

BIP OCCITANIE

BULLETIN D'INFORMATIONS DE PHARMACOLOGIE
CLINIQUE DE LA REGION OCCITANIE

ÉDITORIAL

A LA UNE!

- Vasoconstricteurs à base de pseudo-éphédrine par voie orale

Page 3

INFOS IMPORTANTES - ALERTES

Page 4

L'ORDONNANCE DU MOIS

Page 5

- A vous de jouer!

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Page 7

- Utilisation hors AMM de l'ivermectine dans le traitement de la pédiculose pubienne sévère
- Le lénacapavir, une avancée pour la prophylaxie pré-exposition (PrEP) ?

PHARMACOVIGILANCE

Page 9

- Nicorandil et ulcérations cutanéomuqueuses : une série Netflix en une dizaine d'épisodes
- Dispositifs transdermiques et IRM : risque de brûlure
- Le syndrome 3m immuno-induit
- Erreurs liées au méthotrexate par voie orale : un problème persistant malgré les mesures

PHARMACOÉPIDEMIOLOGIE

Page 14

- Risque accru de crise d'épilepsie avec les antihistaminiques de première génération chez les jeunes enfants
- Emuler un essai clinique, de quoi parle-ton ?

MÉDICAMENT ET REPRODUCTION

Page 16

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse : ne pas baisser la garde
- Risque de troubles du neurodéveloppement chez les enfants de pères exposés au valproate : quelles données ?

PHARMACOLOGIE SOCIALE

Page 18

- Interactions entre traitements anticancéreux et approches complémentaires : un nouvel outil d'aide à la décision
- Faut-il donner une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux génériques des médicaments inutiles ?

PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE

Page 20

- Surdosage en metformine : potentiellement grave et toujours d'actualité

Désinformation sur le médicament : un sujet politique?

La dernière élection américaine a illustré une fois de plus l'essor inquiétant de la désinformation. En matière de santé, la nomination de l'ancien démocrate Robert F. Kennedy Jr à la tête de la santé des États-Unis, donc en charge de la réglementation des médicaments, est inquiétante. Parmi d'autres relais de fake news, l'avocat et neveu de JFK s'est fait connaître pour ses positions antivaccins, remettant publiquement en cause leur efficacité et alimentant les rumeurs sur un lien entre vaccination et autisme. Trump a promis qu'il le laisserait « *se déchaîner sur les médicaments* », un programme inquiétant.

En France, la classe politique n'est pas non plus toujours au rendez-vous pour lutter contre la désinformation sur les médicaments. Un exemple marquant est celui de Patrick Hetzel, actuel ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, dont les prises de position sur les médicaments sont pour le moins discutables. Selon le journal *Libération*, il avait publiquement défendu l'usage de l'hydroxychloroquine promue par Didier Raoult dans la COVID-19. Pour lui, nous avions « *la preuve empirique de son efficacité* », une conception singulière de la démarche scientifique. En 2021, il s'était également opposé à l'obligation vaccinale et avait relayé la rumeur selon laquelle le Rivotril® aurait été largement utilisé pour euthanasier des patients. En 2018, l'actuel ministre avait déposé un amendement destiné à ralentir le déremboursement de l'homéopathie, en soutien à une filière qu'il considérait « *lourdement fragilisée par des années de dénigrement* ». Le texte avançait que « *de nombreuses études ont démontrés (sic) que les patients pris en charge par des médecins homéopathes ont un bénéfice clinique équivalent qu'avec une prescription de médicaments classiques* ». Une affirmation trompeuse et, encore une fois, sans fondement scientifique.

Face à la montée inquiétante de la désinformation en santé, il est important de rappeler la responsabilité de nos dirigeants. Alors qu'auprès des patients la communication d'informations validées sur le bon usage du médicament est de plus en plus difficile, il est malheureux de devoir espérer que ces hommes politiques éloignés de la science ne fassent pas trop de dégâts...

Agnès Sommet Halah Bagheri Jean Luc Faillie



BIP Occitanie 2024
n°4



VOTRE SERVICE DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE

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

NOUS CONTACTER

TOULOUSE



MONTPELLIER

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique Pr Agnès Sommet

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

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

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

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

Tel : 05 61 14 56 06 / Fax : 05 61 14 59 28
E-mail : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

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

Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments 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->

Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie Dr Olivier Mathieu

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

Centre Régional de Pharmacovigilance, (CRPV)

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

Centre d'Addictovigilance

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

Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

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

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.

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



DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTERETS

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



VASOCONSTRICTEURS À BASE DE PSEUDOÉPHÉDRINE PAR VOIE ORALE

Pascale Olivier (Toulouse)

Quel choc ce matin du 10 décembre 2024 en écoutant tranquillement la radio : entre les informations sur la chute du régime syrien et le choix du futur premier ministre, la journaliste explique que l'ANSM annonce qu'une ordonnance devra obligatoirement être présentée par un patient pour obtenir les vasoconstricteurs (à base de pseudoéphédrine par voie orale) en pharmacie !!!

Suis-je réveillée ?

Est-ce un rêve qui devient réalité ?

« Tout vient à point pour qui sait attendre »



Ce proverbe pourrait s'appliquer à la « saga » des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL. L'autre question qui émerge serait « mais fallait-il attendre autant de temps pour prendre cette décision d'obligation de prescription » ? Bien sûr que non. La proposition d'obligation de prescription était pourtant énoncée et argumentée depuis 20 ans (oui vous lisez bien, 20 ans) par le réseau des CRPV et plus particulièrement par le CRPV de Toulouse, chargé des différentes enquêtes de pharmacovigilance (8 rapports). Depuis les premières alertes en 2001, 2 directeurs du CRPV et 3 experts se sont succédés au CRPV de Toulouse, argumentant sans relâche sur les risques en lien avec les propriétés pharmacologiques de ces médicaments, leur risque de mésusage et leur bénéfice clinique modeste voir absent. Les données prouvant l'absence de rapport bénéfice/risque favorable de ces médicaments étaient donc pourtant disponibles depuis longtemps. Que fallait-il de plus pour prendre des décisions plus rapides et ainsi rendre « évitables » les effets indésirables, certes rares, mais graves (AVC, IdM, poussées hypertensives,...) survenus ces dernières années ? Vaste question qui appelle quelques réflexions:

- ⇒ le temps d'analyse des données par les experts ne correspond pas au temps de communication des décisions par les autorités, avec des allers retours incessants entre l'EMA et l'ANSM
- ⇒ même pour une pathologie bénigne (le rhume) traitée par des médicaments à risque, la décision de prescription obligatoire semble difficile à prendre !
- ⇒ parmi les qualités requises pour un expert en PV, on peut citer la ténacité, la patience et la persévérance !

Oui de la patience, enfin récompensée par cette décision salutaire pour les patients, dont les symptômes du rhume s'amélioreront en 1 semaine sans médicaments à défaut de 7 jours sous vasoconstricteurs !!!

