



BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

INFOS IMPORTANTES - ALERTES

Page 3

L'ORDONNANCE DU MOIS

Page 4

- A vous de jouer!

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Page 5

- La réponse immunitaire anti-idiotype
- L'espoir des oligonucléotides antisens

PHARMACOVIGILANCE

Page 6

- Mucoviscidose et médicaments modulateurs du canal CFTR
- Gynécomasties médicamenteuses
- Mésusage de la cyproheptadine
- Œdèmes périphériques d'origine médicamenteuse

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Page 11

- Iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées
- Risque d'hospitalisation accru chez les femmes pour hyponatrémie induite par les diurétiques

MEDICAMENT ET REPRODUCTION

Page 12

- Grossesse et cancer du sein
- Pilule du lendemain et contraception hormonale ?

ADDICTOVIGILANCE

Page 13

- Marqueurs biochimiques du cycle de la vitamine B12 dans le diagnostic de l'intoxication au protoxyde d'azote
- Alprazolam : abus et association dangereuse avec les opioïdes en France

PHARMACOLOGIE SOCIALE

Page 15

- Malade, Patient et Usager : de la polysémie à la confusion

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

Page 16

- Clozapine : apport de la pharmacogénétique
- Faut-t-il adapter la posologie des médicaments psychotropes chez les patients dialysés ?

EDITORIAL

ERASME est un projet régional de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse et d'amélioration et sécurisation de la prise en charge médicamenteuse chez les personnes âgées dépendantes et les personnes en situation de handicap.

Financé par l'ARS Occitanie, il vise à proposer un accompagnement aux Établissements et Services Médico-Sociaux (ESMS) : les Établissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), les Foyers d'Accueil Médicalisés (FAM) et les Maisons d'Accueil Spécialisées (MAS). Ce dispositif a été mis en place pour la première phase d'action en janvier 2021 et sera poursuivi jusqu'en fin 2023, déployé dans 4 départements avec 2 départements en Occitanie-Est : le Gard et l'Hérault et 2 autres en Occitanie-Ouest : la Haute-Garonne et le Tarn. A ce jour près de 60 ESMS volontaires et adhérant au projet sont inclus dans les 4 départements.

Le dispositif réunit les compétences de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) Occitanie, les deux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier et Toulouse et le Réseau d'Enseignement et d'Innovation pour la Pharmacie d'Officine (REIPO). Il s'agit d'un accompagnement personnalisé : un questionnaire a été envoyé à chaque structure pour identifier dans un premier temps leurs besoins principaux (nécessité d'intervention sur le circuit du médicament, formation sur une classe médicamenteuse ou un type d'effet indésirable, déclaration d'effet indésirable,...). Après analyse et hiérarchisation des besoins, un accompagnement est proposé avec l'intervention successive ou concomitante des différentes structures (OMEDIT, REIPO, CRPV).

Les CRPVs sont chargés de former aux circuits de déclaration et de faciliter la déclaration des effets indésirables et de sensibiliser aussi bien au Bon Usage des médicaments qu'au risque médicamenteux. Ils ont aussi la mission d'informer sur le médicament en produisant des « fiches réflexes » sur des classes médicamenteuses ou des types d'effets indésirables. Ces actions se déroulent, en collaboration avec le REIPO, en organisant des visites sur place ou par des webinaires pour les professionnels.

Un bilan sera réalisé fin 2023 pour envisager une éventuelle extension du projet à d'autres départements et/ou établissements volontaires.

*Haleh Bagheri
Jean-Luc Faillie*



Toulouse



Montpellier

VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

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

NOUS CONTACTER

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Pr Agnès Sommet

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

Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

Pr Jean-Luc Faillie

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

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

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

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

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

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

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

Centre d'Addictovigilance

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

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

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

Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

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

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

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

Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

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

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



ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

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

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTERETS

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



INFORMATIONS IMPORTANTES ET ALERTES CONCERNANT LE BON USAGE ET LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS

ANSM

- Androcur (acétate de cyprotérone) : les mesures prises depuis 2018 ont permis une nette réduction du risque de méningiome (01/12/2022) : [lien](#)
- Etiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments : actualisation de la recommandation pour limiter le risque d'erreur médicamenteuse (20/12/2022) : [lien](#)
- Risque de méningiome et progestatifs : l'ANSM réunit un nouveau comité d'experts patients et professionnels de santé (20/01/2023) : [lien](#)
- Evolution du pictogramme grossesse : création d'un comité scientifique temporaire (24/01/2023) : [lien](#)
- Antarène Codéine (codéine-ibuprofène) : la prise prolongée, en cas d'abus et de dépendance, peut entraîner une toxicité rénale et intestinale pouvant conduire au décès (13/02/2023) : [lien](#)
- Les stérilets contenant le plus d'hormone présenteraient davantage de risque de troubles dépressifs (14/02/2023) : [lien](#)
- Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque : [lien](#)
- Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 (30/03/2023) : [lien](#)

EMA

- Médicaments à base de pholcodine : retrait des autorisations de mise sur le marché de l'Union Européenne (décembre 2022) : [lien](#)
- Baricitinib (Olumiant) : alignement des recommandations posologiques avec les autres inhibiteurs de Janus Kinase pour les patients présentant certains facteurs de risque (janvier 2023) : [lien](#)
- Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : cas fatals d'insuffisance hépatique aigüe (janvier 2023) : [lien](#)
- Initiation de la réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments contenant de la pseudoéphédrine (février 2023) : [lien](#)

HAS

- La HAS actualise ses recommandations de bon usage des médicaments de l'ostéoporose (24/01/2023) : [lien](#)

SFPT

- Mésusage des agonistes des récepteurs au GLP-1 en tant que produit amaigrissant (04/12/2022) : [lien](#)
- Inefficacité clinique des anticorps anti-substance amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (19/12/2022) : [lien](#)
- Alerte sur le risque d'abus/dépendance avec la gabapentine et la prégabaline (11/12/2022) : [lien](#)
- Intérêt des fibrates dans la réduction des risques cardiovasculaires (19/12/2022) : [lien](#)
- Les médicaments vasoconstricteurs pour le traitement des symptômes liés au rhume (01/02/2023) : [lien](#)
- Les effets indésirables des vaccins à ARNm contre la COVID-19 (01/02/2023) : [lien](#)
- Vaccination contre la COVID-19 et grossesse (01/02/2023) : [lien](#)
- Les fluoroquinolones doivent être évitées en pratique courante (13/02/2023) : [lien](#)



ORDONNANCE DU MOIS, À VOUS DE JOUER !

Yoann Zelmat, François Montastruc (Toulouse)

Un patient de 74 ans présente des chutes à répétition depuis quelques semaines. Dans ses antécédents, vous savez qu'il présente une hypertrophie bénigne de la prostate et des douleurs neuropathiques.

Son ordonnance actuelle est la suivante : **alprazolam** Xanax® 1 mg le soir, **rispéridone** Risperdal® 1 mg/j, **prégabaline** Lyrica® 300 mg 2x/j et **alfuzosine** Xatral® 2,5 mg 3x/jour, **simvastatine** Zocor® 20 mg/j et **acétylsalicylate de lysine** Kardegic® 75 mg/j.

Vous suspectez une participation médicamenteuse aux chutes récentes. **Quels sont les médicaments qui peuvent être à l'origine de ces chutes ?**

Réponse :

Rappel Pharmacologique

La **rispéridone** est un antipsychotique par ces effets antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques D2 mais aussi sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A. Parmi la classe des antipsychotiques, il possède des propriétés latérales antagoniste alpha-1 adrénergique.

L'**alprazolam** est une benzodiazépine anxiolytique à ½ vie d'élimination longue (~ 9 à 20h) potentialisant l'effet du GABA en se liant aux récepteurs GABA de type A.

