



BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

L'ORDONNANCE DU MOIS

Page 3

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Page 4

- Surdité brutale: effet nocebo possible?

PHARMACOVIGILANCE

Page 5

- Surdité/acouphène et vaccins ARNm anti-covid-19
- Enquête sur les troubles menstruels rapportés après la vaccination contre la covid-19

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Page 7

- Vaccin contre la grippe : un effet protecteur sur la maladie d'Alzheimer ?
- Clozapine, un nouveau risque : hémopathies malignes

MEDICAMENT ET REPRODUCTION

Page 8

- Sertraconazole et grossesse: des premières données rassurantes
- Augmentation du risque de troubles du neurodéveloppement après exposition au topiramate (Epitomax[®]) in utero

ADDICTOVIGILANCE

Page 10

- Nouveaux produits de synthèse dérivés de la kétamine
- Quelles sont les pathologies oro-faciales observées dans un contexte d'abus de substances psychoactives ?

PHARMACOLOGIE SOCIALE

Page 12

- Les risques liés à la contrefaçon des médicaments
- Mésusage de l'agoniste du GLP-1 S maglutide Ozempic[®] pour la perte pondérale

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

Page 14

- Suivi Thérapeutique Pharmacologique

EDITORIAL

PASSAGE DE RELAIS

Tous les pharmacologues de France savent que l'on ne parle pas d'effets « secondaires » pour parler d'effets « indésirables », que l'on n'emploie pas le terme de « tolérance » pour autre chose que pour le phénomène de tolérance pharmacologique, et répètent qu'il faut « Prescrire juste au lieu de juste prescrire ! ». C'est presque comme cela que l'on se reconnaît entre nous... Car nous avons tous été, d'une façon ou d'une autre, éveillés, éduqués ou éclairés par le Professeur Jean-Louis Montastruc et, à l'heure de son départ en retraite, ce n'est qu'une très modeste illustration de l'immense héritage qu'il laisse pour notre discipline.

En 1994, Jean-Louis a crée le BIP et en dirigeait depuis la rédaction avec tellement de dynamisme et de passion que nous devons nous y mettre à plusieurs pharmacologues de Toulouse et de Montpellier pour lui succéder ! C'est donc avec honneur et reconnaissance que nous prenons le relais et tâcherons d'être à la hauteur, conscients de l'importance de diffuser sur le médicament une information fiable et de qualité.

Ce passage de relais est aussi l'occasion de changer un peu d'apparence, mais l'essentiel demeure. Vous retrouverez toujours dans le BIP Occitanie, les divers aspects de la pharmacologie exposés dans différentes rubriques alimentées par nos deux services de pharmacologie médicale. Nous espérons illustrer ainsi la richesse de notre discipline et la complémentarité de ces différentes approches.

En cette fin d'année 2022, les actualités pharmacologiques font encore la part belle aux vaccins anti Covid-19, mais vous trouvez aussi des informations concernant d'autres thématiques dans les différentes rubriques.

En espérant que ce passage de relais soit dans la continuité de la dynamique du BIP-Occitanie et que vous serez toujours plus nombreux à nous lire ...

*Agnès Gomet
Jean-Luc Faillie*



Toulouse



Montpellier

CONFLITS D'INTERETS

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

VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

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

Depuis Juin 2006, BIP31.fr devenu BIP Occitanie fait partie de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le médicament. Les membres de l'ISDB publient des informations comparatives indépendantes sur le Médicament reposant sur des données probantes afin d'aider les professionnels de santé à améliorer leurs pratiques de prescription tout en servant au mieux les intérêts des patients.



NOUS CONTACTER

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Pr Agnès Sommet

CHU de Toulouse,
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse, France
Site Internet : www.bip31.fr

Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

Pr Jean-Luc Faillie

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

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

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
Fax : 05 61 25 51 16
E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

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

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

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28
E-mail : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Centre d'Addictovigilance

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

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

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

Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

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

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

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

Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

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

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 (Occitanie Ouest) ou pharmacovigilance@chu-montpellier.fr (Occitanie Est) en indiquant votre spécialité.



L'ORDONNANCE DU MOIS

ORDONNANCE DU MOIS, À VOUS DE JOUER !

Sarah Puech (Docteur junior), François Montastruc (Toulouse)

Une patiente de 77 ans, présente une infection par le SARS-CoV-2 symptomatique depuis 2 jours. Elle ne nécessite pas de supplémentation en oxygène et présente un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la maladie. La patiente a refusé jusqu'à présent de se faire vacciner contre la COVID-19. Les antécédents médicaux sont les suivants : un syndrome coronarien aigu en 2020, un diabète de type 2 et un cancer du sein pris en charge par chirurgie. Son débit de filtration glomérulaire (DFG) est de 90 mL/min.

Elle est prise en charge au niveau médicamenteux par **acétylsalicylate de lysine Kardegic® 75 mg/jour**, **propranolol LP 160 mg/jour**, **perindopril Coversyl® 10mg/j**, **simvastatine 20 mg/j**, **metformine Glucophage® 500 mg 2x/jour**.

Vous souhaitez prescrire à la patiente l'association nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid® 150/100 mg.

Quelles sont les précautions que vous devez prendre avant de prescrire ce médicament, en particulier concernant les interactions médicamenteuses potentielles ?

Réponse :

Rappel

- Le **ritonavir** n'a pas d'activité antivirale sur le SarsCoV-2. C'est un **puissant inhibiteur** de l'isoenzyme CYP 3A4. Le **ritonavir** augmente les concentrations du **nirmatrelvir** (substrat du 3A4) dans le sang. Il est également inhibiteur de la glycoprotéine P, des transporteurs OATP 1B1/1B3 et inhibiteur faible du CYP 2D6. À l'inverse, il est inducteur de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2C9 et CYP 2B6) et de l'uridine diphosphate (UDP)-glucuronyltransférase (UGT)¹. Le **ritonavir** est un substrat du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P.
- Le **nirmatrelvir** est un inhibiteur d'une protéase du SarsCoV-2. Il est métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. C'est un inducteur des cytochromes 2B6 et 2C8 in vitro.
- Le **nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (non présente chez la patiente).

Avant de prescrire le médicament, il faut veiller aux interactions potentielle entre le **nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** et les médicaments pris par la patiente :

- **Acétylsalicylate de lysine Kardegic®, perindopril Coversyl® et metformine Glucophage®** : aucune interaction n'est attendue avec ces médicaments.
- **Propranolol** : une interaction **non cliniquement significative** est attendue. Le propranolol est métabolisé par 3 voies (hydroxylation aromatique par le CYP2D6, N-désalkylation suivie d'une hydroxylation de la chaîne latérale via les CYP 1A2, 2C19, 2D6 et glucuronidation directe). Le **nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** pourrait potentiellement augmenter les concentrations de propranolol dans une mesure modérée et ne nécessitant pas d'ajustement posologique. Le **nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** peut donc être administré avec maintien du propranolol.
- **Simvastatine** : l'association avec le **nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** est contre indiqué (selon le RCP), en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine, augmentant le risque d'effets indésirables (notamment la rhabdomyolyse). Le **nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** peut être administré si arrêt de la simvastatine au moins 12 heures avant. La reprise de simvastatine peut se faire 5 jours après la dernière dose de PAXLOVID, en raison de la grande variabilité interindividuelle de la disparition de l'inhibition du CYP3A4.

