capacité

de neutralisation *in vitro*. Ainsi, le premier anticorps utilisé en France, le bamlanivimab, a été abandonné devant la perte d'efficacité *in vitro* sur les variants delta et omicron. Plus récemment, le sotrovimab a vu son utilisation restreinte seulement pour les patients atteints par une souche autre que le sous-lignage BA.2 du variant Omicron.



# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës au cours du temps : questions sur le rôle et les conséquences potentielles de l'utilisation des incrétinomimétiques Docteur Dominique Hillaire-Buys – Montpellier

Dans un très bel article, Iannuzzi *et al.* soulignent l'augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës en particulier en Amérique du Nord et en Europe (*Gastroenterology*, 2022, 162, 122). Les auteurs évoquent dans leur discussion le rôle potentiel des médicaments entraînant des pancréatites et/ou des atteintes biliaires et citent en particulier l'utilisation des incrétinomimétiques

depuis une quinzaine d'années. Il est clair actuellement que les deux sous-classes d'incrétinomimétiques (inhibiteurs de la DPP4 et agonistes du récepteur au GLP-1) augmentent le risque de pancréatites, d'affections biliaires et toute la communauté médicale s'y est habituée...

La question n'est pas résolue (à mon sens) en ce qui concerne le risque d'augmentation des cancers pancréatiques eux-mêmes en relation

avec la survenue de pancréatites chez les patients diabétiques. Cho *et al.* (*Diabetes care* 2020,43:2106) livre des données sur le sur-risque de cancer pancréatique chez les diabétiques, le risque le plus élevé étant chez les patients ayant un diabète post-pancréatique. Il est légitime de se poser alors plusieurs questions dans l'intérêt des patients :

- Quel(s) sont les risque(s) dans la vraie vie de mettre un patient sous inhibiteurs de DPP-4 au long cours alors que ces médicaments n'ont pas montré d'avantage sur le critère de morbi-mortalité cardio-vasculaire ?
- Quel(s) sont les risque(s) d'aggravation du diabète après un ou plusieurs épisodes de pancréatites/affections biliaires ?
- Quelle(s) part(s) de l'augmentation des cancers pancréatiques dans les pays développés pourrai(en)t être liée(s) à ces « habitudes » thérapeutiques.

Les réponses à ses questions sont insuffisamment documentées à ce jour, vraisemblablement, au moins en partie du fait du grand « turn-over » des traitements chez les

patients et de l'absence de « grande volonté » de réponse à ce type de questions.

En restant dans la même thématique, il est intéressant de noter que les « recommandations » les plus récentes sur les médicaments utilisés dans le diabète de type 2 montrent une

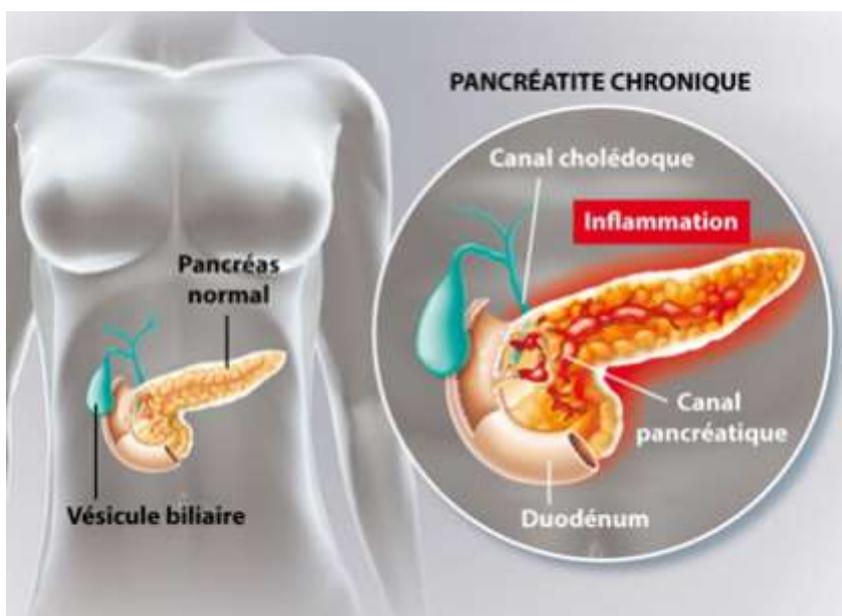
espèce de « course en avant » dès qu'une nouvelle classe de médicaments arrive (en l'occurrence maintenant les inhibiteurs des SGLT2). Les changements de recommandations par les sociétés savantes tous les 2 à 3 ans ne favorisent pas la réflexion sur ces sujets. Toutes les recommandations sont faites sans prendre réellement le temps de poser les réelles « bonnes questions » et