La **prégabaline** est un antiépileptique également indiqué dans les douleurs neuropathiques Elle agit comme un inhibiteur des canaux calciques voltages dépendants. Il réduirait ainsi l'excitabilité neuronale et donc la transmission nociceptive.

L'**alfuzosine** est un antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques, notamment présent au niveau des muscles de la prostate et du col vésical.

L'atorvastatine est un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

L'**acétylsalicylate** à faible dose est utilisée pour son action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire.

Deux grands groupes d'effets des médicaments peuvent favoriser les chutes :

Les médicaments à **effets sédatifs** peuvent entraîner des troubles de la vigilance et donc favoriser les chutes. Sont notamment concernés les médicaments agissant directement sur les **voies GABAergiques** comme les **benzodiazépines** (alprazolam) ou indirectement comme la **prégabaline**. En règle générale, une monothérapie de benzodiazépine est à privilégier et parmi celles-ci celles avec une ½ vie d'élimination courte, comme par exemple l'oxazépam. La **rispéridone** peut également avoir un effet sédatif de par ses propriétés latérales antihistaminergiques H1.

Les médicaments qui exposent à des **hypotensions artérielles** ou à des **troubles du rythme cardiaque**. Parmi les médicaments pris par le patient, la **rispéridone** et l'**alfuzosine** possèdent des propriétés antagonistes alpha-1 adrénergique, responsables des effets hypotenseurs. La rispéridone peut également entraîner des troubles du rythme cardiaque qui peuvent potentiellement provoquer des chutes.

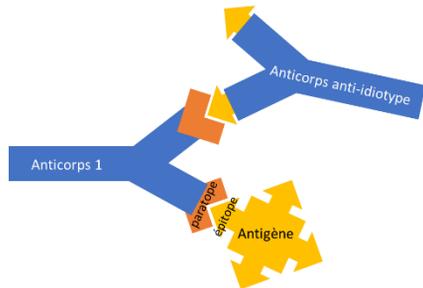
En conclusion, pour limiter les chutes d'origine médicamenteuse, il convient de limiter la prescription des médicaments sédatifs ou ayant des propriétés hypotenseurs. En pratique, dans cette ordonnance l'ensemble de ces médicaments peuvent être réévalué en fonction du contexte clinique, des antécédents et de l'historique des traitements du patient. En cas de potentielles interactions pharmacodynamiques, un avis auprès du **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)** peut être nécessaire concernant la suspension, le maintien ou l'adaptation des médicaments.



LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-IDIOTYPE : UN VIEUX CONCEPT POUR EXPLIQUER CERTAINS EFFETS INDÉSIRABLES AUTO-IMMUNS RARES DES INFECTIONS VIRALES ET DE LA VACCINATION

Pascale Palassin, Virginie Bres (Montpellier)

Certaines infections virales et, dans une moindre mesure, la vaccination sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables à médiation immunitaire. Une hypothèse a été formulée en 1974 pour expliquer ces effets, il s'agit des réponses immunitaires anti-idiotypes (1). Le site de l'antigène spécifiquement reconnu par un anticorps est appelé épitope. Le paratope d'un anticorps correspond à la région hypervariable et unique, capable de reconnaître spécifiquement un antigène donné et définit l'idiotype. La production d'anticorps spécifiques pour reconnaître et neutraliser spécifiquement un antigène peut, à son tour, engendrer, par mécanisme de régulation, la production d'anticorps secondaires appelés anticorps anti-idiotypes (ou anti-anticorps). Ces anticorps anti-idiotypes reconnaissent spécifiquement la région idiotype des anticorps primaires comme un antigène. La région hypervariable (idiotype) de ces anticorps anti-idiotypes, par effet miroir, a une structure très proche de celle de l'épitope de l'antigène initial. En raison de ce mimétisme structural, ces anticorps anti-idiotypes sont capables de se lier aux mêmes récepteurs que ceux ciblés par l'antigène initial et d'induire des phénomènes similaires (2), (3). Même si cela apparaît très intéressant, il demeure délicat d'évaluer les réponses anti-idiotypes potentielles en raison notamment de leur nature polyclonale et de la présence simultanée des deux types d'anticorps (anticorps 1 et anti-idiotype). Elles pourraient être à la fois impliquées dans la réponse antivirale (anticorps 1) et dans la survenue de certains effets indésirables immunologiques qui surviennent après une infection virale ou une vaccination, en fonction de l'expression tissulaire de la cible de l'antigène initial (4).

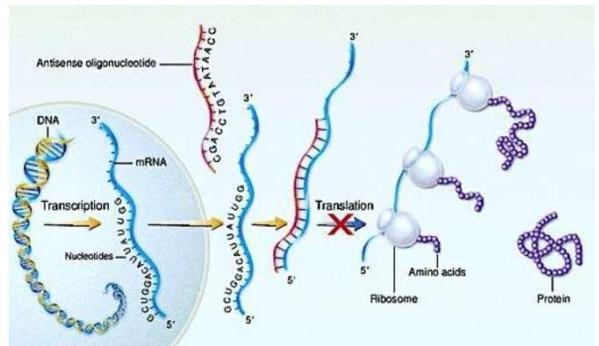


(1) Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Paris)*. 1974 Jan;125C(1-2):373-89. PMID: 4142565.
 (2) Paque RE, Miller R. Autoanti-idiotypes exhibit mimicry of myocyte antigens in virus-induced myocarditis. *J Virol*. 1991 Jan;65(1):16-22. doi: 10.1128/JVI.65.1.16-22.1991. PMID: 1845881; PMCID: PMC240484.
 (3) Cleveland WL, Wassermann NH, Sarangarajan R, Penn AS, Erlanger BF. Monoclonal antibodies to the acetylcholine receptor by a normally functioning auto-anti-idiotypic mechanism. *Nature*. 1983 Sep 1-7;305(5929):56-7.
 (4) Murphy WJ, Longo DL. A Possible Role for Anti-idiotype Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):394-396.

L'ESPOIR DES OLIGONUCLÉOTIDES ANTISENS

Sarah Raffanel, Kapinga Tumba, Hélène Catala (Toulouse)

Depuis quelques années, de nombreuses recherches s'intéressent aux oligonucléotides antisens (ASOs). Un oligonucléotide antisens est une chaîne d'acides nucléiques simple brin capable de se lier de manière complémentaire à une séquence d'ARN messager (ARNm) afin d'en moduler l'expression. Du fait de son adaptabilité, de grands espoirs sont placés dans cette technologie notamment dans les maladies avec peu d'alternatives thérapeutiques.



Une étude américaine de phase 3 visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un nouvel oligonucléotide antisens, l'eplontersen, chez des patients atteints de polyneuropathie amyloïde héréditaire médiée par la transthyréline (hATTR) est actuellement en cours au CHU de Toulouse. Cette maladie génétique rare est progressive, irréversible et mortelle. Elle est causée par des mutations du gène codant pour la transthyréline (TTR). Les protéines mutées s'agrègent sous forme de dépôts amyloïdes dans plusieurs organes et entraînent ainsi leur défaillance progressive, avec 2 phénotypes principaux : atteinte cardiaque ou atteinte sensitivomotrice. L'eplontersen se lie à l'ARNm de la TTR entraînant ainsi sa dégradation par la voie de la ribonucléase H (RNaseH). La RNaseH reconnaît le complexe [eplontersen - ARNm] et clive l'ARNm empêchant sa traduction en protéine. Ce médicament permet de réduire les taux de protéines TTR mutées dans la circulation sanguine et vise à ralentir l'évolution de la maladie. Les ASOs permettent de s'intéresser à de nouvelles cibles et offrent ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche. Les bénéfices cliniques et les effets indésirables, à court et à plus long terme, de restent à évaluer pour ces nouveaux médicaments qui connaissent un développement important.