En conclusion, chez cette patiente, l'association nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid® peut être introduite en cas d'arrêt de la simvastatine. Les associations de médicaments avec le Paxlovid® exposent à de nombreuses interactions parfois contradictoires. En cas d'interactions non mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament, un avis auprès du **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)** peut être nécessaire concernant la suspension, le maintien ou l'adaptation des médicaments.

Un dispositif d'appui à la prescription de PAXLOVID a été mis en place en lien avec la Société française de pharmacologie thérapeutique (SFTP) et le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Un **numéro vert** vous permet d'appeler 5 jours sur 7 de 9h à 18h un médecin ou pharmacien du centre régional de pharmacovigilance ou du laboratoire de pharmacologie de votre région, et éventuellement le médecin suivant le patient (néphrologue en particulier)



En Occitanie, vous pouvez donc contacter votre CRPV.

1. Marzolini, C. et al. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. Clin. Pharmacol. Ther. 10.1002/cpt.2646 (2022) doi:10.1002/cpt.2646.



SURDITE BRUTALE: EFFET NOCEBO POSSIBLE ?

Véronique Pinzani (Montpellier)

Les surdités brutales peuvent avoir comme origine une étiologie virale, inflammatoire, vasculaire, une hyperpression de l'oreille interne, un trouble auto-immun ou encore génétique. Lors de la vaccination anti-COVID-19, des troubles d'audition ont été rapportés, faisant l'objet d'un signal potentiel évoqué par l'ANSM en août 2022 (1) et un rapport détaillé dans ce numéro du BIP.

Nous rapportons le cas d'une femme de 58 ans qui a présenté une surdité brusque 7 jours après sa première injection par Comirnaty® réalisée en juin 2021 (perte auditive de 75dB objectivée sur audiogramme par son ORL). Elle réalise néanmoins la seconde injection et, dans les suites, une perte auditive de 50 dB de l'oreille gauche et une cophose (surdité totale) de l'oreille droite sont constatées par son ORL. Un

nouveau bilan à deux mois est effectué et retrouve à l'audiométrie une surdité bilatérale sévère avec perte de plus de 80 dB. Ces tests ont été complétés par un bilan objectif avec tympanogramme, potentiels évoqués auditifs, ASSR (Auditory Steady-State Responses) : ce bilan était strictement normal. Une origine psychogène est alors évoquée et la patiente, suite à cette annonce, retrouvera l'audition.

La perte auditive non organique est bien décrite dans la littérature en audiologie et touche surtout chez les jeunes femmes et les enfants. C'est une affection dont la prévalence varie entre 2 et 9 % chez les adultes et 2 à 7 % chez les enfants et elle peut être consécutive à un stress. Dans le cas présent, la personne a reconnu qu'elle a vécu la vaccination comme un événement particulièrement stressant.

(1) <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-le-covid-19-periode-du-17-06-2022-au-21-07-2022>



Effet nocebo ?

Le cerveau peut être une source majeure de soulagement voire de guérison de certaines affections. Cependant, il peut également engendrer à lui seul un ou plusieurs symptômes redoutés, voire un effet indésirable attendu ou non, définissant ainsi l'effet « nocebo », du latin « je nuirai ».

[Mouly S, Bergmann JF, Molimard M. L'effet Nocebo : particularités et conséquences pour le clinicien \[The nocebo effect: Various aspects and consequences in clinical practice\]. Rev Med Interne. 2018 May;39\(5\):315-320. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.02.](#)



Haleh Bagheri (Toulouse)

Depuis le début de la campagne vaccinale, quelques cas de trouble d'audition et/ou acouphène ont été notifiés au Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance. Afin de mener une analyse pertinente clinique, nous avons évalué dans un premier temps, les cas de baisse d'audition notifiés entre le 1 janvier 2021 et le 1 février 2022 (13 mois), pour les 2 vaccins ARNm (tozinameran COMIRNATY et elasomeran SPIKEVAX), pour lesquels nous disposons d'un audiogramme pour confirmer le diagnostic et des examens complémentaires pour éliminer d'autres étiologies possibles.

Tous les cas étaient revus et validés par deux experts ORL. De même, pour tout cas déclaré et non rétabli au moment de la notification, nous avons effectué un suivi minimum de 3 mois. Après identification d'un total de 400 cas pour les deux vaccins sur cette période, nous avons exclu 21 cas pour existence d'autres étiologies et analysé 379 cas (56 cas pour elasomeran et 323 cas pour tozinameran). Pour 34 cas, un autre symptôme autre que la baisse d'audition a été validé et pour 174 cas, nous n'avons pas obtenu les informations médicales pouvant confirmer le diagnostic de surdité ou l'absence d'une autre étiologie. L'analyse a donc été réalisée sur 171 cas (29 cas pour elasomeran et 142 cas pour tozinameran).

Compte tenu du nombre de sujets vaccinés durant cette période, le taux de notification est estimé à 1,45 et 1,67 pour un million dose pour tozinameran et elasomeran respectivement, donc très rare. On retrouve une légère prédominance du sexe féminin (58%) et 69% des cas concernaient la tranche d'âge 30-64 ans. Il existait des facteurs de risque de surdité (maladie auto-immune, cardiovasculaire et/ou cochléovestibulaire) dans environ 34% des cas. La surdité était unilatérale dans 76% et bilatérale dans 15% des cas. La majorité des cas sont survenus dans un délai <21 jours avec un délai médian de 4 jours (2-9) pour tozinameran et 8 jours (1-21) pour elasomeran. On note 8 cas de réintroduction positive pour les 2 vaccins (5 pour tozinameran et 3 pour elasomeran). L'effet indésirable est survenu majoritairement après la dose 1 (43%), suivi par la dose 2 (38%) puis la dose de rappel (8%). Les troubles d'audition étaient accompagnés d'acouphène dans 50% des cas et de vertige dans 30%. La surdité a été qualifiée de légère ou modérée dans 60% des cas, suivie par une surdité sévère dans 12% et cophose dans 22%. Enfin, dans 26% des cas, on note une régression de l'effet indésirable et dans 10% des cas la nécessité d'un appareillage (pas d'informations pour 69% des cas).

Le mécanisme reste non élucidé. Il faut souligner que le SARS-CoV-2 peut affecter l'audition soit directement par infection, soit indirectement par différents mécanismes : thrombose de la microcirculation au niveau de l'oreille, atteinte du centre auditoire au niveau du lobe temporal conséquence d'une infection virale ou une atteinte directe des cellules cochléaires liée au neurotropisme du virus. Le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule et infecte les différents tissus en se fixant sur le récepteur ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2), abondant au niveau du cerveau et du lobe temporal, où se trouve le centre d'audition (1). De même, le virus pourrait favoriser une hypoxie du centre d'audition par desoxygénation des érythrocytes et entraîner une surdité définitive (2). Il faut souligner que les troubles d'audition ont été déjà décrits avec d'autres infections virales comme la famille des herpes virus (3).