Point d'information de l'ANSM :

Actualité - Rhume : [ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine](#) - ANSM

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

ANSM

Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsevimab (Beyfortus) (30/09/2024) : [lien](#)

Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les dernières données confirment de nouveau le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9 (23/10/2024) : [lien](#)

Analogues du GLP-1 et obésité : mesures pour sécuriser leur utilisation en France (13/11/2024) : [lien](#)

Réévaluation du pictogramme grossesse sur les boîtes de médicaments : lancement d'une consultation publique (19/11/2024) : [lien](#)

Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée (28/11/2024) : [lien](#)

Thérapie illégale dans le traitement du cancer : décisions de police sanitaire (28/11/2024) : [lien](#)

EMA

Médicaments contenant du finastéride ou du dutastéride : initiation d'une réévaluation de la balance bénéfice/risque (17/10/2024) : [lien](#)

Keppra (lévétiracétam), solution buvable en flacons de 150 ml (pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans) : risque d'erreur médicamenteuse suite au changement de la seringue de 3 ml en seringue de 5 ml (17/10/2024) : [lien](#)

Acétate de médroxyprogestérone à fortes doses : nouvelles recommandations pour réduire le risque de méningiome (19/11/2024) : [lien](#)

5-fluorouracile : le phénotypage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure du taux d'uracilmie doit être interprété avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (19/11/2024) : [lien](#)

Métamizole : finalisation de la réévaluation de la balance bénéfice/risque (19/11/2024) : [lien](#)

Doxycycline et risque suicidaire : les données actuelles disponibles n'apportent pas de preuves en faveur d'un lien (29/11/2024) : [lien](#)

SFPT

Vaccination et amélioration de la survie et de la santé - 50 ans de modélisation par l'OMS (31/05/2024) : [lien](#)

Ibuprofène et symptômes infectieux : des liaisons potentiellement dangereuses ? (14/11/2024) : [lien](#)

4



L'ORDONNANCE DU MOIS

Dr François Montastruc (Pharmacologie Clinique) et Dr Rémy Klein (Psychiatre) – Toulouse

A vous de jouer !

Vous voyez en consultation Madame A. 35 ans pour la première prescription d'un traitement médicamenteux par Lithium pour la prise en charge d'un trouble bipolaire. La patiente est suivie en cardiologie pour une hypertension artérielle traitée au niveau médicamenteux par une association ramipril 5 mg et hydrochlorothiazide 12,5mg. En plus de ces médicaments, elle prend aussi de l'ibuprofène 400 mg 1 à 2 comprimés par jour pour ses crises migraineuses régulières.

Questions:

1. Concernant la prescription de lithium, quelles sont les contre-indications que vous devez rechercher chez la patiente ?
2. Le lithium présente un profil de risque important avec beaucoup d'effets indésirables potentiels. Selon vous, quels effets indésirables devez-vous annoncer en priorité à votre patiente avant de prescrire le lithium ?
3. Que pensez-vous de l'utilisation de l'ibuprofène chez cette patiente ?



5

Rappel Pharmacologique

Le **lithium** est un ion Li^+ indiqué dans les troubles bipolaires dont le mécanisme d'action n'est pas clairement établi (diminution de l'activité dopaminergique et/ou glutamatergique, action pro-sérotoninergique). C'est un médicament à marge thérapeutique étroite (cad que dose minimale au-dessous de laquelle le médicament est le plus souvent inactif et la dose maximale au-dessus de laquelle apparaissent le plus souvent des effets indésirables dose dépendants sont proches) nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage de la lithiémie). Son élimination est essentiellement rénale.

Le **ramipril** est un inhibiteur de l'enzyme de conversion diminuant l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'**hydrochlorothiazide** est un diurétique thiazidique. Les diurétiques thiazidiques agissent par blocage du cotransport Na^+/Cl^- au niveau du segment de dilution (segment proximal du tube contourné distal).

L'**ibuprofène** est un AINS. Par leur action inhibitrice de la COX, tous les AINS inhibent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ou thromboxanes.



Réponses:

1. Contre-indications au lithium :

Hypersensibilité ; Insuffisance rénale en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance stricte de la lithiémie et la fonction rénale ; Insuffisance cardiaque ; Maladie d'Addison ; Syndrome de Brugada ou antécédent familial. L'allaitement est aussi une contre-indication stricte car le lithium passe largement dans le lait maternel (50% de la concentration plasmatique). Dans ce cas nous vous proposons de contacter **les équipes de pharmacovigilance « médicaments et allaitement »** pour discuter la balance bénéfices/risques du lithium lors de l'allaitement.

2. Information à donner en priorité concernant les effets indésirables :

Le lithium est associé à de nombreux effets indésirables. Lors d'une première prescription, il paraît difficile de lister de façon exhaustive des effets indésirables du médicament aux patients. Les patients doivent cependant être informés de certains effets indésirables potentiellement « graves » et qui vont motiver les examens cliniques et paracliniques avant la prescription.

Nous proposons de retenir ces effets indésirables en fonction des 5 systèmes :

Rein, Parathyroïde/thyroïde, Neurologie, Coeur et Peau

- **Rein** : Le lithium peut être à l'origine à moyen terme de syndrome polyuro/polydypsique, de diabète insipide néphrogénique et de syndrome néphrotique. La surveillance de la fonction rénale (protéinurie) est donc clé lors de la prise de lithium à la fois pour l'adaptation de la lithiémie mais aussi sur la surveillance des effets indésirables rénaux. Sur des expositions prolongées, le lithium peut-être aussi responsable d'insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle chronique.
- **Thyroïde/Parathyroïde** : Le lithium altère la fonction parathyroïdienne et le métabolisme de calcium. On estime que 40% des patients sous lithium pourraient développer une hypercalcémie souvent associée à une hyperparathyroïdie. Le lithium est aussi à l'origine d'hypothyroïdie (20%) ou d'hyperthyroïdie (très rare).
- **Neurologie** : Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve les tremblements des extrémités et/ou des plaintes cognitives, troubles de la mémoire, une sédation qui peuvent-être les premiers signes cliniques d'un surdosage en lithium. Les complications plus « graves » sont des tableaux de confusion, états convulsifs (EEG à faire si antécédent), rarement syndrome sérotoninergique (en association IRS, Tramadol), encéphalopathie et syndrome cérébelleux (habituellement réversible).
- **Coeur** : Un examen cardiovasculaire et un ECG sont nécessaires avant l'initiation du lithium en raison du risque potentiel de troubles du rythme (bradycardie sévère, bloc sino-auriculaire, allongement du QTc)
- **Peau** : L'acné ou les éruptions acnéiformes sont des atteintes méconnues avec lithium mais qui pourrait toucher jusqu'à 30% des patients exposés. Le lithium provoque aussi des aggravations ou des déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes, alopecie

Le lithium est à l'origine d'autres effets indésirables comme des effets digestifs (diarrhée et nausées) une prise de poids, une hyperleucocytose, ou des effets oculaires, œdèmes...

Dans ce cas clinique, il ne faudra pas oublier de faire un test de grossesse avant de prescrire le lithium.

3. Attention aux AINS – ibuprofène !

Avant d'évoquer l'interaction pharmacocinétique (sur l'élimination rénale) entre la prise d'AINS (mais aussi diurétiques et IEC) et le lithium, il faut rappeler le « reflexe de pharmacovigilance » **devant tout symptôme chez tous les patients** : « *Et si c'était le médicament ?* » !!!!

Il faut donc d'abord s'interroger sur l'origine de son hypertension artérielle et questionner la responsabilité de la prise régulière d'ibuprofène. En effet, tous les AINS augmentent la pression sanguine artérielle jusqu' 10 mmHg. Cette action s'explique par l'augmentation de la volémie et la vasoconstriction systémique induite par l'inhibition de l'action des prostaglandines. Une (ré)évaluation de la pertinence clinique de l'usage régulier de l'ibuprofène est nécessaire (et discuter des alternatives. L'arrêt de l'ibuprofène doit pouvoir permettre de revoir son traitement médicamenteux pour son hypertension artérielle.