(1) Askari, F.K., and McDonnell, W.M. (1996). Antisense-Oligonucleotide Therapy. *N. Engl. J. Med.* 334, 316-318 DOI: 10.1056/NEJM199602013340508



PHARMACOVIGILANCE

MUCOVISCIDOSE ET MÉDICAMENTS MODULATEURS DU CANAL CFTR : L'ESPOIR NE DOIT PAS FAIRE OUBLIER LA PRUDENCE !

CRPV Nord-Pas de Calais

Les grandes avancées thérapeutiques de ces dernières années dans le traitement de la mucoviscidose en rapport avec l'introduction des molécules modulatrices du canal CFTR (« -caftor ») ont permis de doubler l'espérance de vie des patients (à ce jour 40 à 50 ans) depuis les années 2000. Ces dernières constituent l'un des premiers traitements étiologiques de la mucoviscidose et leurs indications sont établies en fonction des profils mutationnels des patients. Elles peuvent être utilisées en monothérapie (potentiateur seul : l'ivacaftor) ou en bi/trithérapie (association d'un potentiateur et d'un ou deux correcteurs, ivacaftor avec élexacaftor, lumacaftor ou tézacaftor).

Trois déclarations d'effets indésirables, auxquelles nous avons été récemment confrontés, justifient, à notre avis, notre intérêt de pharmacovigilants sur ces médicaments :

- Un cas de cataracte unilatérale : cet effet a déjà été décrit dans la littérature médicale lors d'un traitement par « -caftor » mais uniquement chez les enfants et les adolescents. Cependant, 6 cas de survenue de cataracte chez des patients d'âge adulte, de 24 à 59 ans, sont recensés dans la Base Internationale de Pharmacovigilance (VigiBase®) lors d'un traitement avec l'une de ces molécules. Aucun cas de cataracte n'est recensé dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) à part notre cas récent.
- Un cas de troubles de l'humeur : ce type d'effet est décrit dans la littérature médicale. Dans la BNPV et dans VigiLyze® sont respectivement recensés 6 et 233 cas.
- Un cas de rhabdomyolyse aiguë lors d'un co-traitement par « -caftor » et atorvastatine. Les monographies de ces médicaments décrivent une interaction possible au niveau des transporteurs plasmatiques OATP1B1/OATP1B3, les « -caftor » inhibant la captation par ces transporteurs dont les statines sont substrats. Cette interaction a pour effet d'augmenter l'exposition systémique des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et donc leurs effets indésirables. Dans la BNPV et VigiLyze® sont respectivement recensés 8 et 9 cas.

Comme avec toute nouvelle classe de médicaments, il faut savoir rester vigilant sur tout symptôme inhabituel (en gravité, en fréquence ou en description) apparaissant après la mise sous traitement, même plusieurs mois après cela, participe à la meilleure prise en charge de nos patients.

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/>



MÉDICAMENT ET POIDS : MÉSUSAGE DE LA CYPROHEPTADINE

Léa Victor, François Montastruc (Toulouse)

Dans notre dernier bulletin, nous rapportions les cas de mésusage d'un analogue du GLP-1, le sémaglutide (Ozempic®) et l'impact des réseaux sociaux dans la diffusion d'un challenge pour la perte de poids. Nous présentons maintenant le cas inverse avec la cyproheptadine (Periactine®), utilisé pour la prise de poids. La cyproheptadine a un effet orexigène en lien avec ses propriétés antihistaminique H1 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2C. Ce mécanisme d'action est aussi retrouvé avec les neuroleptiques antipsychotiques qui sont aussi pourvoyeurs de fortes prises de poids. Le mécanisme d'action de la cyproheptadine est l'inverse de celui de certains médicaments anorexigènes retirés du marché comme le benfluorex (Mediator®), de la dexfenfluramine (Isomeride®) et de la fenfluramine (Ponderal®) (agonistes sérotoninergiques 5HT2C).

La cyproheptadine est indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques. Récemment, nous avons reçu des déclarations d'usage détourné de la cyproheptadine pour la prise de poids. Le mésusage à des fins orexigènes de la cyproheptadine a été pratiqué en France dès son autorisation sur le marché dans les années 70. Ces dernières années ce phénomène est réapparu majoritairement dans certains pays du continent africain avant d'arriver en France. On retrouvait

notamment une prévalence de mésusage de la cyproheptadine à des fins esthétiques dans la population de Kinshasa (Congo) de 70% (1).

Comme pour le sémaglutide, le mésusage de la cyproheptadine est relayé sur les réseaux sociaux et touche principalement un public de femmes jeunes. On retrouve notamment sur le réseau social Tiktok des vidéos de transformations physiques spectaculaires promouvant l'usage de la cyproheptadine avec plusieurs milliers de vue. Toujours via Tiktok, une pharmacienne fait la promotion de la cyproheptadine dans son usage détourné sans évoquer les risques liés à la prise de ce médicament. Certains comptes proposent la revente directe de cyproheptadine en comprimé ou sirop dans un but esthétique afin de ressembler à certains modèles de beauté mis en avant dans leur publicité. Le mésusage de la cyproheptadine peut favoriser l'apparition d'effets indésirables tels que la somnolence, des vertiges, des atteintes hépatiques (cholestase notamment), une anxiété, une rétention urinaire et la survenue de palpitations cardiaques.

La cyproheptadine ne doit pas être détournée de son indication principale où la balance bénéfiques/risques dans le cadre du mésusage n'est pas connue et expose à des effets indésirables non négligeables (2).

(1) [Lulebo AM, Bavuidibo CD, Mafuta EM, Ndelo JD, Mputu LCM, Kabundji DM, et al. The misuse of Cyproheptadine: a non-communicable disease risk behaviour in Kinshasa population, Democratic Republic of Congo. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2016;11:7.](#)



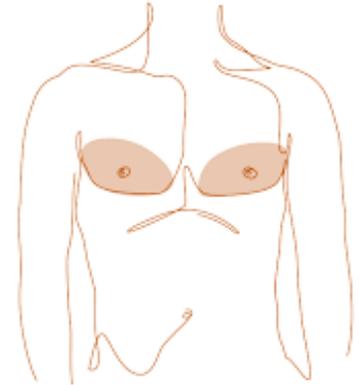
GYNÉCOMASTIES MÉDICAMENTEUSES

Ilham Grich, Veronique Pinzani (Montpellier)

La gynécomastie est une hyperplasie du tissu glandulaire mammaire, qui peut être uni-ou bilatérale. Elle est parfois de découverte fortuite, mais le plus souvent le diagnostic est réalisé à l'occasion d'une gêne sensible de la région péri-aréolaire, voire d'une augmentation visible et indolore du sein chez l'homme. La notion de gynécomastie chez la femme est mal définie et on parle plutôt d'augmentation mammaire et/ou « d'affection des seins ». Il s'agit d'un symptôme fréquent, répondant à de nombreuses étiologies dont la caractéristique commune est d'augmenter le rapport œstrogène/testostérone.

Il existe des gynécomasties physiologiques qu'il convient d'éliminer: chez le nouveau-né liée à un passage transplacentaire des œstrogènes maternels, en période pubertaire liée à l'augmentation progressive de la production d'androgènes et chez le sujet âgé lié à la diminution de la fonction testiculaire et à l'augmentation de la transformation des androgènes en œstrogènes. Les autres étiologies à rechercher sont la cirrhose, l'hypogonadisme (primaire ou secondaire), les tumeurs testiculaires, l'hyperthyroïdie. Il faut également éliminer la consommation chronique de toxiques comme l'alcool, le cannabis, l'héroïne ou les amphétamines

Les causes médicamenteuses sont à l'origine de **10 à 25 %** des gynécomasties. Elles sont faciles à détecter si le patient prend des **hormones (anti-androgènes)**, des produits **œstrogénomimétiques**, des produits **bloquant la sécrétion d'androgènes** ou **empêchant leur action**. Les médicaments les plus souvent en cause sont résumés dans le tableau ci-dessous.