L'incidence estimée comme très rare ne remet pas en cause le bénéfice/risque favorable de la vaccination anti-COVID dans la période de pandémie. Néanmoins, aucun facteur de risque a pu être mis en évidence dans cette enquête avec parfois des cas de surdité bilatérale et profonde. La connaissance de cet effet indésirable potentiel post-vaccinal par tous les professionnels de santé permet un diagnostic et prise de mesure rapide nécessaire pour l'amélioration du pronostic. Compte tenu de la rareté de cet effet indésirable et les différents facteurs favorisant potentiels, une étude cas-témoin pourrait apporter des informations complémentaires.

Que déclarer au CRPV ?

Tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament, en particulier les effets inattendus (non mentionnés dans le RCP) ou graves (mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation, invalidité).

Décrire l'effet et son évolution, préciser les dates, les antécédents, les autres médicaments, les examens complémentaires.

Pour être utile, une déclaration doit être bien documentée.

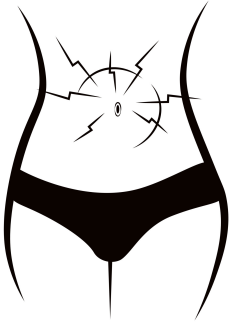
Portail de déclaration : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

(1) [Beckers E, Chouvel P, Cassetto V, et al. Sudden Sensorineural hearing loss in covid19 : a case report and literature review. Clin Case Rep 2021; 9:2300-2301](#)

(2) [Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2 : what do we know. Ear Nose Throat J. 2021 ;100\(2 suppl\) :1525-1545](#)

(3) [Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss : a prospective clinical study and literature review. Laryngoscope. 1989 ;96 :870-77](#)





ENQUÊTE SUR LES TROUBLES MENSTRUELS RAPPORTÉS APRÈS LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19

Amelle Mehdi, Cosette Le Souder (Montpellier)

La forte médiatisation de la campagne vaccinale a mis en lumière différents effets indésirables, certains inattendus comme les troubles menstruels. Ces troubles sont majoritairement non graves mais peuvent générer une forte inquiétude auprès des patientes. Ils représentent au total près de 8% des déclarations d'effets indésirables concernant les vaccins contre la COVID-19 en France. La majorité des signalements qui nous parviennent sont succincts et peu ou pas documentés. Dans ce contexte, nous avons décidé durant l'été de diffuser un questionnaire afin de mieux caractériser ces troubles, leur prise en charge et les conséquences immédiates.

Nous avons adressé ce questionnaire à 340 personnes ayant déclaré un trouble menstruel après la vaccination anti-COVID-19 et recueilli 287 réponses (taux de réponse de 84,4%). L'âge moyen était de 36 ans [15 à 74 ans], 49,2% des participantes déclaraient un antécédent d'infection à la COVID-19. Avant la vaccination, 86,7% des participantes avaient un cycle menstruel régulier.

Les participantes rapportaient en majorité (65%) plusieurs types de

troubles menstruels concomitants soit au total 652 réactions. Les symptômes les plus fréquents étaient les cycles irréguliers (22,8% des répondantes), suivis par des ménorragies et des retards de règles (20,7% chacun) et enfin les dysménorrhées et les aménorrhées (16,6% et 10,6% respectivement). Les troubles étaient survenus dès la première injection pour 62% des participantes et seulement un tiers estimaient leur trouble résolu. Face à ces effets, plus de 63% des patientes déclaraient avoir consulté un professionnel de santé (médecin généraliste, gynécologue, sage-femme...). Nous avons demandé aux patientes d'estimer, de 1 à 10, le niveau de l'anxiété provoqué par l'apparition de ces troubles : plus de 50% des participantes cotaient un niveau supérieur ou égal à 7 (moyenne : 6,6). Enfin, les patientes ont pu exprimer l'impact estimé sur leur vie et sur les modifications de leurs habitudes de vie sur 4 niveaux (pas du tout, un peu, modérément, beaucoup) : 38% des participantes considéraient que ces troubles avaient beaucoup impacté leur vie contre seulement 8% qui n'ont pas du tout ressenti d'impact significatif.

Les mécanismes de ces effets potentiels ne sont pas connus mais pourraient impliquer une perturbation de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadien. Il faut noter que d'autres vaccins ont été associés à des troubles du cycle menstruel comme le vaccin de la grippe et le vaccin contre le papillomavirus humain. Ceci pourrait suggérer une participation de l'activation immunitaire induite par les vaccins, notamment de la réponse immunitaire innée, rapidement activée après une injection vaccinale (1).

Une grande étude de cohorte publiée récemment comparait 14 936 femmes vaccinées et 4686 non vaccinées en Europe, USA et

Canada et montrait que la vaccination anti-COVID-19 était associée une augmentation modeste et vraisemblablement temporaire de la durée du cycle menstruel : + 0,71 jour pour la première dose, + 0,56 jour pour la 2e dose, disparaissant au cycle suivant. Chez les femmes ayant reçu deux doses dans un cycle, l'augmentation était de 3,70 jours et 0,85 jour au cycle suivant. La durée des menstruations n'était en revanche pas été affectée par la vaccination (2).

Enfin, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments a récemment conclu que les saignements menstruels abondants pouvaient être considérés comme un effet indésirable des vaccins contre le Covid-19 Comirnaty (Pfizer) et Spikevax (Moderna) et a recommandé qu'ils soient ajoutés à l'information sur le produit (résumé des caractéristiques du produit et notice) en tant qu'effet indésirable de fréquence inconnue des vaccins à ARNm contre le Covid-19. (3)

(1) [Sharp GC, Fraser A, Sawyer G, Kountourides G, Easey KE, Ford G, Olszewska Z, Howe LD, Lawlor DA, Alvergne A, Maybin JA. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *Int J Epidemiol.* 2022 Jun 13;51\(3\):691-700.](#)

(2) [Edelman A, Boniface ER, Male V, et al. Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data. *BMJ Medicine* 2022;1:e000297. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000297](#)

(3) [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 24 - 27 October 2022 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)



VACCIN CONTRE LA GRIPPE : UN EFFET PROTECTEUR SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Virginie Bres, Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Certaines maladies infectieuses ont été associées à une augmentation du risque de déclin cognitif chez les personnes âgées. La prévention de l'inflammation liée à une infection peut donc représenter une stratégie rationnelle pour réduire le risque de maladie neurodégénérative. Dans la logique de cette hypothèse, des études suggéraient une diminution du risque de démence associée à des vaccinations antérieures à l'âge adulte.

Dans une nouvelle étude de cohorte (1), Bukhbinder *et al.*, ont utilisé une grande base de données médico-administrative américaine pour appairer plus de 900 000 personnes

âgées de plus de 65 ans vaccinés contre la grippe à autant d'individus non vaccinés à l'aide de score de propension. Les sujets inclus ne présentaient aucun signe de démence au cours des 6 années précédant l'étude, étaient âgés en moyenne de 73,7 ans et étaient des femmes pour 57% d'entre eux.