surtout sans mettre en place des études ad-hoc permettant de mesurer tous les critères d'efficacité d'une part (bénéfice cardio-vasculaire/bénéfice rénal) et de risques d'effets indésirables en particulier pancréatique et biliaire.

Les deux questions que l'on peut se poser à juste titre et qui restent toujours à ce jour sans réponse claire m'interpellent :

- 1) l'augmentation du risque de pancréatite peut-il entraîner un besoin de recours à l'insuline plus rapide chez le sujet diabétique de type 2 ?
- 2) la prise de médicaments augmentant le risque de pancréatites/affections biliaires augmente-elle à terme le risque de cancer du pancréas/cancer des voies biliaires ?

Avoir un jour une réponse claire à ces questions précises est sûrement utopique car tout semble fait pour que la confusion continue de régner dans ces domaines.



## Médicaments et Glaucome

Docteurs Wilhelm Storck, Margaux Lafaurie et Professeur Agnès Sommet - Toulouse

Le glaucome est un groupe de maladies caractérisées par une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) et une dégénérescence du nerf optique. Il peut être aigu ou chronique et sa caractérisation dépendra de la fermeture ou non de l'angle irido-cornéen (qui permet l'écoulement de l'humeur aqueuse et donc la régulation de la PIO). On distinguera ainsi principalement le glaucome à angle fermé (aigu) et le glaucome à angle ouvert (chronique).

Le risque médicamenteux est bien connu pour le glaucome à angle fermé chez les patients à risque avec un angle étroit, certains médicaments étant susceptibles d'entraîner une crise aiguë avec fermeture de l'angle. Il s'agit principalement des médicaments présentant des propriétés atropiniques et des médicaments ayant une activité sympathomimétique alpha-1.

La littérature concernant le risque médicamenteux d'apparition ou d'aggravation d'un glaucome à angle ouvert est moins fournie. Les corticoïdes sont bien connus pour augmenter ce risque du fait de l'altération de la structure du trabéculum auxquels ils exposent (responsable de la filtration de l'humeur aqueuse et de la régulation de la PIO). Ce risque est peu décrit avec d'autres médicaments.

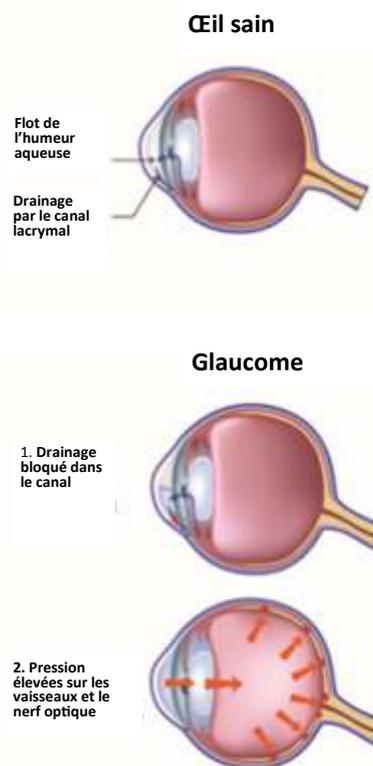
Suite à une question concernant le risque d'aggravation d'un glaucome à angle ouvert chez une patiente traitée par antidépresseur, nous avons retrouvé des cas publiés rapportant une augmentation de la PIO chez des patients traités par antidépresseurs et présentant un glaucome à angle ouvert. Cependant, aucune étude ne retrouve d'association entre glaucome à angle ouvert et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Sur le plan pharmacologique, un lien entre médicaments antidépresseurs et glaucome pourrait s'expliquer par la présence de récepteurs à la sérotonine au niveau du corps ciliaire. Une stimulation des récepteurs 5-HT2C ou encore 5-HT7 semble ainsi entraîner respectivement une augmentation de la production de l'humeur aqueuse et une mydriase (*J Clin Med. 2021;10:2947*) et ainsi potentiellement la

survenue de glaucome. A contrario, la stimulation des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A semble plutôt responsable d'une diminution de la production d'humeur aqueuse.