Hormones et anti-hormones	Médicaments psychoactifs	Antiulcéreux et antiacide	Autres médicaments CV (faible niveau de preuve)
- Œstrogènes, androgènes et anabolisants stéroïdiens - Gonadotrophines chorioniques - Anti-androgènes : Acétate de cyprotérone, bicalutanide - Agoniste GnRh : Flutamide, Nilutamide, Leuproreline - Inhibiteur de la 5 alpha réductase : finastéride, dutastéride - Inhibiteur du récepteur de l'aldostérone et des androgènes : Spironolactone	- Neuroleptiques : risperidone, haloperidol, amisulpride, olanzapine - Phénothiazines : chlorpromazine - Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, imipramine, clomipramine - Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture sérotonine	- Cimetidine - Oméprazole - Ranitidine	- Digitoxine - Amiodarone - Captopril, Enalapril - Alpha-méthyl-dopa - Nifédipine, Nicardipine
		Antibiotiques et antirétroviraux	Chimiothérapie anticancéreuse
		- Isoniazide - Kétoconazole - Antirétroviraux : didanosine, efavirenz, indinavir, nevirapin	- Agents alkylants - Vincristine Cisplatine - Imatimib - Méthotrexate



ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE (INHIBITEURS CALCIQUES, GABAPENTINOÏDES) : LES ÉVOQUER C'EST ÉVITER UNE CASCADE DE PRESCRIPTION

Bérenger Largeau, Annie-Pierre Jonville-Béra (Tours)

Devant des œdèmes périphériques généralisés, il est de règle d'évoquer systématiquement six étiologies : cardiaque (insuffisance cardiaque droite ou globale), rénale (IRA sévère oligo-anurique, IRC préterminale, néphropathies glomérulaires), hépatique (cirrhose), digestive (entéropathies exsudatives), nutritionnelle (dénutrition) et médicamenteuse.

Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes ont néanmoins montré que cette dernière étiologie n'était pas encore suffisamment recherchée (1,2). Ces deux études de cohorte, conduites sur une base médico-administrative canadienne chez des patients âgés de plus de 65 ans, portaient respectivement sur les œdèmes périphériques secondaires aux inhibiteurs calciques (1) et aux gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) (2), dont la prévalence se situe entre 5 et 15% des patients exposés. Ces travaux permettent d'estimer que, dans cette population, plus de 10% des œdèmes induits par ces médicaments seraient traités à tort par des diurétiques. Dans cette situation, la prescription de diurétiques peut, à deux niveaux, refléter une méconnaissance de l'effet indésirable : 1/ son identification : l'œdème des membres inférieurs (OMI) est interprété à tort comme un nouvel état pathologique (e.g., insuffisance cardiaque) motivant une prescription (diurétiques), ou 2/ sa prise en charge : l'OMI secondaire à un gabapentinoïde ou un inhibiteur calcique est supposé être sensible aux diurétiques, alors que leur physiopathologie ne fait pas intervenir de rétention hydrosodée. Ces résultats ont par ailleurs été corroborés par une autre étude pharmaco-épidémiologique française conduite à partir des données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie (3). Ces études illustrent parfaitement le concept de cascade de prescription qui consiste à traiter un effet indésirable médicamenteux par un nouveau médicament. Dans la situation des syndromes œdémateux secondaires aux inhibiteurs calciques ou aux gabapentinoïdes, le traitement par diurétiques est au mieux inefficace, et au pire délétère, avec un profil de risques dominé par les effets indésirables potentiels de la prescription de diurétiques à des patients euvolémiques, notamment chez les sujets âgés (e.g., désordres hydroélectrolytiques, hypotension, IRA fonctionnelle).

En effet, une récente étude translationnelle (4), combinant une étude nationale de pharmacovigilance à des expérimentations animales *in vitro*, a permis de

caractériser les circonstances de survenue des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes et d'étudier la physiopathologie sous-tendant cette association. Bien que ces effets indésirables soient listés dans le RCP de la gabapentine et de la prégabaline, ils n'en restent pas moins méconnus et n'ayant fait l'objet d'aucune investigation mécanistique. La première partie de l'étude a identifié 49 cas d'œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes (gabapentine n=5, prégabaline n=44) déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français entre 1994 et 2020. Dans ces cas rapportés, il y avait quatre fois plus de femmes que d'hommes et la médiane d'âge était de 73 ans (intervalle interquartile, IIQ, 56-85). Après l'instauration du gabapentinoïde, le délai médian de survenue de ces œdèmes était de 23 jours (IIQ10-54). En parallèle de l'arrêt du gabapentinoïde, un traitement par diurétique a été instauré chez 21% des patients (10/46). Plusieurs éléments invitent à considérer ces œdèmes comme des effets indésirables concentration-dépendants : 1/ 68% (26/38) des cas sont survenus après une augmentation de posologie, 2/ régression de la symptomatologie après une diminution de la posologie (n=3, de 20 à 40%), 3/ absence de récurrence observée après la reprise du gabapentinoïde à posologie réduite (33%) contrastant avec la survenue systématique d'une récurrence lors de la réintroduction à la même posologie du gabapentinoïde impliqué (n=4). Après l'arrêt du gabapentinoïde, le délai médian de disparition des œdèmes était de 7 jours (IIQ 4-10). La seconde partie de l'étude a permis de montrer que le principal mécanisme des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes serait le même que celui observé avec les inhibiteurs calciques. Ce mécanisme fait intervenir une inhibition de la réponse myogénique, cette dernière prévenant la genèse des œdèmes par extravasation en empêchant l'étirement excessif de la paroi des vaisseaux sanguins en réponse à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire. Cet effet semble directement en lien avec les propriétés pharmacodynamiques des gabapentinoïdes, qui, comme les inhibiteurs calciques, sont des ligands des canaux calciques voltage-dépendants ; et plus particulièrement de leurs sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ et $\alpha 2\text{-}\delta 2$ qui sont exprimées au sein des myocytes vasculaires (4,5).

Devant ces nouveaux éléments, une récente revue s'est attachée à décrire les principaux médicaments responsables de syndromes œdémateux et à illustrer les mécanismes physiopathologiques impliqués (5). De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver des œdèmes périphériques en altérant l'équilibre entre le flux transcapillaire et les capacités de drainage lymphatique.



Au-delà des mécanismes indirects (e.g., glomérulopathie médicamenteuse), d'un remplissage vasculaire massif et des spécialités apportant une quantité significative de sodium, les œdèmes périphériques médicamenteux peuvent être classés en quatre mécanismes (cf. figure d'après (5)) : rétention hydrosodée (œdème d'origine rénale), vasodilatation artériolaire préférentielle (œdème de vasodilatation), insuffisance lymphatique (lymphœdème) et augmentation de la perméabilité capillaire (œdème de perméabilité). Les médicaments associés à ce dernier mécanisme peuvent être responsables de la forme paroxystique du syndrome œdémateux, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire (ou syndrome de fuite capillaire). Bien qu'ils soient le plus souvent non-inflammatoires et bilatéraux, certains médicaments sont associés à des œdèmes périphériques volontiers érythémateux (e.g., pemetrexed) ou unilatéraux (e.g., sirolimus). Dans l'immense majorité des cas, l'évaluation clinique de ces œdèmes ne permet pas de distinguer l'étiologie médicamenteuse de celle médicale. Les OMI secondaires aux inhibiteurs calciques sont l'exception dans la mesure où, bien qu'inconstants, certains signes comme une rougeur des extrémités inférieures, une chaleur et une éruption pétéchiale peuvent apparaître.