Les résultats indiquaient qu'au cours de la période de suivi d'une durée médiane de 4 ans, les personnes âgées sans troubles cognitifs ayant reçu au moins un vaccin contre la grippe présentaient une réduction spectaculaire de 40% du risque de développer une MA (RR=0,60 ; IC à 95% : 0,59 - 0,61). Les auteurs présentaient un nombre de sujets à vacciner (NNT) de 29,4 pour éviter l'apparition d'un cas de MA.

Bien que cette étude ait utilisé un grand échantillon, la durée limitée du suivi et les biais inhérents au

design observationnel, notamment la confusion résiduelle malgré le score de propension ou des erreurs potentielles dans la classification de l'exposition (biais de temps immortel), limitent la portée des conclusions. D'autres recherches sont encore nécessaires pour valider cette hypothèse. L'intérêt de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées étant déjà par ailleurs bien démontrée.

(1) [Bukhbinder AS et al. Risk of Alzheimer's Disease Following Influenza Vaccination: A Claims-Based Cohort Study Using Propensity Score Matching. J Alzheimers Dis. 2022;88\(3\):1061-1074.](#)



CLOZAPINE, UN NOUVEAU RISQUE : HÉMOPATHIES MALIGNES

Sarah Puech (interne), François Montastruc (Toulouse)

La clozapine est un antipsychotique antagoniste dopaminergique D2, utilisé dans la schizophrénie résistante. Parmi ses effets indésirables, le risque de neutropénie et d'agranulocytose est bien décrit et nécessite une surveillance régulière de la numération des globules blancs et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles.

Début 2020, une équipe française a mis en évidence un nouveau risque augmenté de déclaration d'hémopathies malignes chez des patients ayant reçu de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques, à partir de données issues de la base mondiale de pharmacovigilance (1).

Une étude cas témoin nichée dans une cohorte a confirmé ce risque d'hémopathies malignes associées à l'utilisation au long cours de clozapine (2). A partir d'une cohorte de 61 889 patients atteints de schizophrénie, les auteurs ont identifié 375 patients présentant une hémopathie maligne. Parmi les 13 712 patients exposés à la clozapine, 102 patients présentaient une hémopathie maligne, ce qui correspond à un taux d'incidence cumulé de 61 cas pour 100 000 personnes-années. Les types d'hémopathies malignes étaient les lymphomes et les leucémies. En comparaison à des patients exposés à d'autres antipsychotiques, les

patients exposés à la clozapine avaient un risque augmenté d'hémopathies malignes OR=2,11 (IC 95% : 1,59-2,8). Ce risque n'est pas retrouvé avec les autres antipsychotiques.

En pratique, la clozapine augmente probablement à long terme le risque d'hémopathies malignes. En considérant la faible incidence de ces cancers, la différence de risque ne remet pas en cause la balance bénéfices/risques de la clozapine, mais souligne l'importance d'une surveillance renforcée des lignées sanguines sur le long cours.

(1) [Chrétien B, Lelong-Boulouard V, Chantepie S, Sassié M, Bertho M, Brazo P, Humbert X, Alexandre J, Fedrizzi S, Dolladille C. Haematologic malignancies associated with clozapine v. all other antipsychotic agents: a pharmacovigilance study in VigiBase®. Psy.](#)

(2) [Tiihonen J, Tanskanen A, Bell JS, Dawson JL, Kataja V, Taipale H. Long-term treatment with clozapine and other antipsychotic drugs and the risk of haematological malignancies in people with schizophrenia: a nationwide case-control and cohort study in Finl](#)



SERTRACONAZOLE ET GROSSESSE: DES PREMIERES DONNEES RASSURANTES

Isabelle Lacroix (Toulouse)

La mycose vulvo-vaginale est l'une des infections les plus fréquentes chez la femme enceinte, surtout au 3ème trimestre de grossesse, en raison notamment des modifications hormonales. Entre 25 et 46% des femmes enceintes présenteraient des symptômes caractéristiques d'une candidose vaginale. Le traitement de ce type d'affection au cours de la grossesse est nécessaire afin de prévenir des complications maternelles et fœtales et notamment le risque de naissance prématurée. Parmi, les médicaments antifongiques les plus utilisés chez les femmes enceintes, l'éconazole et le sertaconazole sont les plus utilisés. Pour l'éconazole, il existe des données rassurantes dans la littérature médicale sur son

utilisation pendant la grossesse. A l'inverse, le sertaconazole était fortement utilisé alors qu'aucune étude n'avait évalué les éventuels risques chez la femme enceinte. Nous avons donc mené une étude dans notre base de données EFEMERIS (www.efemeris.fr) qui croise, chaque année depuis 2004, les données de prescriptions de médicaments et les issues de grossesse des femmes de Haute-Garonne, et qui incluait au moment de l'étude 144 240 femmes enceintes. Nous avons comparé les 16 222 femmes exposées au sertaconazole pendant leur grossesse (11,2%) à 91 976 femmes non exposées aux azolés. Le taux d'interruptions de grossesse (fausses couches, interruption médicale de grossesse...) chez les femmes exposées au sertaconazole au cours de la grossesse était comparable à celui des femmes non exposées (HRa=0,92 [0,78-1,08]). De

même, le taux de malformations congénitales majeures chez les fœtus/nouveau-nés exposés in utero au 1er trimestre de grossesse au sertaconazole (ORa=1,01 [0,84-1,21]) n'était pas statistiquement différent de celui des fœtus/nouveau-nés non exposés. L'étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de prématurité (HRa=1,06 [0,95-1,17]) chez les nouveau-nés de mères exposées au sertaconazole au cours de la grossesse. Cette première étude sur sertaconazole et grossesse rapporte des données rassurantes concernant l'exposition au sertaconazole par voie locale pendant la grossesse.

D'après "Araujo M, Hurault-Delarue C, Sommet A, Damase-Michel C, Lacroix I. Topical sertaconazole during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcome and major congenital anomalies: Comparative study in the EFEMERIS database. Mycoses. 2022;65:481-9".



AUGMENTATION DU RISQUE DE TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT APRÈS EXPOSITION AU TOPIRAMATE (EPITOMAX®) IN UTERO

Marie-André Thompson (Montpellier)

Le topiramate est un anti-épileptique, indiqué aussi dans le traitement prophylactique de la migraine. Un usage détourné dans l'aide à la perte de poids a aussi pu être observé.

En ce qui concerne son utilisation chez la femme en âge de procréer, rappelons qu'en raison d'un effet inducteur enzymatique modéré, une diminution de la contraception hormonale est possible. Or le topiramate est un tératogène avéré, qui augmente le risque de malformations : en particulier fentes labiales et palatines,

hypospadias, retard de croissance in utero, possibilité de microcéphalie et d'atteintes d'autres systèmes.

Une étude de cohorte publiée le 31 mai 2022, à partir de plusieurs registres nordiques, avec des données colligées entre 1996 et 2017 et portant les médicaments antiépileptiques en général a mis en évidence un sur-risque de survenue de troubles du neurodéveloppement après exposition in utero au topiramate (1).