Concernant l'interaction entre les AINS, les diurétiques, les IEC avec le lithium, elle expose la patiente à un risque de surdosage en lithium en cas d'aggravation de la fonction rénale. Les AINS d'abord et les diurétiques et IEC(ou ARA2) sont des facteurs médicamenteux à l'origine d'insuffisance rénale fonctionnelle et diminuant l'élimination urinaire de lithium (compétition sur la réabsorption de sodium). Il faudra donc informer la patiente de ces interactions et en particulier que la prise ponctuelle d'AINS expose à un risque de surdosage.

UTILISATION HORS AMM DE L'IVERMECTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA PÉDICULOSE PUBIENNE SÉVÈRE

Ariane OLIVAN (interne) et Pascale PALASSIN (Montpellier)

La pédiculose pubienne, communément appelée « moryions », est une parasitose transmise majoritairement par contact rapproché avec une personne infestée par *Phthirus pubis*, un parasite visible à l'œil nu, responsable de démangeaisons au niveau des zones pileuses infectées.

La mise en place de mesures d'hygiène rigoureuses est généralement suffisante pour éviter toute ré-infestation. Il est conseillé de décontaminer le linge et la literie, par un lavage à haute température ($T^{\circ} > 50^{\circ}C$) et d'aspirer la surface du matelas. Les articles non lavables doivent être mis dans des sacs en plastique scellés pendant 2 semaines. Le rasage des zones infestées permet d'éliminer les lentes non écloses. Le traitement des partenaires sexuels (sur les trois derniers mois) et le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles (IST) est indispensable, 30 % des cas de pédiculose pubienne étant associés à une autre IST (1).

Si les démangeaisons sont importantes, l'application de produits anti-poux classiques est recommandée en première intention, comme la perméthrine (paralysant) ou de pyréthrinés associées au butoxyde de pipéronyle (inhibition des enzymes de détoxication). Ces topiques sont à appliquer sur les zones pileuses infestées pendant 10 minutes, avant d'être rincés, à J0 et J8 pour éviter la ré-infestation due aux œufs éclos.

Si une éradication complète n'a pu être obtenue, un traitement de deuxième ligne peut être envisagé par ivermectine, phénothrine ou malathion (2). L'ivermectine, paralyse spécifiquement les parasites en perturbant la neurotransmission en agissant sur les canaux ioniques dépendant du glutamate.

Selon les recommandations françaises (2022) et européennes (2017), un traitement oral par ivermectine à une posologie de 200 à 400 µg/kg à J0 et J8, bien qu'hors AMM en France, a fait la preuve de son efficacité dans les infestations les plus sévères (grade C) (1,3). Ces recommandations sont notamment basées sur les résultats d'un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle, qui comparait l'efficacité de l'ivermectine orale à une dose de 400 µg/kg au malathion 0,5% en lotion dans les cas d'infestations sévères par les poux de tête (2).

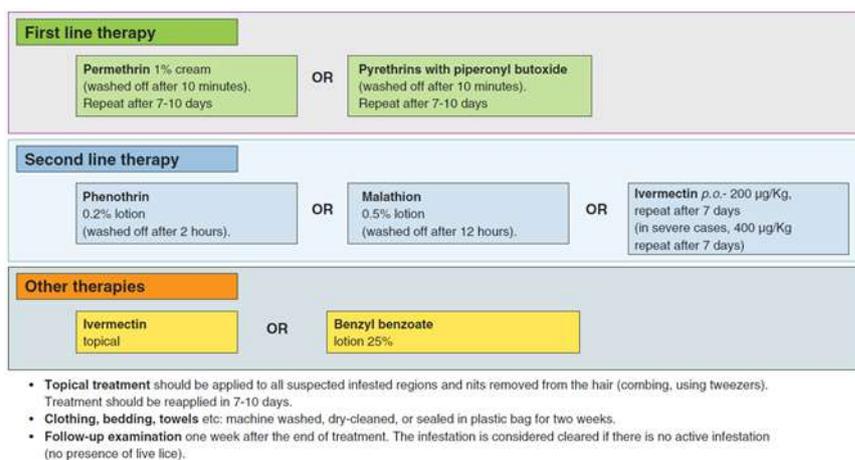


Figure 1 :
Recommandations européennes de prise en charge de la pédiculose pubienne (Salvastru, JEADV 2017)

1. Salvastru, C.M., Chosidow, O., Janier, M. and Tiplica, G.S. (2017), [European guideline for the management of pediculosis pubis](#). J Eur Acad Dermatol Venereol, 31: 1425-1428.
2. Chosidow, O., Giraudeau, B., Cottrell, J., Izri, A., Hofmann, R., Mann, S. G., & Burgess, I. (2010). [Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice](#). *The New England journal of medicine*, 362(10), 896-905.
3. https://epopi.fr/?page=fiche&id=366&cat_id=259&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866

LE LENACAPAVIR, UNE AVANCÉE POUR LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION (PREP) ?

Pauline Schiro (Toulouse)

Le lénacapavir est un antirétroviral qui se lie à la capsid du VIH-1, bloquant plusieurs étapes clés du cycle viral. Il s'agit du premier antirétroviral avec un mécanisme d'action multiple autorisé dans l'Union Européenne. En France, il est indiqué en dernier recours, en association avec un autre antirétroviral chez les adultes infectés par le VIH-1 multirésistant. En raison d'une longue demi-vie d'élimination (8 à 12 semaines), une seule injection sous-cutanée tous les 6 mois est recommandée.

Actuellement, en France, pour la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH, le seul médicament disponible est l'emtricitabine/ténofovir disoproxil, par voie orale en prise continue ou à la demande (seulement chez les hommes). Son efficacité est confirmée à condition que l'observance soit bonne. C'est pourquoi l'arrivée sur le marché de médicaments tels que le lénacapavir suscite beaucoup d'espoir, notamment pour les pays où l'accès aux soins est limité.

Le laboratoire Gilead, qui commercialise le lénacapavir, a récemment publié les résultats de l'essai PURPOSE 1 (1), visant à comparer le lénacapavir (injection semestrielle) et l'emtricitabine/ténofovir (prise quotidienne) dans la prévention de l'infection par le VIH chez les jeunes femmes cisgenres. Suite aux résultats favorables de l'analyse intermédiaire, l'essai a été interrompu prématurément. Effectivement, aucune infection n'est apparue dans le groupe lénacapavir à l'inverse du groupe témoin emtricitabine/ténofovir. Ces résultats s'expliquent par une mauvaise observance dans le groupe nécessitant une prise quotidienne, alors que celle-ci a été bonne dans le groupe lénacapavir.

Des éléments pharmacologiques sont cependant à prendre en compte : sa longue demi-vie rend compliquée la gestion du risque de résistances, mais également celle des effets indésirables qui peuvent persister après l'arrêt. De plus, le lénacapavir est substrat et inhibiteur du CYP34A. Par conséquent, de multiples interactions médicamenteuses sont à prévoir, même plusieurs mois après l'injection.

D'autres essais sont en cours afin d'évaluer l'efficacité du lénacapavir dans la PrEP chez d'autres populations (2). Pour l'instant, Gilead n'a pas encore soumis de demande de mise sur le marché pour la PrEP. Par ailleurs, un autre antirétroviral, le cabotégravir, vient d'avoir le feu vert au remboursement par la HAS pour la PrEP en injection bimensuelle.



1. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, et al. PURPOSE 1 Study Team. [Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women](#). N Engl J Med. 2024 Jul 24.
2. <https://www.purposestudies.com/> (consulté le 22 novembre 2024)



PHARMACOVIGILANCE

NICORANDIL ET ULCÉRATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES : UNE SÉRIE NETFLIX EN UNE DIZAINE D'ÉPISODES !

Haleh Bagheri (Toulouse)

Le nicorandil (Ikorel[®], Adancor[®]), un activateur de canaux potassiques classé parmi les « Autres vasodilatateurs utilisés dans les maladies cardiaques », a obtenu son AMM en 1992 (et est générique depuis 2007) dans l'indication "traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable non contrôlé ou avec une contre-indication aux anti-angineux de première intention (bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques)". La notice du médicament indiquait le risque d'ulcérations au niveau gastro-intestinal ou oculaire. Une enquête de pharmacovigilance en 2012 avait analysé 170 cas d'ulcérations déclarés en France avec le nicorandil motivant une lettre aux prescripteurs le 20 mars 2012 pour les informer sur le risque d'ulcérations. Plusieurs séries de cas ont également été publiées dans la littérature (1).

L'hypothèse physiopathologique implique le métabolisme hépatique du nicorandil, donnant naissance à un dérivé inactif libérant de l'acide nicotinique et du nicotinamide qui intègrent le pool NAD/NADP du métabolisme cellulaire. En cas de surdosage ou suite à une augmentation de la posologie, l'acide nicotinique et le nicotinamide seraient amenés (par un mécanisme de saturation connu) à se distribuer en dehors de ce pool. Ils pénétreraient alors dans des zones lésionnelles préexistantes ou en phase de cicatrisation, provoquant ainsi une ulcération. Le nicotinamide (un ouvreur potassique) favoriserait par ailleurs la prolifération épithéliale des zones lésionnelles par augmentation du flux sanguin dans les tissus situés en bordure de la cicatrice. Cette hypothèse de lésion « chimique » est renforcée par les caractéristiques particulières de ces ulcérations : profondes, à bord net et fond propre, sans œdème, douloureuses, persistantes, s'aggravant progressivement, conduisant parfois à la formation de fistules et histologiquement non spécifiques (2).

Au niveau européen, des actions ont été menées par l'*European Medicines Agency* en **2013 et 2015** pour conclure en **juin 2015** à un rapport bénéfices/risques toujours favorable mais nécessitant la réalisation en **2016** d'une étude observationnelle PASS (*Post Authorization Safety Study*) dont les résultats motiveront le rajout des effets indésirables liés à l'ulcération et leur fréquence dans la notice du produit en **février 2021**. En **octobre 2022**, une nouvelle revue des cas d'ulcérations n'a abouti qu'à une proposition d'un suivi étroit des cas (*close monitoring*).

En France, les chiffres de vente du nicorandil ont nettement baissé (de 4 000 000 boîtes en 2007 à 1 000 000 en 2023 à l'officine, même évolution à l'hôpital). A ce jour, le Service Médical Rendu (SMR) du nicorandil est toujours jugé important (avis HAS de 2015).

Les prochains épisodes se dérouleront au niveau européen, avec une réévaluation du médicament en **mai 2025** et au niveau français, avec la sollicitation de la HAS pour une réévaluation du SMR et une re-sensibilisation des professionnels de santé... Cependant, il est à noter que le laboratoire fabricant (Sanofi Winthrop) envisage d'arrêter la commercialisation du princeps Ikorel[®] en fin d'année 2024 ! Dommage, et alerte aux amateurs des séries Netflix, la saga « Nicorandil » va peut-être s'arrêter sur la décision du laboratoire fabricant. Enfin, on peut s'interroger sur le temps passé et le coût de toutes ces études inutiles avec la mise en évidence d'un risque il y a une douzaine d'années grâce à la notification spontanée.

1. Nicorandil and cutaneous ulcerations, their misdiagnosis and consequences : illustrations by five case reports and a review of the French pharmacovigilance database. Béné J, Carpentier O, Sabanowski S, Laroche ML, Beyens MN, Lambert M, et al. *Thérapie*. 2018;73(5):409-417. doi: 10.1016/j.therap.2018.01.004. Epub 2018 Jan 31.
2. Nicorandil et ulcérations cutanées. Schmutz JL, Trechot P. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2012, 139, 249-50.



DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES ET IRM : RISQUE DE BRÛLURE

Clémence Jutard (interne), Pascale Palassin (Montpellier)

La présence de dispositifs transdermiques (patchs) pendant une imagerie par résonance magnétique (IRM) expose à un risque de brûlure, risque signalé dès 2006 par l'AFSSAPS (1). En 2014, l'ANSM avait publié des documents visant à améliorer le bon usage des dispositifs transdermiques et avertir les patients et professionnels de santé des risques liés à leur utilisation (2). En effet, certains patchs contiennent au niveau de la couche externe un feuillet de protection métallique, souvent en aluminium. Bien que non ferromagnétique, l'aluminium est un métal conducteur et peut entraîner des brûlures sous l'effet des courants électriques produits par les champs de radiofréquences des IRM. Ainsi, l'ANSM recommande le retrait du dispositif transdermique avant l'IRM et son remplacement à l'issue de l'examen, à moins d'être certain de l'absence de matériau conducteur. En cas de retrait du patch, les modalités d'interruption du traitement doivent être discutées avec le prescripteur en fonction du médicament concerné (3).

Les informations relatives à la présence de métaux conducteurs dans le patch peuvent être retrouvées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice du médicament. Toutefois, il est important de noter que **la présence d'aluminium peut varier selon le laboratoire** pour une molécule donnée, et que celle-ci **ne fait pas nécessairement l'objet d'une mise en garde vis-à-vis de l'IRM dans le RCP**.

Il apparaît ainsi essentiel, avant la réalisation d'une IRM, d'interroger systématiquement les patients sur tous leurs médicaments, y compris ceux sous forme de patch, et de connaître la spécialité exacte, afin de vérifier sa composition. A noter que ce risque a également été rapporté avec les pansements à l'argent.

Classe thérapeutique	Exemples de dispositifs transdermiques
Substituts nicotiques	Nicopatchlib®, Nicoretteskin®, nicotine, Nicotinell®, Niquitin®
Antalgiques / anesthésiques	Durogesic®, fentanyl, Matrifen®, Emlapatch®, Qutenza®, Versatis®
Traitements préventifs de la crise d'angor	Discotrine®, Epinitril®, Nitriderm®, Trinipatch®, trinitrine
Contraceptifs	Evra®
Traitements hormonaux substitutifs	Demestril®, Demestril septem®, Estrapatch®, Femsept®, Femseptcombi®, Femseptevo®, Thais®, Thaissept®
Anticholinestérasiques	Exelon®, rivastigmine
Anticholinergiques	Scopoderm®
Agonistes dopaminergiques	Neupro®

1. [Dispositifs transdermiques et IRM : risques de brûlures](#) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (sante.fr)
2. [Patchs – Dispositifs transdermiques : Attention à leur utilisation](#) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (sante.fr)
3. https://archive.ansm.sante.fr/content/download/70119/893897/version/1/file/QR_Patchs-Professionnels_Novembre-2014.pdf



LE SYNDROME 3M IMMUNO-INDUIT OU SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT MYOCARDITE, MYOSITE, MYASTHENIE AU DÉCOURS D'UNE IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE PAR INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE IMMUNOLOGIQUE

Sika Okoumassoun (étudiante, Montpellier), Joanna Lapalus (interne, Toulouse), Romain Barus (Toulouse) et Pascale Palassin (Montpellier)

L'immunothérapie anticancéreuse par inhibiteurs de points de contrôle immunologique (ICI) a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers. Elle se base sur la stimulation du système immunitaire pour neutraliser les cellules cancéreuses. Les ICI sont associés à un large spectre d'effets indésirables dits immuno-induits dont certains sont potentiellement fatals, comme le « syndrome 3M ».