Au total, outre les antidépresseurs, il existe peu d'études évaluant le risque iatrogène dans le glaucome à angle ouvert mais la question reste ouverte pour les autres médicaments susceptibles d'augmenter la PIO tels que les neuroleptiques.

En conclusion, n'oublions pas le réflexe iatrogène devant la découverte ou l'aggravation d'un glaucome à angle ouvert.



## Valproate : risque augmenté de développer un diabète de type 2 par rapport aux autres anticonvulsivants stabilisateurs de l'humeur

Laurine Diaz, Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Une étude pharmaco-épidémiologique visant à comparer la sécurité des traitements anticonvulsivants stabilisateurs de l'humeur chez l'adulte et l'enfant a mis en évidence une augmentation du risque de résistance à l'insuline et de diabète de type 2 (DT2) avec le valproate chez l'adulte (*JAMA Network Open, 2022, 5,e226484*).

Cette étude de cohorte observationnelle sur une base de données médico-administrative américaine a inclus 274 206 adultes ayant initiés un traitement anticonvulsivant stabilisateur de l'humeur par carbamazépine (9,7%), lamotrigine (48,4%), oxcarbazépine (8,8%) ou valproate (33%).

Au cours de l'étude, 8432 patients adultes ont développé un DT2 (3,1%). Le risque à 5 ans était de 14,2 cas pour 100 personnes-années pour la lamotrigine et 19,2 pour le valproate, une différence significative après ajustement sur près d'une cinquantaine de facteurs de confusion potentiels. Le valproate était le médicament associé au risque le plus important de développer un DT2 : un patient sur 87 initiant un traitement par valproate développera un DT2 après 5 ans de traitement.

## Médicaments anti-hyperglycémiants et cancer de la prostate ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

On a suggéré un effet chimiopréventif des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) sur les cellules cancéreuses de la prostate. Les preuves réelles cliniques de cet effet possible font défaut.

L'équipe de Pharmacoépidémiologie de Montréal a envisagé ce sujet en travaillant sur deux cohortes de comparateurs actifs de nouveaux utilisateurs à l'aide du United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (2007 à 2019). La première cohorte comprenait 5 063 initiateurs d'agonistes des récepteurs du GLP-1 et 112 955 de sulfonyles et la deuxième 53 529 initiateurs d'inhibiteurs de la DPP-4 et 114 417 de sulfonyles.

Dans cette étude, par rapport aux sulfonyles, les agonistes des récepteurs du GLP-1 (taux d'incidence : 156,4 contre 232,0 événements pour 100 000 années-personnes;

RR : 0,65, IC à 95 % : 0,43-0,99) comme les inhibiteurs de la DPP-4 (taux d'incidence : 316,2 contre 350,5 événements pour 100 000 années-personnes; RR : 0,90, IC : 0,81-1,00) étaient associés à une diminution du risque de cancer de la prostate.

Les auteurs concluent : « les résultats de cette étude sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 et d'inhibiteurs de la DPP-4, séparément, peut diminuer le risque de cancer de la prostate par rapport à l'utilisation de sulfonyles » (*Epidemiology: March 29, 2022*). Ce résultat, particulièrement intéressant, doit être confirmé par d'autres études, notamment prospectives, malgré leur difficulté évidente.

## Effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation : résultats de l'étude nationale IATROSTAT

Enzo Fauchet, Docteur Virginie Bres – Montpellier

IATROSTAT est une étude prospective multicentrique conduite par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Elle visait principalement à actualiser les données nationales sur les effets indésirables médicamenteux (EIM) conduisant à une hospitalisation. Elle s'inscrit dans la suite de l'étude EMIR de 2007 avec une méthodologie semblable et a été conduite sur une période de 4 mois en 2018 dans 141 services de spécialités médicales de court séjour, tirés au sort parmi les hôpitaux publics (75 CHU et 66 CH) de France métropolitaine.