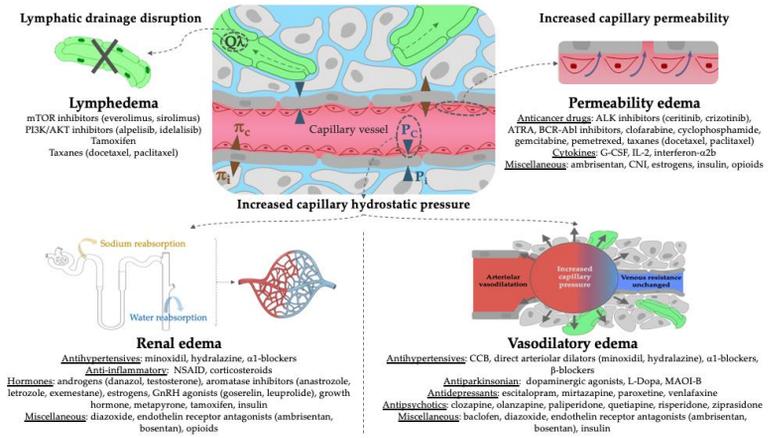


Figure – Principaux mécanismes et médicaments responsables d'œdèmes périphériques.

Les quatre principaux mécanismes sont représentés : lymphœdème (médicaments responsables d'une insuffisance lymphatique empêchant le drainage de la totalité du liquide extravasé), œdème de perméabilité (médicaments pouvant induire l'extravasation d'un fluide riche en protéine due à une diminution du coefficient de réflexion oncotique), œdème d'origine rénale (surcharge volémique transmise au lit capillaire qui peut être due soit à une action directement anti-natriurétique/antidiurétique du médicament soit indirectement par activation d'un mécanisme réflexe augmentant la réabsorption tubulaire proximale) et l'œdème de vasodilatation (médicaments avec des effets vasodilatateurs prédominants au niveau artériolaire responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire).

En résumé, bien qu'ils soient fréquents avec certains médicaments, l'étiologie médicamenteuse est encore trop rarement évoquée devant des œdèmes périphériques. Les médicaments pourvoyeurs sont nombreux et différents mécanismes peuvent intervenir. Le réflexe iatrogène, consistant à évoquer une étiologie médicamenteuse devant tout nouveau symptôme, représente un excellent outil pour éviter une cascade de prescription potentiellement inappropriée.

- (1) R.D. Savage, J.D. Visentin, S.E. Bronskill, X. Wang, A. Gruneir, V. Giannakeas, J. Guan, K. Lam, M.J. Luke, S.H. Read, N.M. Stall, W. Wu, L. Zhu, P.A. Rochon, L.M. McCarthy, Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension, *JAMA Intern Med.* (2020).
- (2) S.H. Read, V. Giannakeas, P. Pop, S.E. Bronskill, N. Hermann, S. Chen, M.J. Luke, W. Wu, L.M. McCarthy, P.C. Austin, S.-L. Normand, J.H. Gurwitz, N.M. Stall, R.D. Savage, P. Rochon, Evidence of a gabapentinoid and diuretic prescribing cascade among older adults with lower back pain, *J Am Geriatr Soc.* (2021).
- (3) B. Largeau, J. Bezin, C. Mathieu, A.-P. Jonville-Béra, A. Pariente, PM2-034: Diuretic prescribing cascade with gabapentinoid use among a national cohort of older adults - (Abstracts of the Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 14-16 June 2022, Lille, France), *Fundam Clin Pharmacol.* 36 (2022) 70-91.
- (4) B. Largeau, R. Borden, C. Pasqualin, P. Bredeloux, J.-L. Cracowski, C. Lengellé, V. Gras-Champel, M. Auffret, V. Maupoil, A.-P. Jonville-Béra, Gabapentinoid-induced peripheral edema and acute heart failure: A translational study combining pharmacovigilance data and in vitro animal experiments, *Biomed Pharmacother.* 149 (2022) 112807.
- (5) B. Largeau, J.-L. Cracowski, C. Lengellé, B. Sautenet, A.-P. Jonville-Béra, Drug-induced peripheral edema: an etiology-based review, *Br J Clin Pharmacol.* (2021).

IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES : ÉTUDE DE COHORTE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Virginie Bres, Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Rares sont les études qui ont examiné de manière prospective les effets indésirables médicamenteux (EIM) affectant les personnes âgées en médecine générale. Dans une récente publication, des chercheurs du Département de Médecine Générale de l'Université de Dublin ont mesuré l'incidence cumulative et la gravité des EIM sur un échantillon d'adultes âgés autonome vivant à domicile. Il s'agit d'une étude prospective sur une cohorte de près de 600 patients âgés de ≥70 ans recrutés dans 15 cabinets de médecine générale en Irlande et suivis pendant 6 ans (2010-2016). Avec 211 effets indésirables enregistrés chez 159 participants, cette étude montre que les EIM sont

fréquents chez les personnes âgées autonomes, plus d'une personne sur quatre (26,9%) ayant subi au moins un EIM au cours de la période. Bien que la majorité des EIM aient été considérés comme légers (89,1%), 3,8% ont entraîné une admission d'urgence. Les classes de médicaments les plus souvent impliquées comprenaient les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les analgésiques opioïdes, les antidépresseurs et les anti-infectieux à usage systémiques. Il s'agit des classes connues comme étant à plus haut risque et les plus couramment prescrites dans le cadre des soins primaires. La iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées était indépendamment associée aux sexe féminin (OR ajusté : 1,83 ; IC95% : 1,17 - 2,85) et à la polymédication : ORa à 1,81 (IC95% : 1,17 - 2,82) pour 5 à 9 classes de médicaments et

ORa à 3,33 (IC95% : 1,62 - 6,85) pour ≥10 classes de médicaments. Les auteurs concluent sur l'importance du rôle des médecins généralistes dans la détection des EIM associés aux médicaments prescrits en soins primaires. Les patients lourdement polymédiqués en particulier devraient être revus en priorité afin d'identifier et de déprescrire les médicaments dont la balance bénéfiques / risques est défavorable.

(1) [Doherty AS, Boland F, Moriarty F, Fahey T, Wallace E. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. Br J Gen Pract. 2023 Feb 23;73\(728\):e211-e219](#)



RISQUE D'HOSPITALISATION ACCRUE CHEZ LES FEMMES POUR HYPONATRÉMIE INDUITE PAR LES DIURÉTIQUES

Romain Barus, Haleh Bagheri (Toulouse)

Une étude pharmaco-épidémiologique dont le but était de comparer le nombre d'hospitalisation lié à une hyponatrémie induite par les diurétiques en fonction du sexe a mis en évidence un risque plus élevé d'hospitalisation chez les femmes (1).

Cette étude cas-témoins a été réalisée à partir d'une cohorte d'utilisateurs de diurétiques (524 683 femmes et 362 252 hommes) issue de la base de données de l'assurance maladie néerlandaise. Au total, entre 2005 et 2017, 1257 femmes et 332 hommes ont été hospitalisés en raison d'une hyponatrémie, de délire avec confusion suite à une hyponatrémie ou d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Ces cas ont été appariés à des témoins ayant eu au moins une délivrance de diurétique sur la période de l'étude. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (âge, nombre de diurétiques, autres médicaments induisant une hyponatrémie, maladie chronique), les femmes présentaient un risque plus important d'hospitalisation en comparaison aux hommes (ORa : 2,65, IC 95 % : 2,31-3,04). Ce risque plus élevé chez les femmes a été observé pour chaque groupe de diurétiques (diurétiques de l'anse,

thiazidiques et anti-aldostérones). Ces résultats pourraient s'expliquer d'une part par un effet natriurétique majoré chez les femmes en lien avec un nombre plus important de co-transporteurs Na⁺/Cl⁻ et Na⁺/K⁺/2Cl⁻ et d'autre part par une plus grande sensibilité à la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) lié au nombre plus important de récepteurs à la vasopressine de type 2 chez la femme. La sécrétion de l'ADH est favorisée par l'hypovolémie générée par les diurétiques.