Ce syndrome correspond au chevauchement de trois effets indésirables majeurs des ICI que sont la myocardite, la myosite et la myasthénie. Parmi les patients traités par ICI, environ 1% vont développer une myocardite immuno-induite, dont 25% vont développer simultanément une myosite et 11% un syndrome myasthénique associé (1).

Si ces 3 effets à médiation immunitaire ainsi que la conduite à tenir (arrêt du médicament et initiation de corticoïdes) sont bien décrits de façon indépendante dans les RCPs des ICI, le syndrome 3M n'est quant à lui pas mentionné *stricto sensu*. Parmi les anti-PD1 et anti-PD-L1, seul le cémplimab (LIBTAYO®) mentionne dans sa monographie que la myosite, la myocardite ou la myasthénie grave peuvent survenir simultanément. Il est fait mention d'un « *overlap* » entre myosite et myocardite dans la monographie de l'atézolizumab (TECENTRIQ®), un anti PD-L1 et du nivolumab (OPDIVO®), un anti PD-1.

Une revue récente a décrit 50 patients atteints de syndrome 3M : la majorité étaient traités par ICI dans le cadre d'un mélanome (28%), d'un cancer pulmonaire (20%) ou d'un cancer rénal (14%). Le taux de mortalité à l'hôpital était de 38% (1). Les symptômes les plus fréquemment rapportés, devant faire suspecter un syndrome 3M, comprennent une ptose palpébrale (58%), une dyspnée (48%), une diplopie (42%) ou une myalgie (36%). Le délai moyen de survenue est d'environ 21 jours après la première cure. Les corticostéroïdes représentent le principal traitement de ces effets indésirables et doivent être administrés le plus précocement possible, sans attendre la confirmation diagnostique. Une recherche complémentaire dans la base internationale de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé retrouvait 92 cas impliquant les anti-PD-1 ou anti-PD-L1 avec pour issue, le décès dans 37% des cas, concordant avec les données de la littérature.

En pratique, ce syndrome de chevauchement est une complication rare mais gravissime des ICI qui nécessite d'être identifiée rapidement pour en optimiser la prise en charge hospitalière en urgence. Les signes cliniques décrits plus hauts, associés à une élévation de la troponine ou des CPK doivent alerter les professionnels de santé sur ce risque potentiellement fatal.

En cas de question concernant la suspicion d'un effet indésirable immuno-induit, il est possible de faire appel aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) régionales de recours, telle que la RCP Toxicités et Immuno-Oncologie en Occitanie-Est (ex-région Languedoc-Roussillon) et la RCP Immunotoxicités Occitanie-Ouest (ex-région Midi-Pyrénées), en inscrivant votre patient sur le Dossier [Communiquant de Cancérologie Onco-Occitanie](#) afin d'obtenir un avis collégial concernant la prise en charge de ces effets indésirables mais aussi les possibilités éventuelles de reprise de l'immunothérapie.

1. [Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review](#)



Contacts RCP régionales sur la gestion des toxicités de l'immunothérapie :

- **RCP Toxicités et Immuno-Oncologie (Montpellier) :**

- ⇒ Coordonnée par le Dr. Alexandre Maria (médecin interniste) et le Pr. Xavier Quantin (onco-pneumologue)
- ⇒ **1 réunion hebdomadaire tous les lundis de 16h à 18h**
- ⇒ Pour accéder à la réunion en mode virtuel merci de contacter le secrétariat RCP au 04.67.33.55.29 ou secretariat-rcp@chu-montpellier.fr

- **RCP Immunotoxicité (Toulouse) :**

- ⇒ Coordonnée par le Dr. Valérian Rivet (médecin interniste) et le Dr. Iphigénie Korakis (oncologue médicale)
- ⇒ **1 réunion mensuelle tous les derniers vendredis du mois**
- ⇒ Inscription des patients via le DCC ou prise de contact avec le Dr. Rivet : 05 31 15 64 54 ou rivet.valerian@iuct-oncopole.fr

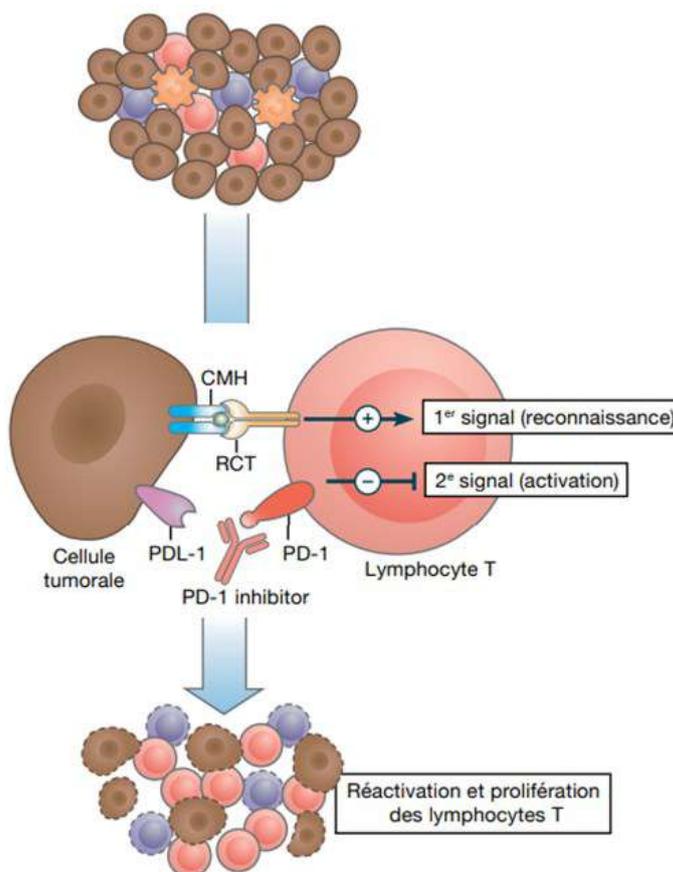


Figure 1 :
Mécanisme d'action des ICI (adapté de Boutros et al., Nat Rev Clin Oncol. 2016)

ERREURS LIÉES AU MÉTHOTREXATE PAR VOIE ORALE : UN PROBLÈME PERSISTANT MALGRÉ LES MESURES

Sawsan EL HUSSEIN (Montpellier)

Le méthotrexate (MTX), utilisé dans le traitement de pathologies inflammatoires et oncologiques, est un médicament à marge thérapeutique étroite et il est associé à un risque important d'erreurs médicamenteuses, notamment de rythme d'administration. Ces erreurs consistent en une prise quotidienne de ce médicament, alors qu'elle doit être hebdomadaire dans le traitement des maladies inflammatoires. Un exemple récent illustre ces risques : un patient a confondu lmenor, une forme orale de MTX, avec un autre médicament, Tahor, et a pris simultanément lmenor et lmeth, une autre forme orale de MTX. Cette erreur a conduit à une aplasie médullaire, un effet indésirable grave du MTX. Cette erreur met en évidence un problème récurrent, soulignant la nécessité, au-delà de la vigilance, de mesures concrètes.