Parmi les 3648 patients retenus dans l'étude, 309 étaient hospitalisés pour un EIM, soit **une incidence de 8,5%** (IC95% : 7,6%-9,4%). Il s'agissait majoritairement de femme (sex ratio H/F : 0,6) et l'âge médian était de 75 ans. Quatre patients sont décédés en lien avec l'EIM pendant l'hospitalisation, soit un taux de mortalité en cas d'hospitalisation secondaire à un EIM de 1,3% [IC95% : 0,4-3,1]. Les troubles hémorragiques toutes localisations confondues étaient les EIM les plus fréquents (8,8%). Ils étaient suivis par les anomalies hématologiques (6,5%), les insuffisances rénales aiguës (6,3%), puis les troubles hydro-électrolytiques (6,0%) et les chutes (5,2%). Les sous-classes pharmacologiques les plus souvent impliquées étaient les antinéoplasiques (15,1%) et les antithrombotiques (11,6%), suivis des psychotropes (8,9%), des diurétiques (6,7%) et des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (6,7%). Chez les patients pour lesquels la non-conformité était évaluable (248 cas au total), **l'EIM a été jugé évitable dans 16,1% des cas** (dont l'un des 4 décès).

Avec une incidence des hospitalisations liées à un EIM de 8,5% IATROSTAT a mis en évidence une **progression de 136%** par rapport à 2007. Cette tendance est particulièrement marquée chez les personnes âgées. Les troubles

hémorragiques restent, comme en 2007, les premiers pourvoyeurs d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse. En revanche, le profil des médicaments impliqués a évolué en lien avec l'arrivée de nouvelles classes pharmacologiques, en particulier les thérapies ciblées, les anticoagulants oraux directs et les antidiabétiques de type incrétinomimétiques. L'extrapolation de ces résultats à partir des données d'hospitalisation permet d'estimer à environ 212 500 [IC95% : 190 000 – 235 000] le nombre incident annuel d'hospitalisations liées à un EIM.

L'incidence accrue des hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse, pour partie évitable, doit conduire à engager une réflexion approfondie autour des actions de prévention sur les classes médicamenteuses à risque et une promotion du bon usage des médicaments.



## Nicorandil et ulcérations muqueuses : maintenir la vigilance

Docteur Virginie Bres – Montpellier

Nous avons récemment été sollicités par un médecin vigilant qui, examinant un patient souffrant d'ulcérations anales invalidantes depuis de nombreuses années, a immédiatement interrompu le médicament anti-angineux Ikorel® (nicorandil). Cet arrêt s'est accompagné d'une amélioration spectaculaire, en quelques jours, de la symptomatologie anale et de ses conséquences préjudiciables (notamment anorexie, incontinence et syndrome dépressif).

Le nicorandil agit selon deux mécanismes d'action : une activation des canaux potassiques à l'origine d'une vasodilatation artérielle et un effet donneur de monoxyde d'azote (NO). Au-delà d'une absence d'efficacité démontrée dans l'angor, le risque d'ulcérations muqueuses apparaît au premier plan. Les premiers cas d'ulcères buccaux sous nicorandil ont été publiés 3 ans après la commercialisation du médicament, en 1997. Les ulcérations anales ont été décrites pour la première fois en 2002. Il s'agit d'ulcérations non spécifiques, douloureuses, persistantes, souvent compliquée (anorexie, hémorragies, fistulisation). Depuis, des ulcérations gastro-intestinales, cutanées, oculaires et génitales ont été rapportées. L'une des difficultés diagnostiques implique un long délai d'apparition des ulcères après introduction du