(1) [Hendriksen, Linda C., Paul D. van der Linden, Ron M. C. Herings, Bruno H. Stricker, et Loes E. Visser. Women on Diuretics Have a Higher Risk of Hospital Admission Because of Hyponatremia than Men. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023 Jan 12, pds.5592. https://doi.org/10.1002/pds.5592](#)



DÉCOUVERTE TARDIVE DE GROSSESSE, CHEZ UNE PATIENTE TRAITÉE POUR UN CANCER DU SEIN

Cosette Le Souder et Marie-Andrée Thompson-Bos (Montpellier)

Notre centre a été sollicité pour une patiente de 38 ans, atteinte d'un carcinome infiltrant non spécifique de grade III, RH négatif, HER2 surexprimé. Lors de la consultation de fertilité (information sur l'impact de la chimiothérapie et les techniques de préservation) la patiente exprime ne pas avoir de projet de grossesse. Elle est alors informée que sa contraception habituelle (oestro-progestative) est contre-indiquée. L'utilisation de préservatifs, ou la pose d'un DIU au cuivre sont évoqués.

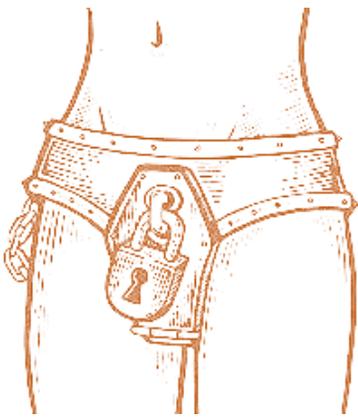
Une chimiothérapie est débutée, avec la réalisation de 3 cures EC 100 (épirubicine cyclophosphamide) espacées de 3 semaines. Dans un second temps, un traitement de 12 semaines d'une association de paclitaxel hebdomadaire et

trastuzumab (perfusion toutes les 3 semaines) est réalisée. Cinq jours après le dernier cycle de trastuzumab-paclitaxel, la patiente consulte une sage-femme pour des douleurs pelviennes et une grossesse estimée à 29SA+3 est découverte. Une seconde

échographie réalisée deux jours plus tard met alors en évidence un syndrome polymalformatif : une fente palatine et des reins hypodysplasiques non fonctionnels responsables d'un anamnios et d'une hypoplasie pulmonaire. Une IMG est réalisée à 31SA+4.

Rappelons que le protocole EC est associé à une augmentation du risque malformatif (notamment au niveau du palais) lors d'une exposition au premier trimestre, comme cela a été le cas chez cette patiente. Le trastuzumab quant à lui, pourrait être impliqué dans l'inhibition d'HER2 altérant alors la prolifération cellulaire et la néphrogénèse ce qui pourrait expliquer l'hypodysplasie rénale. Bien que les découvertes de

grossesses non planifiées au décours de traitements oncologiques soient une situation rare, ce cas souligne l'importance d'une information appropriée délivrée aux patientes et d'une vigilance de tous les professionnels de santé. Ici, cette information réalisée au cours d'une consultation qui avait pour objectif d'expliquer les options de préservation de la fertilité, le jour même où a été réalisée l'annonce du diagnostic de cancer n'a, semble-t-il, pas permis à la patiente de saisir l'importance de poursuivre une contraception efficace. Quelle que soit la pathologie et la situation d'une patiente en âge de procréer, il est important de s'assurer de la mise en place d'une contraception appropriée lors de l'initiation d'un traitement au long cours tératogène. Enfin, devant toute aménorrhée, une grossesse potentielle doit être envisagée et explorée, le dosage des béta-hCG étant une technique simple, rapide et peu coûteuse.



PILULE DU LENDEMAIN + CONTRACEPTION HORMONALE : LE PROVERBE « DEUX PRÉCAUTIONS VALENT MIEUX QU'UNE » NE S'APPLIQUE PAS

Justine Bénévent (Toulouse)

Deux médicaments peuvent être utilisés pour la contraception d'urgence : le levonorgestrel (NORLEVO®), un progestatif fortement dosé et l'ulipristal (ELLAONE®), un modulateur du récepteur à la progestérone. Les différences pharmacodynamiques de ces médicaments impliquent, entre autres, des différences en termes de modalités de prise, puisque l'ulipristal a une efficacité sur une fenêtre de temps plus longue que le levonorgestrel (5 jours versus 3 jours). Malgré cette plus grande « maniabilité » de l'ulipristal, il ne faut pas oublier que ses propriétés modulatrices des récepteurs de la progestérone sont à

l'origine d'une interaction pharmacodynamique avec la contraception hormonale (progestative pure ou oestro-progestative), l'ulipristal s'opposant aux effets du progestatif contenu dans le contraceptif. Il est donc important de rappeler que, outre les interactions médicamenteuses communes avec les deux pilules du lendemain (avec les inducteurs enzymatiques notamment), l'ulipristal diminue l'efficacité de la contraception hormonale. Ainsi, si une femme souhaite commencer ou continuer une contraception hormonale juste après la prise d'ulipristal, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode barrière fiable jusqu'à ses règles suivantes.



ADDICTOVIGILANCE

MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU CYCLE DE LA VITAMINE B12 DANS LE DIAGNOSTIC DE L'INTOXICATION AU PROTOXYDE D'AZOTE

Etienne Mondesert, Céline Eiden, Hélène Peyriere (Montpellier)

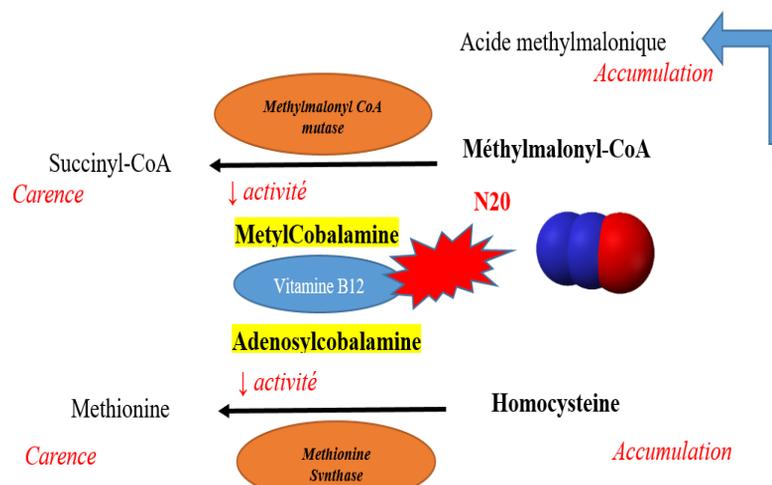
L'utilisation non médicale de protoxyde d'azote et ses conséquences ont été identifiés par le réseau français d'addictovigilance dès 2019 (1). Une augmentation des cas sévères de complications, dont des complications neurologiques a été observée depuis (1). Récemment un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge de ces intoxications a été proposé par l'ANSM (2). Les symptômes neurologiques tels que les troubles sensoriels ou moteurs liés à cette consommation sont décrits et liés en partie à une inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 (cobalamine) par oxydation de son ion cobalt, qui empêche la vitamine B12 d'agir comme cofacteur de la méthionine synthase (cf figure). Ainsi une démyélinisation liée à une carence en méthionine pourrait être responsable des troubles neurologiques associés à la consommation de N2O.