Les risques de toxicité liés à des erreurs médicamenteuses répétées par voie orale sont très préoccupants et figurent depuis 2012 sur la liste des « *Never Events* ». Des efforts ont été faits pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé à ce problème. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a réalisé une évaluation du risque d'erreurs de dosage du MTX en 2019, aboutissant à la mise en place de plusieurs mesures préventives, dont des supports éducatifs et des modifications de l'information produit. Parmi les propositions, la réduction du nombre de comprimés par boîte n'a toutefois pas été retenue. Malheureusement, les résultats de l'étude d'impact réalisée en 2022 dans cinq pays européens ont montré que les mesures mises en place entre 2019 et 2021 n'ont pas été suffisamment efficaces pour prévenir les erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation du MTX (1).

Dans l'attente de nouvelles mesures, il est important pour les professionnels de santé de veiller à une communication claire avec les patients concernant les traitements par MTX, notamment lors des changements de prescription. Il convient également de s'assurer que le patient comprend bien les instructions et l'importance de suivre strictement la posologie prescrite.



Dans l'attente de nouvelles mesures, il est important pour les professionnels de santé de veiller à une communication claire avec les patients concernant les traitements par MTX, notamment lors des changements de prescription. Il convient également de s'assurer que le patient comprend bien les instructions et l'importance de suivre strictement la posologie prescrite.

1. Lysen T et al. Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 Jan;33(1):e5692. doi: 10.1002/pds.5692. Epub 2023 Sep 3. PMID: 37661305.



RISQUE ACCRU DE CRISE D'ÉPILEPSIE AVEC LES ANTIHISTAMINIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION CHEZ LES JEUNES ENFANTS

Jean-Luc Faillie (Montpellier)

Les antihistaminiques H1 de première génération, tels que la prométhazine (Phénergan), le dexchlorphéniramine (Polaramine), l'hydroxyzine (Atarax) ou l'alimémazine (Théralène), sont encore utilisés chez les enfants pour traiter, entre autres, les manifestations allergiques diverses, malgré leurs effets indésirables potentiels sur le système nerveux central résultant leur passage de la barrière hémato-encéphalique.

Une étude coréenne récente publiée dans JAMA Network Open souligne un risque accru de crises d'épilepsie chez les enfants traités avec ces médicaments. Les chercheurs ont utilisé un schéma d'étude auto-contrôlé dit en *case-crossover* sur une cohorte de 11 729 enfants coréens ayant présenté une crise d'épilepsie. Ce design compare l'exposition aux anti-H1 durant une période spécifique à risque (1 à 15 jours avant la crise) avec deux périodes contrôle (31 à 45 jours et 61 à 75 jours avant la crise). En considérant chaque enfant comme son propre témoin, cette approche permet de réduire les biais de confusion liés aux variations interindividuelles. Elle nécessite toutefois des expositions médicamenteuses brèves (ce qui est le cas des antihistaminiques) et un événement aigu et réversible (ce qui est le cas des crises d'épilepsie).

Les résultats suggèrent un risque accru de crise d'épilepsie associé aux anti-H1 de 1^{ère} génération (OR ajusté 1,22 ; IC95% 1,13-1,31), en particulier chez les enfants âgés de 6 à 24 mois (ORa 1,49 ; IC95% 1,31-1,70).

Bien que rare, ce risque épileptique potentiel, notamment chez les nourrissons, invite à une prescription prudente et justifiée, en particulier pour les indications bénignes telles que les symptômes du rhume.



1. Kim JH, Ha EK, Han B, Han T, Shin J, Chae KY, Rhie S, Han MY. [First-Generation Antihistamines and Seizures in Young Children](#). JAMA Netw Open. 2024 Aug 1;7(8):e2429654. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29654.

ÉMULER UN ESSAI CLINIQUE, DE QUOI PARLE-TON ?

Dalil Boulefaa, Margaux Lafaurie, François Montastruc (Toulouse)

BIP Occitanie continue de vous informer sur les points de méthodes importants pour la lecture critique d'article.
Dans ce numéro, nous vous présentons l'émulation des essais cliniques.

Les essais cliniques randomisés sont considérés comme la référence en matière de preuve scientifique pour évaluer l'efficacité des médicaments. Cependant, les essais cliniques présentent des limites (« les 5 trop des essais cliniques »), ne permettent pas d'évaluer l'efficacité en vie réelle (on parle alors « d'effectiveness ») ni de déterminer le profil de risque complet des médicaments. La réalisation d'un essai clinique se heurte également à des défis éthiques, logistiques, de délais et de coûts élevés. Pour répondre aux questions non résolues par les essais cliniques, le recours à des études observationnelles de pharmaco-épidémiologie devient nécessaire.

Depuis 2016, l'approche d'émulation d'un essai clinique cible a été proposée afin d'améliorer la validité et la crédibilité des études observationnelles. Le principe est simple : répondre à une question de recherche à partir de données observationnelles en tentant de reproduire le plus fidèlement les critères d'un essai clinique (essai clinique « cible »). Cela nécessite donc l'application de règles strictes : démarche hypothético-déductive, protocole détaillé reproduisant les critères clés PICOT (*Population, Intervention, Comparaison, Outcome* [événement], *Temporalité*) et plan d'analyse statistique.

Cette approche permet de réduire certains biais classiques en pharmaco-épidémiologie. D'abord, les biais de confusion qui sont réduits par l'utilisation massive du score de propension (souvent qualifiée de « pseudo-randomisation ») pour appairer les patients traités et contrôle, afin d'égaliser les distributions des caractéristiques à l'inclusion. L'utilisation des critères PICOT permet aussi de limiter les biais de classification et de sélection, en particulier les biais liés au temps, comme le fameux biais de temps immortel (voir BIP Occitanie Octobre 2020 – N°3).

Citons pour finir le projet *RCT-Duplicate Initiative*, conduit par Shirley V. Wang et dont les premiers travaux ont été publiés dans JAMA en 2023. L'objectif était de comparer les résultats des essais cliniques et de leur émulation conduite sur base de données médico-administratives aux USA. Les résultats sont très intéressants : plus la méthode de l'essai clinique émulé est proche de celle l'essai clinique cible, plus les résultats des deux approches sont superposables. Cependant, cela n'est pas toujours possible compte tenu de l'absence de données cliniques fines dans les bases médico-administratives ainsi que de certaines spécificités méthodologiques des essais cliniques qu'il n'est pas toujours possible de reproduire (citons l'exemple le plus emblématique de la comparaison versus placebo).

Au total, l'émulation d'un essai clinique en pharmaco-épidémiologie est une démarche scientifique rigoureuse développée afin d'améliorer la confiance dans les résultats des études observationnelles. Cette approche ne doit cependant pas remplacer la réalisation essentielle des essais cliniques pour évaluer les médicaments.

1. Wang SV, Schneeweiss S, RCT-DUPLICATE INITIATIVE. Emulation of Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Database Analyses: Results of 32 Clinical Trials. JAMA. 2023;329:1376-1385 - doi:10.1001/jama.2023.4221



ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ET GROSSESSE : NE PAS BAISSER LA GARDE

Marie-Andrée Thompson-Bos, Cosette Le Souder (Montpellier), Philippe Deruelle
(Gynécologie-Obstétrique, CHU Montpellier)

Deux patientes enceintes, respectivement à 32 et 34 SA, ont été récemment prises en charge par le service de gynécologie obstétrique de notre CHU pour surveillance, après prise d'AINS sur prescription médicale : kétoprofène, 100 mg, 2 prises pour otite externe dans le 1^{er} cas et kétoprofène, 50 mg, 2 prises pour abcès dentaire dans le second. Un suivi échographique a été mis en place : liquide amniotique, dopplers fœtaux, échocardiographie avec contrôle à J15. L'évolution de ces deux grossesses est pour l'heure favorable.