Cette étude a suivi un total de près de 4,5 millions de mère-enfant, avec inclusion de 24 825 enfants exposés in utero à au moins un médicament antiépileptique (65% dans l'indication d'épilepsie) et suivis en moyenne jusqu'à leur 8ème année.

(suite à la page suivante)



Le diagnostic a été établi par des professionnels de santé spécialisés. Le traitement des mères a été défini d'après des registres de prescription (considérées exposées avec au moins une prescription depuis leur date des dernières règles jusqu'à la naissance) ; 471 enfants ont été exposés in utero au topiramate. Il est retrouvé dans cette étude un sur-risque de survenue de troubles du spectre autistique multiplié par 2,8 (HR 2,8, 95% CI : 1,4-5,7) et de déficience intellectuelle multiplié par 3,5 (HR 3,5, 95%CI 1,4-8,6) chez les enfants exposés in utero au valproate en monothérapie antiépileptique, par rapport à ceux dont la mère atteinte d'épilepsie n'a pas été exposée à un traitement antiépileptique. Comme pour d'autres antiépileptiques, ce risque est dose-dépendant, nettement augmenté et significatif pour des posologies ≥ 100 mg/j. Dans cette

étude, le sur-risque retrouvé avec le topiramate est proche, voire supérieur à celui du valproate. S'agissant d'une nouvelle information majeure de sécurité, des modifications de conditions de prescription et de délivrance aux femmes ont été annoncées le 6 octobre dernier par l'ANSM : prescription initiale prochainement réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie et accord de soin signé par la patiente. Il est rappelé que, chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans contraception hautement efficace (rappelons que la contraception hormonale peut être inefficace), le topiramate ne doit pas être utilisé dans l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue et qu'il ne doit pas être utilisé dans la prophylaxie de la migraine ni dans tout autre situation hors de l'autorisation de mise sur le marché.

(1) [Björk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Hálfðánarson Ó, Iqbal J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Christensen J. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability](#)

<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodevelopmentaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes>



ADDICTOVIGILANCE

NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE DÉRIVÉS DE LA KÉTAMINE

Valentine Piquet, Hélène Peyrière
(Montpellier)

Des cas de consommation de deschlorokétamine (DCK) et de 2-fluorodeschlorokétamine (2-FDCK) - des dérivés de la kétamine - ont, pour la première fois, été signalés au centre d'addictovigilance de Montpellier en 2022. La DCK est une nouvelle drogue de synthèse appartenant, comme la kétamine, à la classe des arylcyclohexamines. Les effets recherchés par la consommation de cette substance sont principalement décrits sur des forums liés aux drogues (PsychonautWiki, Psychoactif...) et consistent en un sentiment de dissociation, d'hallucinations, ainsi que d'euphorie, d'amélioration de l'humeur et d'empathie. Selon une étude, la DCK présente un profil pharmacocinétique similaire à celui de la kétamine (1). Elle serait légèrement plus puissante que la kétamine et sa durée d'action plus longue. Selon les utilisateurs, la dose orale de DCK à des fins récréatives est de 10-50 mg (100 à 300 mg pour la kétamine) avec une durée d'action de 4 à 6 h (environ 4h pour la kétamine) (2).

Son activité la plus probable, similairement à celle de la kétamine, est un antagonisme des récepteurs N-méthyl-

D-aspartate (NMDA) (3). Les effets indésirables signalés sont les suivants : nystagmus, nausées, tachycardie, troubles moteurs, confusion, amnésie et détresse respiratoire.

La 2FDCK (2-fluorodeschlorokétamine), un autre dérivé de synthèse de la kétamine, possède des effets similaires à ceux de la kétamine et de la DCK. Elle est généralement consommée à des doses allant de 25 à 70 mg, pour une durée d'action totale de 2 à 5h (4).

Ces substances (DCK et 2-FDCK) ont été collectées via le dispositif SINTES suite à des effets indésirables, et leur analyse n'a pas révélé d'adultération des produits.

Le marché des drogues de synthèse est encore en évolution. Les professionnels en lien avec les usagers de ces substances et les centres d'addictovigilance doivent être attentifs à ces usages et leurs conséquences éventuelles.

(1) Štefková-Mazochová K. et al. *Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and behavioural studies of deschloroketamine in Wistar rats. British Journal of Pharmacology*, 179(1), 65-83.

(2) PsychonautWiki. (2022, 15 septembre). Deschloroketamine. PsychonautWiki. Consulté le 16 septembre 2022, à l'adresse <https://psychonautwiki.org/wiki/Deschloroketamine>

(3) Kim, J. M., Han, B., Min, H. K., Yun, J., Kim, Y. H., Choi, S. O. & Kang, M. S. (2022, février). *Rewarding and reinforcing effects of two dissociative-based new psychoactive substances, deschloroketamine and diphenidine, in mice. Pharmacology Biochemistry*

(4) Psy, B. (2022, 18 septembre). 2-Fluorodeschloroketamine. PsychonautWiki. Consulté le 16 septembre 2022, à l'adresse <https://psychonautwiki.org/wiki/2-Fluorodeschloroketamine>





QUELLES SONT LES PATHOLOGIES ORO-FACIALES OBSERVÉES DANS UN CONTEXTE D'ABUS DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES ?

Laura Simonet, Camille Ponté, Kadiatou Sy, Kerstin Gritsch, Maryse Lapeyre-Mestre, Benjamin Rolland, Emilie Jouanjus (Toulouse)

De nombreuses observations rapportent une mauvaise santé buccodentaire chez les usagers de substances psychoactives, sans précision systématique du type de pathologies orofaciales associées et sans savoir si l'origine est liée à des habitudes de vie (hygiène et alimentation notamment) ou imputable directement aux substances consommées.

Afin d'apporter de premiers éléments de réponse, nous avons analysé les données disponibles en réalisant une revue systématique de la littérature scientifique. Nous avons sélectionné les publications référencées dans la base de données MEDLINE jusqu'au 31/12/2020 qui rapportaient des pathologies des dents, des tissus buccodentaires, et

plus largement de la sphère orale, dans un contexte d'abus de substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non (à l'exception de l'alcool et du tabac). Au total, 48 articles publiés entre 1984 et 2020 ont été inclus dans notre analyse. On dénombrait 28 études observationnelles et 20 rapports de cas ou séries de cas. Les auteurs de ces publications proviennent de nombreux pays, couvrant tous les continents. Les pathologies les plus représentées dans les cas rapportés étaient les atteintes nasales et/ou palatines chez les consommateurs de cocaïne et d'opioïdes par voie intranasale (« snif »).