Afin de mieux comprendre les relations entre abus de protoxyde d'azote, biomarqueurs (Vitamine B12, Homocystéine, Méthionine, Acide méthylmalonique) et toxicité neurologique,

deux études françaises sur des séries de cas ont été publiées (3, 4). La première a mis en évidence une association entre la baisse des taux de méthionine et la sévérité clinique des effets neurologiques observés chez 93 consommateurs chroniques de protoxyde d'azote suggérant l'action du protoxyde d'azote sur la méthionine synthase. La deuxième étude portant sur 52 patients a retrouvé une hyperhomocystéinémie ainsi qu'une association entre l'augmentation des taux d'acide méthylmalonique et la sévérité clinique. Aucun de ces biomarqueurs potentiels n'était cependant corrélé avec les niveaux de consommation de protoxyde d'azote.

Lors du diagnostic et du suivi des patients consommateurs chroniques de protoxyde d'azote les trois marqueurs que sont la vitamine B12, l'homocystéine et l'acide méthylmalonique semblent être complémentaires.

- (1) [Communiqué-protoxyde-dazote-23-juin-2022.pdf \(addictovigilance.fr\)](#)
- (2) [20230118-Ryer-a4-protoxyde-azote.pdf](#)
- (3) [Gernez E, Deheul S, Tard C, Joncquel M, Douillard C, Grzych G. Plasma Methionine and Clinical Severity in Nitrous Oxide Consumption. *Toxics*. 2022 23 ; 11 : 12.](#)
- (4) [Grzych G, Deheul S, Gernez E, Davion J.B, Dobbelaere D, Carton L, Kim I, Guichard J.C, Girot M, Humbert L, Bennis A, Joncquel M, Chieux V, Joly A, Nasseridine P, Trillot N, Douillard C, Pigny P, Tard C. Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse : challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. *Journal of Neurology*. 2023.](#)





ALPRAZOLAM : HAUSSE DES SIGNAUX D'ABUS ET ASSOCIATION DANGEREUSE AVEC LES OPIOÏDES EN FRANCE

Margot Lestienne, Céline Eiden, Hélène Peyrière (Montpellier)

L'alprazolam est une benzodiazépine anxiolytique. Ses propriétés pharmacocinétiques (absorption rapide, faible lipophilie et demi-vie d'élimination courte) induisent un effet rapide mais bref, ce qui lui confère un potentiel addictif important (1).

Une analyse des sources d'information du réseau français d'addictovigilance (FAN) a été réalisée sur la période 2011-2020, synthétisant les informations issues des notifications spontanées (NotS), ainsi que les enquêtes : OPPIDUM (données des centres de soins en addictologie) OSIAP (ordonnances falsifiées) et DRAMES (décès liés aux substances) (2).

L'analyse des données d'addictovigilance sur dix ans montrent que des signaux d'abus concernant l'alprazolam sont en hausse dans toutes les sources.

L'analyse des NotS montre une population à légère prédominance féminine, d'âge médian 39 ans. Les effets recherchés sont l'intensification des effets thérapeutiques, effet récréatif, euphorie et la gestion du sevrage d'autres substances. L'alprazolam était associé à une autre benzodiazépine (53.9%), à de l'alcool (26.4%) ou à des opioïdes (26.5%).

Dans l'enquête OPPIDUM 2020, l'alprazolam était la troisième benzodiazépine listée et, dans l'enquête OSIAP en 2020, le cinquième médicament cité et la première benzodiazépine. Dans ces enquêtes, on observe une prédominance masculine (60-

72%) avec un âge d'environ 35 à 39 ans.

L'analyse des NotS et de l'enquête OPPIDUM a montré une augmentation récente de l'association de l'alprazolam avec des opioïdes : augmentation de plus de 10% entre 2018 et 2020 dans les NotS et de plus de 2% entre 2019 et 2020 dans l'enquête OPPIDUM. Les opioïdes retrouvés en association avec l'alprazolam dans les NotS sont : la codéine (63%), la buprénorphine (31%), la méthadone et le tramadol (30%), l'héroïne (19%) et la morphine (9%).

Enfin, les résultats de l'enquête DRAMES montrent que l'alprazolam est associé avec des opioïdes dans 10 décès parmi les 11 directement liés à l'alprazolam.

En conclusion, les signaux d'abus concernant l'alprazolam sont en hausse alors que son usage est répandu en France et que son profil pharmacologique lui confère des propriétés addictives puissantes.

L'étude montre également que la consommation de l'alprazolam en association avec des opioïdes s'est accrue récemment or elle est retrouvée de manière significative parmi les décès en lien avec la consommation d'alprazolam. Ce signal a déjà été rapporté dans la littérature internationale (2) et doit faire l'objet d'une vigilance accrue.

- (1) [Hockenull J, et al. Non-medical use of benzodiazepines and GABA analogues in Europe. Br J Clin Pharmacol 2021; 87: 1684-1694.](#)
- (2) [Diaz L, et al. Alprazolam misuse: Analysis of French Addictovigilance Network data from 2011 to 2020. Therapies, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.02.002>](#)
- (3) [Sun EC, et al. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. BMJ. 2017; 356: J760](#)



MALADE, PATIENT ET USAGER : DE LA POLYSÉMIE À LA CONFUSION

Dominique Hillaire-Buys (Montpellier)

Les différents mots/termes utilisés pour désigner le « malade » se définissent dans des dimensions différentes en regard du temps et de la position de la personne dans son environnement. Cette dispersion et profusion des mots/termes peuvent induire une confusion en fonction de la position de l'acteur impliqué (malade, soignant, pouvoirs publics, ...). De cette confusion naît souvent des incompréhensions et des erreurs de communication provoquant quelques cacophonies voire carrément des conflits... Les deux premiers niveaux d'expérience de la maladie qui se sont développés au cours de l'histoire montrent l'entrée dans un monde médical qui peut être à la fois sauveur et/ou hostile. Le terme le plus récent « usager » plonge le malade/patient dans un monde plus conceptuel entre unique et multiple et le projette dans un monde politique. Au lieu de libérer le patient par rapport au monde médical, ce terme enferme les patients et les soignants dans une démarche quelquefois comptable et carrément statistique entraînant des définitions telles que profil de soin, parcours de soins, consommation des actes... Il est intéressant de noter que ces évolutions linguistiques se sont développées par bienveillance en mettant le patient « au centre du système de santé » mais peuvent aboutir à des catastrophes en termes d'écart voire d'abîmes entre les attentes des malades, des soignants et des institutions publiques chacun ayant ses références. Cette évolution en mondes parallèles, car les attentes des uns et des autres sont parfois impossibles à concilier, fait le jeu des plus malins, des plus opportunistes mais certainement pas celui des plus empathiques et des plus éthiques. Avant de se retrouver proche de l'épicentre des séismes qui vont sans aucun doute se produire encore et encore si les uns et les autres continuent de ne regarder que midi à leurs portes, je vous encourage à chaque moment de rencontre avec « vos patients » à réfléchir pour imaginer/trouver des façons innovantes et personnalisées pour diminuer les écarts entre leurs attentes et vos possibilités et limites. N'oubliez pas que dans cet exercice très complexe le temps est un facteur essentiel : le temps que l'on prend pour réfléchir et le temps qui passe qui modifie les données de la « maladie » et de la « science ».



FAUT-IL ADAPTER LA POSOLOGIE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES CHEZ LES PATIENTS DIALYSÉS ?