traitement : 41 mois dans une analyse descriptive de pharmacovigilance réalisée entre 2005 et 2014 (*Int Wound J*, 2018, 15:508). Ce délai peut rendre plus difficile l'évocation du rôle du médicament qui semblait bien toléré auparavant (délai moyen de 8 mois entre l'objectivation des lésions et l'établissement de l'étiologie médicamenteuse). Pourtant, l'arrêt du nicorandil est la seule modalité thérapeutique à envisager, les ulcérations étant résistantes aux traitements habituels. La cicatrisation s'effectue généralement en 1 à 3 mois après l'interruption du traitement. La physiopathologie des ulcérations et des fistules induites par le nicorandil n'a pas encore été clairement établie. Le mécanisme le plus probable implique l'accumulation des métabolites toxiques du nicorandil, l'acide nicotinique et le nicotinamide. Dans le cas qui nous a été rapporté, le rôle du nicorandil n'a été suspecté qu'après plusieurs années d'évolution et de traitement extensif, ce qui suggère une méconnaissance toujours présente de cet effet indésirable. L'association nicorandil-ulcération (de n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal) doit être connue afin d'éviter les retards de prise en charge et interventions invasives inutiles.

## Médicaments et chromaturie : informer pour rassurer les patients

Marie Ndiaye, Dr Véronique Pinzani – Montpellier

Qui ne s'est jamais inquiété de la couleur de ses urines ? Celles-ci varient du jaune translucide à l'orangé selon son état d'hydratation. Certains médicaments, colorants ou plantes peuvent donner des couleurs arc en ciel à vos urines. Cette coloration est en général bénigne mais mérite d'être connue afin de ne pas inquiéter inutilement vos patients. La liste ci-dessous n'est pas exhaustive.



- **Couleur rouge** : il faut éliminer tout saignement allant de la couleur rose, orangé à rouge franc. Les principaux médicaments responsables sont : daunorubicine, nitrofurantoin, méthildopa, déféroxamine et rifampicine. Certains aliments tels la betterave, la mûre, le senné peuvent également colorer en rouge les urines (*Clin Case Rep*, 2018, 6, 1179).
- **Couleur orangée** : on retrouve sensiblement les mêmes médicaments que pré-cités.

- **Couleur jaune** : on peut citer la riboflavine (du à la flavine) et la sulfadiazine.
- **Couleur verte** : methocarbamol, indometacine, propofol ou encore des colorants bleus de méthylène ou indigo.
- **Couleur bleue** : on peut reciter le bleu de méthylène ou encore le triamtérène.
- **Couleur violette** : décrit pour certaines poches à urines en contact avec le polychlorure de vinyle (*Curr Urol*, 2019, 13, 125).

Le résumé des caractéristiques des médicaments signale ces effets sur les urines mais qui peuvent parfois également

affecter d'autres fluides telles les sécrétions lacrymales, les fèces ou encore des phanères.

# Médicaments & Reproduction



## Fosfomycine et grossesse font bien bon ménage

**Docteur Justine Bénévent - Toulouse**

Depuis 2015, la fosfomycine est l'antibiotique recommandé en première intention dans les infections urinaires basses chez les femmes enceintes. Pourtant, les données étayant cette recommandation étaient, jusqu'à présent, limitées.

Nous avons donc conduit une étude au sein de notre cohorte EFEMERIS, qui inclue plus de 160 000 femmes enceintes en Haute-Garonne, pour évaluer les risques liés à la prise de fosfomycine au cours du premier trimestre de la grossesse. Les groupes comparateurs étaient : (1) les femmes non exposées à un antibiotique pendant la grossesse et (2) les femmes exposées au moins une fois à la nitrofurantoïne, un autre antibiotique indiqué dans les infections urinaires chez la femme enceinte, afin de prendre en compte la pathologie maternelle. Dans EFEMERIS, 2% des femmes ont reçu au moins une prescription de fosfomycine pendant le premier trimestre de leur grossesse, soit plus de 2700

femmes. Le risque de malformation congénitale n'était pas augmenté chez ces femmes par rapport à celles non exposées à un antibiotique ( $OR_3=0.80$  [0.44-1.47]) et à celles exposées à la nitrofurantoïne ( $OR_3=0.97$  [0.73-1.30]).

Des données donc rassurantes quant aux effets tératogènes de la fosfomycine !