Concernant les études observationnelles, 20 se sont intéressées à l'état général de la santé buccodentaire de sujets polyconsommateurs de substances psychoactives, 5 ont évalué la fonction temporo-mandibulaire, l'usure dentaire et la perte de dents, et 3 se sont intéressées à la qualité de vie et à l'hygiène buccodentaire associées aux affections orales chez les usagers. Notre analyse retrouve un état dégradé de la santé oro-faciale des usagers qui abusent de substances psychoactives (état de santé évalué notamment par l'indice DMFT qui comptabilise le nombre de dents cariées, absentes ou obturées), avec l'identification de caractéristiques communes pour certains tableaux cliniques (citons par exemple le bruxisme retrouvé chez les usagers de psychostimulants comme la cocaïne ou la MDMA 'ecstasy' entraînant des troubles d'occlusion dentaire ou des troubles temporo-mandibulaires). Le caractère

multifactoriel de la survenue des effets délétères de l'abus de substances psychoactives pour la cavité orale et la face est confirmé. En effet, il ressort de notre synthèse que les propriétés pharmacologiques intrinsèques des substances consommées rendent compte des pathologies rapportées dans la littérature et s'ajoutent à celles de l'alcool et du tabac utilisés de façon concomitante, et que des facteurs extrinsèques interviennent également, tels qu'une alimentation mal équilibrée ou défaillante, une mauvaise hygiène bucco-dentaire ou encore la voie d'administration des substances.

Ainsi, la question des répercussions sanitaires de l'abus de substances psychoactives sur la sphère oro-faciale est vaste. Au vu des connaissances actuelles, cette question mériterait de faire l'objet de travaux spécifiques permettant de mesurer l'association entre l'exposition à ces substances et le risque associé de survenue de pathologies oro-faciales et qui prendraient en compte les facteurs de confusion déjà bien identifiés comme les habitudes de vie ou le statut économique et social. En parallèle, la déclaration des cas de complications oro-faciales liées à l'abus d'une substance psychoactive et rencontrés par les professionnels de terrain spécialisés, permet d'améliorer les connaissances cliniques et participe à une vigilance constante. La déclaration de ces cas relève de l'Addictovigilance et peut se faire via le site suivant :

signalement-sante.gouv.fr



LES RISQUES LIÉS À LA CONTREFAÇON DES MÉDICAMENTS

Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou son origine véritable. La contrefaçon médicamenteuse concerne principalement les pays du Sud (jusqu'à 30% des médicaments seraient y faux : antipaludéens, antituberculeux, antibiotiques, analgésiques, vaccins...) mais aussi les US et l'Europe, sur internet, surtout pour les médicaments onéreux (anticancéreux, facteurs de croissance, immunosuppresseurs) mais aussi pour les médicaments de l'impuissance, de l'obésité, les hormones, les psychotropes ; ceci étant favorisé par les différences de prix entre les États Membres.

Les motivations des acquéreurs sont économiques (obtenir un prix nettement inférieur à celui officinal) ou pour l'obtention de médicaments interdits (dopants, hormones, anorexigènes...) ou sur prescription médicale, en toute discrétion sur internet (médicaments des troubles de l'érection).

Les risques sont, d'une part, liés à la quantité. Si des cas de surdosage ont été rapportés (ex. glibenclamide six fois trop dosé en Chine en 2009 : 2 hypoglycémies mortelles), le médicament contrefait ne contient souvent aucun principe actif ou bien en quantité insuffisante. Dans ce cas, le patient risque l'échec thérapeutique et une perte de chance. Selon l'OMS, les

traitements antipaludéens contrefaits auraient entraîné le décès de plus de 120 000 enfants africains de moins de 5 ans en 2013 (1). Aux USA en 2012, une contrefaçon de l'Avastin® (bévacizumab) a circulé, elle ne contenait aucun principe actif. Au Royaume-Uni en 2007, de l'olanzapine sous dosée a été détectée dans la chaîne d'approvisionnement légale. En cas de sous-dosage, le développement de résistance existe pour les anti-infectieux. D'autre part, la présence de substance toxique, d'excipients nocifs ou d'autres médicaments expose le patient à des effets indésirables divers parfois graves. En Tanzanie en 2009, un faux sirop de paracétamol contenant du diéthylène glycol a entraîné la mort de 84 enfants. Aux Etats-Unis en 2008, un stock d'héparine contrefaite importé de Chine et contenant du sulfate de chondroïtine a entraîné 81 décès.

Comment identifier les médicaments contrefaits ? Leur détection est difficile en raison des moyens modernes de production. Il faut être alerté par l'absence d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables inattendus en particulier pour les médicaments vendus sur internet. En Europe, près de 50% des médicaments vendus sur internet en dehors des sites légaux seraient des faux et, à ce jour, aucun cas de médicaments contrefaits n'a été détecté en France dans le circuit de distribution officiel. Dans tous les cas, déclarer au CRPV !

https://www.liberation.fr/planete/2015/05/02/plus-de-120-000-enfants-africains-morts-en-2013-a-cause-de-faux-medicaments_1284342/



Qatar : analgésiques dissimulés dans des boîtes de conserve de haricots (Opération Interpol PANGEA 2021)



MÉSUSAGE DE L'AGONISTE DU GLP-1 SÉMAGLUTIDE OZEMPIC® POUR LA PERTE PONDÉRALE

Yasmine Mossazadeh (externe),
François Montastruc (Toulouse),
Geneviève Durrieu (Toulouse), Jean-
Luc Faillie (Montpellier)

La course pour la perte de poids prend un nouveau virage. Un challenge a émergé sur le réseau social TikTok avec le hashtag #ozempicchallenge, qui cumule plusieurs millions de vues. Les vidéos mettent en scène des utilisateurs s'injectant du l'antidiabétique sémaglutide et vantant leur « spectaculaire » perte de poids. Le réseau des CRPV a observé des cas de mésusage concernant des utilisations ou des prescriptions chez des patients non diabétiques en vue d'une perte pondérale.

L'augmentation importante de l'utilisation de ces produits provoque actuellement des tensions d'approvisionnement préjudiciables à la prise en charge des patients diabétiques. Le réseau des CRPV a observé des cas de mésusage concernant des utilisations ou des prescriptions chez des patients non diabétiques en vue d'une perte pondérale.

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1. Le GLP-1 est une incrépine agissant sur l'homéostasie glucidique. Elle agit sur le pancréas en stimulant l'insulino-sécrétion et en diminuant la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante. Elle ralentit la vidange

gastrique et entraîne un effet satiétogène qui diminue la prise alimentaire à l'origine de cette perte de poids (1). Ce médicament entrainerait également une diminution de l'appétence pour l'alimentation riche en graisse (2-3). Plusieurs essais cliniques ont mis en évidence une perte de poids par rapport aux comparateurs jusqu'à 15% de poids corporel sur une durée d'un an (4). Bien que le sémaglutide ait obtenu une autorisation d'accès compassionnel avec la spécialité WEGOVY® pour la perte de poids chez des patients ayant des comorbidités liées au poids, il est important que rappeler que son utilisation doit se faire dans le respect des indications, de l'AMM, encadré médicalement et non pas dans le cadre d'une performance sur les réseaux sociaux. Cette vigilance est à porter également sur les autres analogues du GLP-1 indiqués dans le diabète de type 2 et potentiellement détourné pour la perte pondérale : TRULICITY® (dulaglutide), VICTOZA® (liraglutide), BYETTA® (exenatide LI) et BYDUREON® (exenatide LP).