Rappelons que les AINS sont formellement contre-indiqués à partir de 24 SA : toxicité rénale fœtale et cardio-pulmonaire (notamment constriction du canal artériel *in utero*, risque augmentant près du terme). La possibilité d'atteinte rénale existe dès 12 SA, début de la diurèse fœtale, particulièrement lors d'exposition prolongée. Au 1^{er} trimestre, les AINS sont suspectés de pouvoir interférer avec l'implantation, par leur action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines et pour certains, d'augmenter le risque de malformations cardiaques et de la paroi abdominale.

Une analyse détaillée avait été réalisée début 2023 par l'ANSM à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance et des résultats d'une étude issue du registre mère-enfants d'EPI-PHARE (à partir du Système National des Données de Santé) : entre 2018 et 2021, **11,7% des grossesses étaient exposées à un AINS** (au moins une délivrance), dont 0,6% au-delà du 6^{ème} mois. L'ANSM a procédé par la suite à une révision des RCP, à la fois au niveau de la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi » et « Fertilité/grossesse/allaitement » pour insister sur les risques et les préciser. La notice patient a également été mise à jour.



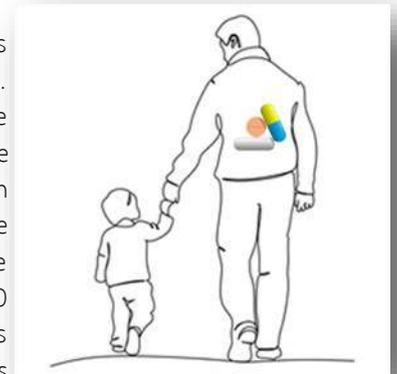
Pour faire simple, les AINS sont à bannir au cours de la grossesse. Selon l'indication, les corticoïdes (prednisone, prednisolone en priorité) peuvent être utilisés quel que soit le trimestre, avec une surveillance de principe de la mère et du nouveau-né en cas de traitement prolongé, de même que pour le paracétamol et les opiacés, avec quelques précautions (posologie et durée minimale efficace, surveillance du nouveau-né si utilisation près du terme)



RISQUE DE TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT CHEZ LES ENFANTS DE PÈRES EXPOSÉS AU VALPROATE : QUELLES DONNÉES ?

Isabelle Lacroix (Toulouse)

Lors d'exposition pendant la grossesse au valproate, les risques d'anomalies congénitales et de troubles du neurodéveloppement de l'enfant sont bien connus. En 2018, dans le cadre d'une réévaluation des risques liés à ce médicament, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé aux firmes le commercialisant de fournir des données sur les risques potentiels liés cette fois à une exposition paternelle. Une étude (non publiée) a été réalisée à partir de plusieurs registres de naissances scandinaves (Norvège, Suède et Danemark) : elle a comparé 2121 enfants de pères traités par valproate dans les trois mois qui précédaient la conception à 3600 enfants de pères prenant de la lamotrigine ou du lévétiracétam. Cette étude n'a pas montré de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants de pères exposés au valproate. Par contre, une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux a été rapportée avec environ 6% d'enfants (de pères exposés) atteints contre 3% des enfants de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam (HR 1,5 ; IC95% : 1,1, 2,1) (1). Cependant, l'EMA, ayant noté des erreurs et de nombreuses limites dans cette étude, a demandé aux auteurs des informations supplémentaires et des modifications dans la méthode. En attendant de ces nouveaux résultats, l'EMA recommande des mesures de précaution. En France, en 2023, l'ANSM a relayé cette information aux professionnels de santé, en appelant à la prudence et en demandant que soit remis aux patients un feuillet d'information lors de toute prescription ou délivrance de médicaments à base de valproate.



Depuis cette alerte, que s'est-il passé ? Existe-t-il de nouvelles données ?

A ce jour, nous n'avons aucune information sur les corrections et nouveaux résultats de l'étude commanditée par l'EMA. Néanmoins, deux publications (émanant aussi d'équipes scandinaves et utilisant les mêmes sources de données) apportent des éléments de réflexion complémentaires. La première, suédoise, publiée en 2020 (avant l'alerte), comparant 2087 enfants conçus par des pères exposés à des antiépileptiques à des enfants de pères non exposés (2) n'a pas retrouvé d'association entre l'exposition paternelle aux antiépileptiques, et en particulier au valproate (n=458), au moment de la conception et la survenue de troubles du neurodéveloppement (troubles autistiques, troubles déficitaires de l'attention, déficit intellectuel) chez leurs enfants. La deuxième étude (3), danoise, a été publiée en 2024, après l'alerte de l'EMA et de l'ANSM. Les auteurs ont comparé 1336 enfants de pères exposés au valproate au moment de la conception à plus d'un million d'enfants de pères non exposés et à 1663 enfants de pères exposés à la lamotrigine. L'analyse des données n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de troubles du neurodéveloppement chez les enfants de pères exposés au valproate. Pour essayer de pallier les biais évoqués dans l'étude ayant conduit à l'alerte (biais d'indication, absence de certaines données telles que génétiques, ...), les auteurs de cette dernière étude ont utilisé différentes méthodes d'analyse (étude de siblings, modèle de Cox, effet dose...). Elles ont toutes conduit à des résultats similaires ne mettant pas en évidence de lien entre l'exposition paternelle au valproate et les troubles du neurodéveloppement dans la descendance.

Ces deux dernières études comportent également des limites et incluent des effectifs qui restent encore limités. Néanmoins, elles ne confirment pas le risque de troubles du neurodéveloppement chez les enfants de pères traités par valproate. En pratique, les données, publiées à ce jour, insuffisantes mais non inquiétantes, ne justifient pas la nécessité d'arrêter ou de changer un traitement par valproate chez un homme souhaitant concevoir.

1. https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf
2. Tomson T, Muraca G, Razaz N. *Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91(9):907-913.
3. Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. *Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring.* JAMA Netw Open. 2024; 7(6):e2414709



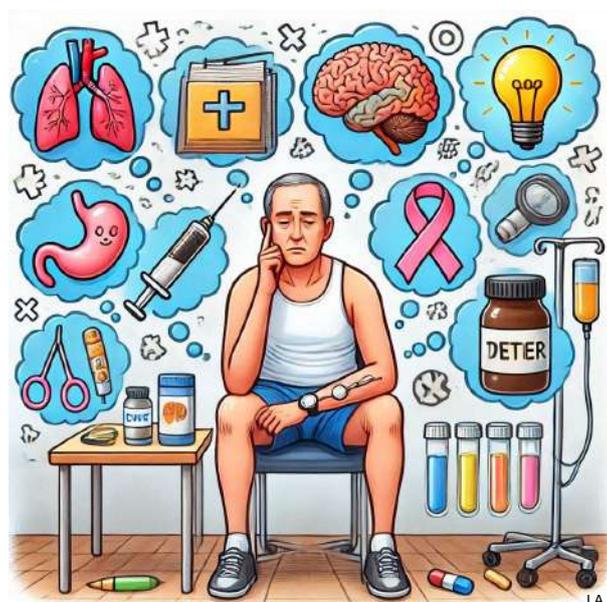
INTÉRACTIONS ENTRE TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ET APPROCHES COMPLÉMENTAIRES : UN NOUVEL OUTIL D'AIDE A LA DÉCISION

Pascale PALASSIN, Christelle PHILIBERT (Montpellier)

L'utilisation croissante d'approches complémentaires dans le cadre du traitement du cancer pose des enjeux de sécurité en raison des risques d'interactions avec les thérapies oncologiques. Une étude montre que 85% des patients atteints de cancer en France recourent à au moins une approche complémentaire (soins de support, interventions non médicamenteuses, pratiques non conventionnelles de soins, médecines traditionnelles, etc.) (1). Ces pratiques, souvent promues sur les réseaux sociaux, sont de plus en plus recherchées pour leur contribution potentielle dans l'atténuation de certains symptômes et l'amélioration de la qualité de vie.