## Vapotage et Grossesse : Pas de fumée sans feu ?

**Docteur Christine Damase-Michel - Toulouse**

Différentes enquêtes en France décrivent une utilisation de la cigarette électronique par 2 à 7% des femmes enceintes. En 2022, un essai randomisé comparant 571 femmes enceintes traitées par patch de nicotine à 569 utilisant les e-cigarettes pour arrêter le tabac conclut à une équivalence de ces méthodes en termes de profil de sécurité pour la mère et l'enfant. (*Nat Med.* 2022 May;28:958-964). Les liquides contenus dans la cigarette électronique, avec ou sans nicotine, sont composés de propylène glycol, de glycérine et d'arômes variés. Une récente étude expérimentale, menée chez la souris, suscite toutefois la prudence (*Faseb J* 36, 51 May 2022). Des souris gestantes ont été exposées 4h par j, 5 j par semaine à des vapeurs de cigarette électronique sans parfum, avec ou sans nicotine, ou à de l'air filtré. L'examen des petits à l'âge adulte montre une altération de la fonction pulmonaire dans les 2 groupes « vapoteurs » par rapport au groupe témoin.

Dans l'attente d'autres études pour évaluer la balance bénéfique/risque de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique de la femme enceinte, ces résultats conduisent à rester vigilants quant à l'utilisation de la e-cigarette pendant la grossesse, d'autant plus que les effets sur l'enfant à naître de l'inhalation des différents « parfums » de celle-ci n'ont pas encore été recherchés.



# Addictovigilance

## Augmentation du risque cardiovasculaire et cannabis dans le cadre de l'expérience canadienne de cannabis médical

**Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse**

Parmi les questions concernant la sécurité d'emploi du Cannabis *sativa*, le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'infarctus du myocarde (IDM) est évoqué depuis quelques années (J Am Heart Assoc. 2014, 3, e000638; Curr Atheroscler Rep. 2017, 19, 26 ; BIP31.fr 2017, 24, 8 ; <https://addictovigilance.fr/>).

Des auteurs canadiens ont évalué ce risque dans un contexte d'usage thérapeutique encadré, dans une cohorte de 18653 patients adultes traités par du cannabis médical et leurs 51243 témoins, appariés sur l'âge, le sexe, la localisation géographique (urbain-rural), le niveau de revenus, et plusieurs comorbidités (incluant diabète, pathologie cardiaque, cancers, pathologies psychiatriques...). Cette étude a été menée en Ontario pour les patients initiant un traitement par cannabis médical entre avril 2014 et avril 2017, période au cours de laquelle l'accès au cannabis médical a été mis en place au Canada, dans le cadre d'une prescription médicale et d'une autorisation administrative. Ce cadre réglementaire a permis d'identifier les patients traités et de réaliser cette évaluation. Les patients sous cannabis souffraient de troubles ostéoarticulaires (43%), d'asthme (19%) ou de troubles neuropsychiatriques (18%). Sur une durée médiane d'observation de 242 jours, le taux d'incidence d'AVC et/ou d'IDM était de 5,67 pour 1000 personne-années (IC 95%

4,97-6,46) dans le groupe témoin et de 7,19 (5,92-8,72) dans le groupe cannabis médical, correspondant à une augmentation significative du risque relatif de ces événements (Hasard ratio ajusté de 1,44, (IC95% 1,08-1,93)). Le risque était également significativement augmenté pour tout événement cardiovasculaire grave. Les analyses en sous-groupe mettaient en évidence un effet significatif chez les hommes uniquement et chez les plus de 40 ans pour AVC-IDM, le risque étant similaire et significativement augmenté quels que soient l'âge et le sexe pour tout événement cardiovasculaire. Cette étude confirme l'augmentation du risque d'un événement cardiovasculaire grave à court terme chez des patients traités par cannabis médical. Même si cette étude n'a pas pu explorer les doses de THC et/ou de cannabidiol utilisées, ni le contexte détaillé des indications, il s'agit de la première étude dans laquelle l'exposition au cannabis se fait dans un contexte thérapeutique. Elle confirme donc le risque déjà identifié dans un contexte récréatif, régulièrement mis en doute en raison d'une confusion avec l'exposition au tabac.