Dans un contexte où règnent les diktats prônant le corps parfait à tout prix, les médicaments amaigrissants font rapidement l'objet de mésusage exposant les patients à des effets indésirables potentiellement graves. Ainsi, pour les analogues du GLP-1, outre des troubles digestifs très fréquents, des effets indésirables graves sont rapportés : lithiases biliaires

provoquées en partie par des pertes de poids excessives, pancréatites aiguës, cancers de la thyroïde voire du pancréas, constipations sévères allant jusqu'à l'obstruction intestinale, réactions d'hypersensibilité ou insuffisances rénales.

- (1) [Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A., & Wadden, T. A. \(2021\). Semaglutide for the treatment of obesity. Trends in Cardiovascular Medicine.](#)
- (2) [Christou, G. A., Katsiki, N., Blundell, J., Fruhbeck, G., & Kiortsis, D. N. \(2019\). Semaglutide as a promising antiobesity drug. Obesity Reviews, 20\(6\), 805-815.](#)
- (3) [Singh, G., Krauthamer, M., & Bjalme-Evans, M. \(2022\). Wegovy \(semaglutide\): a new weight loss drug for chronic weight management. Journal of Investigative Medicine, 70\(1\), 5-13.](#)
- (4) [Wilding, J. P., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, L., ... & Kushner, R. F. \(2021\). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. New England Journal of Medicine.](#)

Pour aller plus loin: Avis de la SFPT
[#F001 MÉSUSAGE DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS AU GLP-1 EN TANT QUE PRODUIT AMAIGRISSANT](#)



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

En conclusion, il faut rester très vigilant face à toute nouvelle demande de prescription d'agoniste des récepteurs au GLP-1, il faut refuser la délivrance de ces médicaments en dehors des indications de l'AMM et signaler les éventuelles falsifications d'ordonnance à l'ARS Occitanie (ars31-alerte@ars.sante.fr). Pour toute question ou signalement de mésusage ou d'effet indésirable en lien avec cette problématique, vous pouvez contacter votre CRPV. »



SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

Sarah Baklouti, Peggy Gandia (Toulouse)

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est une approche permettant l'optimisation du schéma posologique grâce à la détermination d'un paramètre individuel d'exposition (e.g., une concentration plasmatique à un instant t ; l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps [ASC] entre deux administrations) et de son interprétation au regard des effets attendus (i.e., efficacité / effets indésirables).

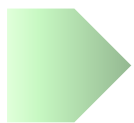
Eligibilité d'un médicament au STP

Les médicaments éligibles au STP sont les médicaments dont :

- (i) la relation entre exposition et effet (i.e., relation PK/PD) est bien définie,
- (ii) l'index thérapeutique est étroit (i.e., l'intervalle des expositions garantissant l'efficacité tout en limitant la toxicité est faible),
- (iii) la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques est importante. Cette variabilité est due à des différences démographiques (âge, poids, sexe...) et physiopathologiques (insuffisance rénale ou hépatique, choc septique...) entre les individus.

Différents types de STP

Trois types de STP peuvent être utilisés en pratique hospitalière, que nous avons arbitrairement définis par niveau 1, 2 et 3.



Le **STP de niveau 1** vise à comparer la concentration (plasmatique/sérique) en médicament déterminée sur un prélèvement sanguin réalisé à un instant précis, à un intervalle de référence. Cet intervalle est habituellement établi par des Sociétés Savantes à partir d'études cliniques réalisées le plus souvent après commercialisation du médicament.

Les prélèvements sanguins doivent être réalisés une fois l'état d'équilibre atteint (i.e., le profil cinétique est reproductible d'une prise à l'autre) et à un instant précis entre deux administrations successives (usuellement avant réadministration du médicament), pour que la valeur puisse être interprétée. En revanche, si les instants de prélèvement ne sont pas respectés, la concentration n'est plus comparable à l'intervalle de référence. De même, si le patient présente des caractéristiques physiopathologiques différentes de celles retrouvées dans la population ayant servi à établir les intervalles (obésité, insuffisance rénale...), le STP de niveau 1 n'est plus applicable (Figure 1).

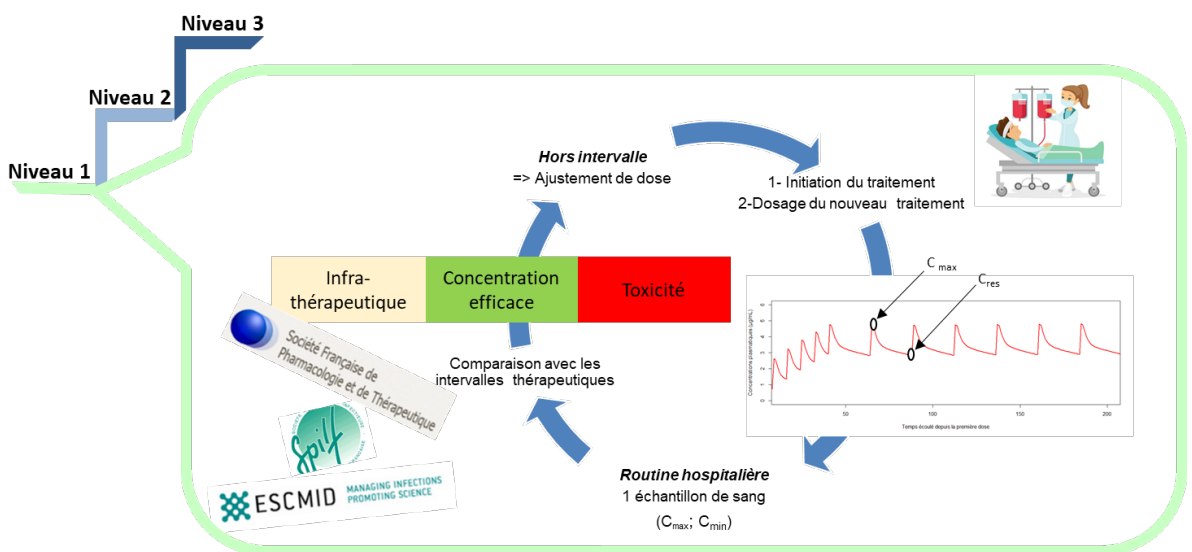


Figure 1 : Suivi thérapeutique pharmacologique de niveau 1 – interprétation d'une concentration à un instant précis





Le **STP de niveau 2** implique l'utilisation d'un modèle de pharmacocinétique de population (PKpop), lequel permet de proposer un intervalle de référence propre à chaque patient. Un modèle de PKpop est un modèle mathématique et statistique qui décrit la pharmacocinétique d'un principe actif dans une population donnée (e.g., patients de réanimation, patients ayant une obésité...).

De façon plus explicite, il informe sur le profil cinétique médian retrouvé dans la population étudiée et sur la variabilité attendue autour de ce profil médian (Figure 2). A titre d'exemple, un modèle de PKpop prenant en compte l'état de la fonction rénale permet de proposer un intervalle de référence pour les patients insuffisants rénaux. Toutefois, ce STP de niveau 2 s'avère insuffisant dès lors que la détermination de l'ASC est requise pour évaluer l'exposition d'un patient à un médicament. Cette limite a conduit tout naturellement à la mise en place d'un STP de niveau 3.