Cependant, le risque d'interactions délétères avec les traitements anticancéreux est réel (2) entraînant une majoration des effets indésirables ou une réduction de l'efficacité, comme c'est le cas par exemple avec le létrozole, le tamoxifène ou l'exemestane lors d'un usage concomitant de millepertuis, inducteur puissant du cytochrome hépatique 3A4. Ces risques, parfois sous-estimés, sont aggravés par le manque d'informations fiables et le silence de certains patients sur leurs pratiques. Les outils actuels, comme les fiches ou les sites spécialisés, ne suffisent pas toujours en consultation.

Pour répondre à ce besoin, une application innovante, **Clic-Interact**, a été développée. Reliée à une base de données publique hébergée à l'Université de Montpellier, elle indique les risques d'interactions entre un traitement biomédical du cancer et une approche complémentaire. Son contenu résulte d'analyses combinant expertise humaine et intelligence artificielle issue des données scientifiques, médicales et de vigilance. La requête d'une association entre un traitement du cancer et une approche complémentaire indique un niveau de risque étayé par une bibliographie. Cette application collaborative sensibilise les professionnels de santé à ce sujet et les invite à contribuer. Elle est gratuite et téléchargeable sur toutes les plateformes. Elle a été financée par la région Occitanie et la Ligue contre le cancer.



1. Renet S, de Chevigny A, Hoacoglu S, Belkarfa AL, Jardin-Szucs M, Bezie Y, Jouveshomme S. [Risk evaluation of the use of complementary and alternative medicines in cancer.](#) Ann Pharm Fr. 2021 Jan;79(1):44-52.
2. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. [Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers.](#) JAMA Oncol. 2018 Oct 1;4(10):1375-1381.



FAUT-IL DONNER UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) AUX GÉNÉRIQUES DES MÉDICAMENTS INUTILES ?

Haleh Bagheri (Toulouse)

La Commission européenne a suspendu en mars 2024, 400 médicaments génériques vendus en Europe (dont 72 d'entre eux prescrits et délivrés en France) (1). À l'origine de cette décision, les manquements de l'entreprise indienne Synapse Labs, missionnée par les fabricants pour vérifier la bioéquivalence entre génériques et princeps, un prérequis indispensable à la commercialisation. Outre les problèmes de bioéquivalence et/ou de qualité des génériques, la question initiale serait l'acceptation de l'AMM de médicaments évalués avec un Service médical Rendu (SMR) insuffisant ou modéré. Éthiquement, si le bénéfice/risque est jugé défavorable ou douteux, faut-il prescrire un médicament ou son? Par ailleurs, dans le contexte actuel de restriction budgétaire, ces médicaments, remboursés à 15 % ou à 30 %, coûtent cher à la collectivité, d'autant plus que l'expérience clinique suggère un effet allant de nul à marginal. Par exemple, un rapport de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), publié en juillet 2024, estimait que le coût pour l'Assurance-maladie des médicaments remboursés à 15% était, en 2022, d'environ 200 millions d'euros et celui des médicaments remboursés à 30% d'environ 1,16 milliard d'euros. Malgré la baisse du prix pour les génériques, ceux-ci pèseront sur le budget de l'Assurance maladie. Enfin, il ne faut pas oublier en 2024 l'impact écologique : les médicaments, que ce soit par leur fabrication, leur consommation, leur transport (en particulier pour les génériques) ou la gestion des déchets, seraient responsables de 25 % des émissions de CO2 liées aux activités de santé. Parmi eux, les médicaments d'efficacité non démontrée et leurs génériques sont donc à écarter prioritairement (2).

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/synapse-article-31-referral-list-medicines-concerned-procedure-annex-i_en.pdf
2. Rémy Bousageon. Réévaluer des médicaments remboursés à 15% ou à 30% est une nécessité en période de restrictions budgétaires. Le Monde. Mardi 5 Novembre 2024



SURDOSAGE EN METFORMINE : POTENTIELLEMENT GRAVE ET TOUJOURS D'ACTUALITÉ

Ahmed Amine BEN KHLIL (interne), Juliette DESCOEUR, Cosette LE SOUDER (Montpellier)

La metformine, médicament de référence dans le traitement du diabète de type 2, est associée à un excellent profil de sécurité lorsqu'elle est utilisée selon les recommandations. Cependant, dans certains contextes cliniques, notamment en cas d'insuffisance rénale aiguë, elle peut entraîner une complication rare mais grave : l'acidose lactique induite par la metformine (ALIM). La metformine est éliminée principalement par voie rénale, ainsi en cas de troubles de la fonction rénale ou dans des conditions de surdosage, elle provoque une ALIM par accumulation plasmatique, inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (complexe I) et augmentation du métabolisme anaérobie, entraînant une accumulation de lactate.

Le cas que nous rapportons illustre un surdosage involontaire survenu chez un patient ayant repris prématurément la metformine dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. L'épisode initial inclut une déshydratation secondaire à des diarrhées fébriles dans un contexte d'intoxication alimentaire. Après un arrêt temporaire des traitements chroniques (metformine, IEC, thiazidiques), ceux-ci ont été repris sans réévaluation de la fonction rénale, aggravant un tableau d'insuffisance rénale aiguë déjà installé. Le patient a présenté asthénie, anorexie, vomissements et syndrome confusionnel, conduisant à une décompensation métabolique avec acidose lactique sévère. Dans ce cas, le dosage plasmatique de metformine à 30 mg/L, bien au-dessus de la limite thérapeutique (<4 mg/L), confirme la toxicité.

Le traitement repose sur une hydratation intraveineuse intensive pour corriger la déshydratation et soutenir la perfusion rénale et la correction de l'hyperkaliémie. En présence d'une acidose réfractaire ou d'une hyperlactatémie majeure, l'hémodialyse est le traitement de choix, permettant une élimination rapide de la metformine et des lactates. Dans notre cas, une réanimation intensive a permis de récupérer le patient après un arrêt cardiorespiratoire, bien que la situation ait nécessité un transfert en réanimation médicale pour un suivi avancé.

Ce cas souligne que le dosage plasmatique de la metforminémie permet de confirmer un surdosage, notamment en cas de doute et peut également guider la prise en charge, en particulier pour les patients présentant des signes d'intoxication ou de décompensation. Il faut rappeler aussi l'importance de suspendre la metformine en cas de déshydratation et de réévaluer la fonction rénale avant toute reprise du traitement. Il est essentiel d'informer les patients des signes d'alerte pour éviter cette complication rare mais grave.