Ces résultats suggèrent la nécessaire vigilance, notamment dans le contexte de l'expérimentation de cannabis médical actuellement en cours en France.

## Pancréatite aiguë d'origine « médicamenteuse » : penser désormais aux dérivés cannabinoïdes, y compris le cannabidiol ?

**Docteur Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse**

Outre l'intérêt croissant pour les différents cannabinoïdes à des fins thérapeutiques, le profil de sécurité de ces substances a changé, avec l'identification récente de nouveaux événements tels que la pancréatite aiguë (PA). Une revue systématique a exploré la littérature internationale et neuf bases de données de pharmacovigilance (Europe, Australie, Canada, Danemark, France, Nouvelle Zélande, OMS, Royaume Uni, USA) dans l'objectif de caractériser la PA liée aux cannabinoïdes (Drug Saf. 2022, 45, 215 ; <https://addictovigilance.fr/categories/articles-publies/>). Toute référence et tout rapport de sécurité de cas individuels (ICSR) incluant le terme PA et une exposition à un cannabinoïde (cannabis, cannabinoïde, cannabidiol, tétrahydrocannabinol, nabilone, dronabinol) ont été recherchés et analysés, jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2021. Au total, 73 cas ont été identifiés (22 dans les bases de données de pharmacovigilance et 51 dans la littérature) correspondant à une population majoritairement masculine et jeune (74% d'hommes, âge médian 28 ans) et consommant du Cannabis *sativa* récréatif avec une intensité élevée. Une finalité thérapeutique a été identifiée dans 13 cas (notamment tétrahydrocannabinol, cannabidiol et dronabinol). L'issue

était souvent favorable après l'arrêt (à l'exception de 3 décès), bien que des récurrences fréquentes aient été observées en cas de reprise ou de consommation soutenue. Onze études transversales et une étude écolgique ont montré une tendance dans le temps à l'augmentation de la consommation de cannabis chez les patients hospitalisés pour PA (jusqu'à 2,3% des patients hospitalisés pour une PA aux USA seraient exposés au cannabis). Sur le plan physiopathologique, cet effet pourrait être médié par la stimulation des récepteurs CB1 pancréatiques, le blocage de ce récepteur atténuant la sévérité de la PA chez le rat. Cependant, des cas ont été également rapportés sous cannabidiol (antagoniste CB1 et CB2), suggérant l'implication des récepteurs 5HT1A.

Cette revue souligne que la pancréatite aiguë est un effet indésirable potentiel de la consommation de cannabinoïdes, qui reste souvent méconnue et qui peut survenir lors d'un usage récréatif ou thérapeutique. Le développement de l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes chez les patients fragiles mérite une meilleure investigation du rapport bénéfice-risque de ces produits.

# Pharmacologie Sociale

## Comment les nouvelles règles encadrant la mention non substituable sont-elles perçues ?

Docteur Florence Canabady, Professeur Jean-Luc Faillie – Montpellier

Après la mise en place d'objectifs de substitution pour les pharmaciens, d'objectifs de prescription de médicaments génériques pour les médecins et du tiers payant contre génériques pour les patients, la mention non substituable (NS) a été jugée comme l'ultime frein au développement des génériques. Pour renforcer le recours aux médicaments génériques, une réglementation restreignant l'usage de la mention NS à trois situations médicales précises a été mise en place en 2020 :

- ⇒ MTE : médicament à marge thérapeutique étroite (anti épileptiques, immunosuppresseurs, hormones thyroïdiennes, buprénorphine, anti rejets
- ⇒ EFG : médicament avec une forme galénique adaptée chez l'enfant < 6 ans
- ⇒ CIF : contre-indication formelle et démontrée à un excipient

Lors du refus de substitution, le patient est désormais remboursé sur la base du médicament générique le plus cher.

Afin d'analyser la perception de ses nouvelles règles par les médecins généralistes, une étude qualitative (seize entretiens semi directifs) a été menée en Occitanie-Est.

Cette réglementation, initialement perçue comme une complexification administrative, était, avec le recul, jugée plutôt pertinente pour la pratique. En effet, en rationalisant précisément l'usage de la mention NS, elle permet de couper court à la négociation qui s'engage avec le patient qui demande le princeps. En conséquence, le problème de la substitution a été partiellement reporté à la pharmacie d'officine.