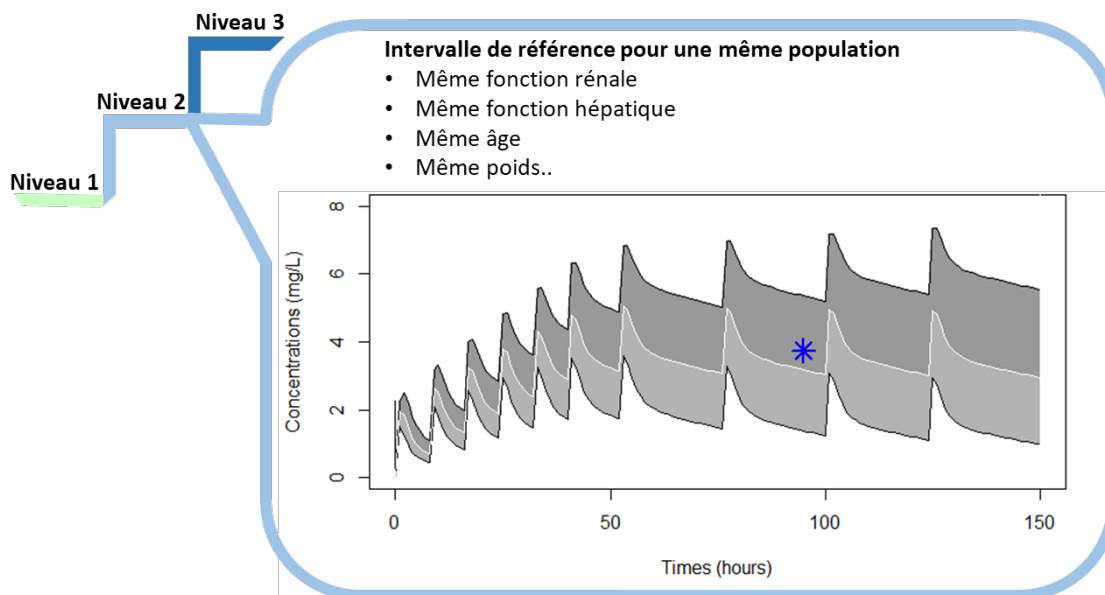


Figure 2 : Suivi thérapeutique pharmacologique de niveau 2. La zone grisée représente l'ensemble des profils cinétiques attendus dans la population à laquelle appartient le patient, en termes de caractéristiques socio-démographiques et physiopathologiques. Le trait blanc représente le profil cinétique médian. Les deux traits noirs représentent la zone préconisée pour optimiser la réponse au traitement.



Le **STP de niveau 3** permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques d'un patient et donc son profil cinétique complet à partir d'un nombre limité de prélèvements (i.e., 1 ou 2 prélèvements sanguins en pratique hospitalière). (Figure 3).

L'avantage de cette approche est qu'elle permet de déterminer l'ASC, critère de référence en termes d'efficacité et de toxicité pour la majorité des médicaments. L'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels se base sur un calcul de probabilité prenant en compte les données du modèle de PKpop (i.e., paramètres de population) et les concentrations en médicament mesurées chez un patient (quel que soit les instants de prélèvement, dès lors que ces instants sont correctement documentés par les équipes médicales). Outre l'estimation de l'ASC et son interprétation pharmacocinétique-pharmacodynamique visant à déterminer si le patient est correctement exposé ou pas, cette approche permet également une individualisation du schéma posologique, parfois différent de celui préconisé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, pour optimiser les chances de réponse au traitement. Toutefois, cette approche nécessite de rassembler sur un même site des compétences en pharmacocinétique et en modélisation. Ceci justifie que ce STP de niveau 3 ne soit pas pleinement déployé à ce jour sur l'ensemble des centres hospitaliers français.



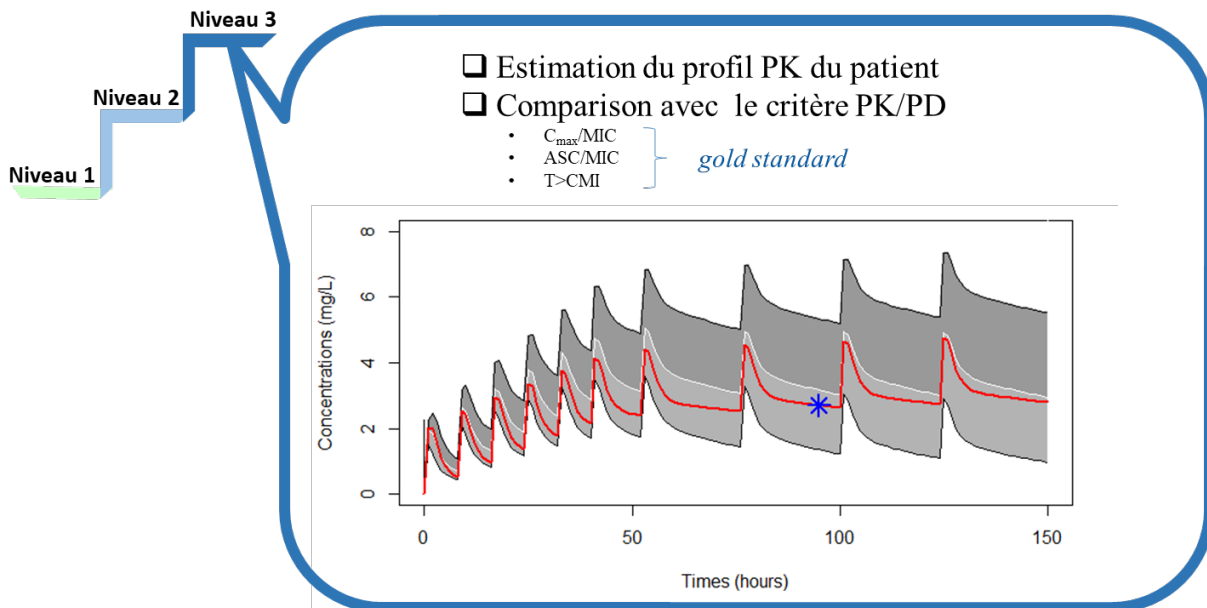


Figure 3 : Suivi thérapeutique pharmacologique de niveau 3. La zone grisée représente l'ensemble des profils cinétiques attendus dans la population à laquelle appartient le patient, en termes de caractéristiques socio-démographiques et physiopathologiques. Le trait blanc représente le profil cinétique médian. Les deux traits noirs représentent la zone préconisée pour optimiser la réponse au traitement. Le trait rouge représente le profil cinétique estimé pour le patient pour lequel nous disposons d'une concentration mesurée à un instant t (étoile bleue). A partir du profil estimé du patient (courbe rouge), l'ASC entre deux administrations peut être estimée en vue d'une comparaison au critère d'efficacité (e.g., ASC/CMI , C_{max}/CMI , $T > CMI$ pour les antibiotiques)