Léa Victor, François Montastruc, Peggy Gandia (Toulouse)

Les données issues de la littérature sur l'influence de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique des psychotropes sont assez limitées, laissant le plus souvent les équipes médicales dans une impasse(1,2). Parmi les différents paramètres régulièrement mentionnés comme étant des éléments à prendre en considération, figurent la **clairance de dialyse**, la **durée de l'hémodialyse** et la **liaison aux protéines plasmatiques**. La clairance de dialyse est directement dépendante du matériel utilisé et des conditions d'utilisation. Le plus souvent, elle est inconnue et nécessite d'être déterminée lors d'une étude pharmacocinétique pour pouvoir disposer de la valeur. Par conséquent, cette information reste habituellement purement théorique. La liaison aux protéines plasmatiques, souvent évoquée, est en réalité un paramètre trompeur. En effet, bien que fortement liés aux protéines plasmatiques, la forme non liée présente dans le compartiment sanguin diffuse à travers la membrane de dialyse, rompant de façon continue l'équilibre entre la forme libre et la forme liée, jusqu'à ce que l'intégralité du médicament présent dans le compartiment sanguin soit éliminée. En raison de la durée minimale de l'hémodialyse (>4h), le médicament présent dans le compartiment sanguin a le temps d'être

éliminé par dialyse. On comprend donc que le véritable facteur limitant est la quantité de médicament présente dans le compartiment sanguin. Si le volume de distribution est faible, cela signifie que la majorité du médicament se situe dans le compartiment sanguin et dans les secteurs hydriques extracellulaires qui s'équilibrent rapidement avec le sang. A l'inverse, si le volume de distribution est large, cela signifie que la majorité du médicament est localisée dans des compartiments profonds non accessibles à l'hémodialyse. Par conséquent, le facteur à prendre en considération reste le **volume de distribution**. La figure représente la répartition d'un large panel de psychotropes en fonction de leur volume de distribution exprimé par kg de poids total. Au-delà d'un volume de distribution de 10 L/kg, il est raisonnable de penser que les psychotropes ne seront peu, voire quasiment pas dialysés. **En pratique**, si théoriquement aucune adaptation posologique est nécessaire après dialyse avec la majorité des médicaments psychotropes, nous recommandons d'appuyer sa prescription sur un avis de pharmacologique et le recours au dosage désormais plus accessible en routine.

(1) *Sutar R, Atlani MK, Chaudhary P Antipsychotics and hemodialysis: A systematic review Asian J Psychiatr. 2021;55:102484. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102484.*
 (2) *Ian R McGrane, Faddy A Omar, Natalie F Morgan, Michael D Shuman Lithium therapy in patients on dialysis: A systematic review Int J Psychiatry Med, 2022 ;57:187-201.*

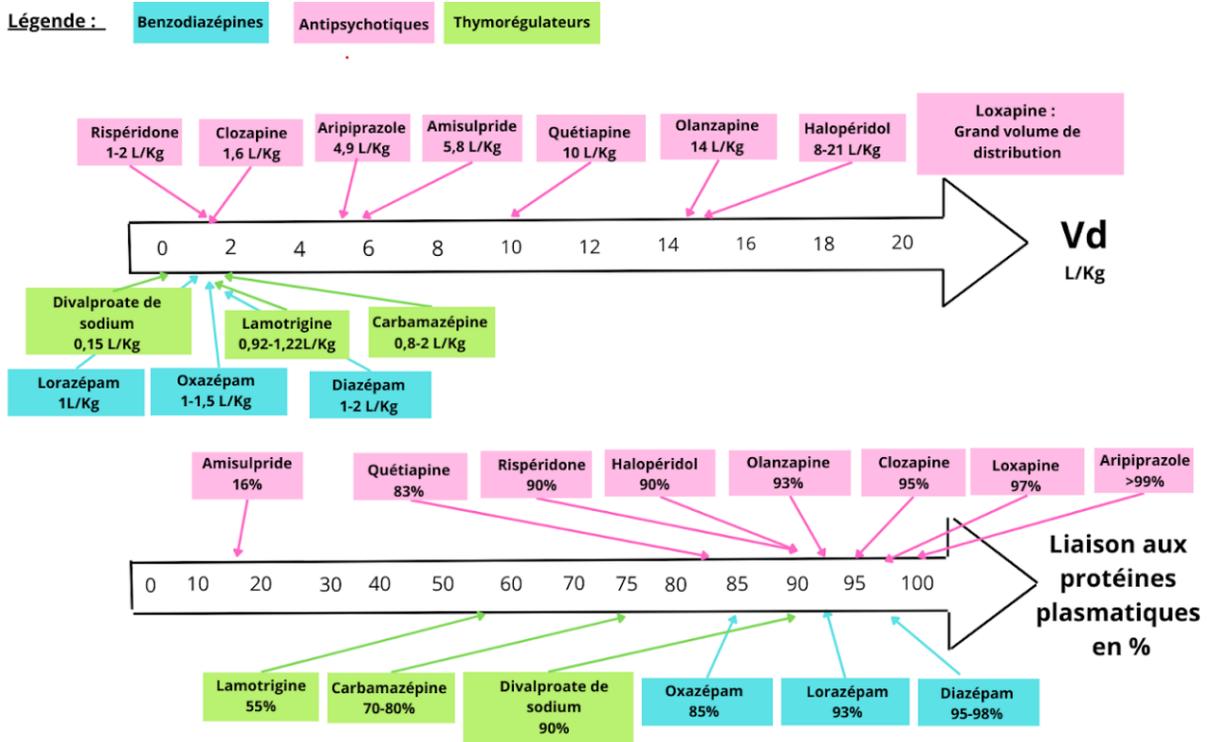


Figure : Répartition des psychotropes en fonction de leur volume de distribution exprimé par kg de poids total et de leur fraction liée





La pharmacogénétique est définie par l'étude des variations génétiques associées à des différences interindividuelles dans la réponse aux traitements.

Lancia et al. La Lettre du Pharmacologue • Vol. 29 - n° 1 - janvier-février-mars 2015

SURDOSAGE EN CLOZAPINE À DOSES STANDARD : APPORT DE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE

Pascale Palassin, Olivier Mathieu (Montpellier)

Même à posologie standard, certaines personnes avec des capacités métaboliques altérées peuvent présenter un surdosage en clozapine susceptible d'entraîner la survenue d'effets indésirables dépendants de la dose. Le principal métabolite de la clozapine, la norclozapine, est majoritairement produit par les isoformes 1A2 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le rapport métabolique (norclozapine/clozapine) varie normalement entre 40% et 70%.

Nous avons été confrontés au cas d'une patiente présentant des taux élevés de clozapine, avec un ratio métabolique inférieur à 40%, malgré l'absence de surdosage ou d'interaction permettant d'expliquer les taux observés. La patiente a présenté une crise tonico-clonique quelques jours après l'arrêt de diazépam avec une clozapinémie élevée (> 1000 µg/L). Des analyses pharmacogénétiques ont été réalisées par séquençage de nouvelle génération afin d'explorer les polymorphismes des enzymes majeures (CYP3A4/A5, CYP1A2), mineures (CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6), de phase 2 (UGT1A1) (1) et du transporteur (ABCB1) impliquées dans les voies pharmacocinétiques de la clozapine. Les résultats montrent un polymorphisme UGT1A1*28/*28, caractéristique du syndrome de Gilbert (2), et un génotype CYP2D6*1/*3 qui entraîne un phénotype CYP2D6 intermédiaire. Ces deux polymorphismes peuvent entraîner des augmentations de la clozapinémie (2). Ces résultats questionnent les effets de l'addition de ces deux polymorphismes entraînant des diminutions de fonction de voies mineures dans la survenue d'un surdosage en clozapine symptomatique.

(1) [Erickson-Ridout KK et al. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A\(TA\)_nTAA and UGT1A4 L48V polymorphisms. Pharmacogenet Genomics. 2012 Aug;22\(8\):561-76](#)

(2) [Stanbridge AJ et al. Clozapine metabolism may be affected by Gilbert's syndrome: case report and discussion. Pharmacogenet Genomics. 2021 Dec 1;31\(9\):221-224](#)