Les médecins interrogés soulignaient le besoin d'améliorer la pédagogie à destination des patients lors de nouvelles recommandations de santé. Il était également noté une situation problématique chez les personnes très âgées, les patients avec handicap visuel ou illettrés, chez qui la substitution peut augmenter le risque d'erreur d'administration. La question d'une quatrième justification pour ces patients était posée.

En conclusion, on peut rappeler que, outre les intérêt économiques, l'utilisation des génériques permet de nommer les médicaments par leur DCI ce qui présente bien des avantages : diminution du risque de confusion de nom, de prescription redondante ; langage commun pour l'enseignement, les guides de bonnes pratiques, la littérature scientifique et à l'étranger ; présence du segment-clé (-statine, -pril, -triptan, ...) permettant de reconnaître la famille pharmacologique ou le mécanisme d'action ; et enfin, et non des moindres, une prescription indépendante des firmes et du marketing !



**Au 1<sup>er</sup> janvier 2020, les règles de prescription et de dispensation des médicaments génériques évoluent (Arrêté du 12/11/2019)**



# 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 III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :

- **Ripretinib Qinlock®**, dans l'indication :  
⇒ « Traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib ».

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3318486/fr/qinlock-ripretinib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3318486/fr/qinlock-ripretinib)

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

- **Abrocitinib Cibinqo®** 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimés pelliculés dans l'indication :  
⇒ « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3325552/fr/cibinqo-abrocitinib](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3325552/fr/cibinqo-abrocitinib)

- **Daratumumab DARZALEX®**, 800 mg, solution injectable dans l'extension d'indication :  
⇒ « En association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. »

[https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982754/fr/darzalex-daratumumab](https://webzine.has-sante.fr/jcms/pprd_2982754/fr/darzalex-daratumumab)

### CONFLITS D'INTERETS

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

### ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

IMPORTANT: Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr](mailto: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 Guesde, 31 000 Toulouse.

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

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 obligatoirement être notifiés à votre CRPV.

# Consultation de Pharmacovigilance au CHU de Toulouse

## Une consultation médicale « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance »

**Docteur François Montastruc - Toulouse**

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

### Quand ?

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

### Où ?

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

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

### Pour Qui ?

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

### Pourquoi ?

Pour écouter, comprendre et diagnostiquer le possible effet indésirable lié à la prise de médicament (histoire de l'effet, évaluation de la sémiologie et de la chronologie de l'effet, dosage du médicament...);

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

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

### Consultation « Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance » au CHU de Toulouse

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

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

## Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

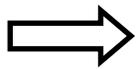
Si vous souhaitez être tenu au courant des nouvelles sur la pharmacologie et les médicaments (anciens, nouveaux, efficacité, pharmacovigilance, addictovigilance, pharmacoépidémiologie, pharmacologie sociale), rejoignez nous sur Twitter :



⇒ **Pour Toulouse**

- Professeur Jean-Louis Montastruc : @Montastrucjl
- Professeur Agnès Sommet : @AgnesSommet
- Docteur François Montastruc : @montastrucf

# Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux



[Portail de signalement des événements sanitaires indésirables](#)



<https://signalement.social-sante.gouv.fr>

The screenshot shows the top navigation bar of the website. On the left is the French Republic logo with the text 'MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ'. To the right of the logo is the text 'Portail de signalement des événements sanitaires indésirables' and the URL 'signalement-sante.gouv.fr'. A power button icon is on the far right. Below the navigation bar is a grey banner with the text 'Accueil' on the left and 'S'informer sur les événements sanitaires indésirables' on the right. The main banner features the headline 'Signaler un événement indésirable, c'est 10 minutes utiles à tous' over a background image of a woman in a pharmacy.



## **Vous êtes un particulier**

Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (maire, directeur d'école), une association d'usagers ...



## **Vous êtes un professionnel de santé**

Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Ehpad), ...



## **Vous êtes un autre professionnel**

Vous êtes une entreprise ou un organisme exploitant fabricant, distributeur, importateur, mandataire, ...