

Pharmacovigilance

Drs KIM DAO^a, HAITHAM CHTIOUI^a, LAURA E. ROTHUIZEN^a, LÉONORE DIEZI^a, SYLVAIN PROD'HOM^a,
URSULA WINTERFELD^a, Pr THIERRY BUCLIN^a et Dr FRANÇOISE LIVIO^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 75-9

Les actualités de pharmacovigilance 2015 sont passées en revue. Interaction sofosbuvir-amiodarone: risque de bradycardie sévère. Interaction dasabuvir-clopidogrel: surexposition au dasabuvir et risque potentiel d'allongement du QT. Inhibiteurs SGLT2 (cotransporteur sodium-glucose de type 2): risque d'acidocétose diabétique et de fracture osseuse. Dabigatran: rapport bénéfice-risque amélioré par un monitoring. Ibuprofène: à dosage élevé, risque cardiovasculaire équivalent aux coxibs. Prégabaline, gabapentine: potentiel d'abus et de dépendance. Varénicline: augmentation des effets de l'alcool. Codéine: contre-indiquée chez les moins de douze ans comme antitussif. Valproate: nouvelles mises en garde sur les risques d'une exposition durant la grossesse. Diméthylfumarate: rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive. Ustékinumab: rares cas d'érythrodermie.

Pharmacovigilance update

The main pharmacovigilance updates in 2015 are reviewed. Sofosbuvir amiodarone interaction: risk of severe bradycardia. Dasabuvir clopidogrel interaction: increased dasabuvir concentrations and potential risk of QT prolongation. SGLT2 inhibitors: risks of diabetic acidocetosis and bone fracture. Dabigatran: therapeutic drug monitoring may improve benefit-risk ratio. Ibuprofen: at higher dosage, vascular risks are comparable to coxibs. Pregabalin, gabapentin: potential for abuse and addiction. Varenicline: potentiates alcohol's effects. Codeine: contra-indicated as cough medicine under the age of twelve. Valproate: strengthened warnings on the risks of valproate use in pregnancy. Dimethylfumarate: rare observations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Ustekinumab: rare observations of erythrodermia.

INTRODUCTION

Depuis maintenant onze ans, au moment de faire le point sur les nouveautés en médecine, la *Revue Médicale Suisse* inclut un article sur les pathologies d'origine médicamenteuse identifiées durant l'année écoulée. Le rappel et la mention de nouveaux aspects des risques liés aux prescriptions ne sont pas superflus: revers obscur du progrès thérapeutique, les effets indésirables occasionnent une morbidité non négligeable, expliquant 5 à 10% de tous les séjours hospitaliers (soins intensifs compris) et figurant en bonne place parmi les causes de décès. Or, les exigences de sécurité se font chaque année plus pressantes chez les patients et les responsables sanitaires.

Comment progressent nos connaissances sur les risques d'accidents médicamenteux et notre capacité de les prévenir? On le

^aDivision de pharmacologie clinique, Département des laboratoires, CHUV, 1011 Lausanne
kim.dao@chuv.ch | haithem.ichtiou@chuv.ch | laura.rothuisen@chuv.ch
leonore.diezi@chuv.ch | sylvain.prod'hom@chuv.ch | ursula.winterfeld@chuv.ch
thierry.buclin@chuv.ch | francoise.livio@chuv.ch

sait, l'expérimentation animale et les essais cliniques avant commercialisation laissent de larges lacunes dans l'évaluation de la sécurité des produits thérapeutiques. Les nouveaux effets indésirables les mieux établis mentionnés ici ont été confirmés par le suivi de cohortes prospectives ou par d'astucieuses investigations épidémiologiques.¹ Mais ces travaux ont souvent été déclenchés par des soupçons émanant de plusieurs cliniciens attentifs, lesquels ont transmis leurs observations au réseau de pharmacovigilance, permettant de les recouper au niveau national ou supranational pour générer un «signal». Il vaut la peine de rappeler l'importance de cette contribution primordiale des praticiens, alors que nos autorités viennent de renouveler le mandat confié aux unités de pharmacologie clinique hospitalo-universitaires pour le recueil et l'évaluation de proximité de ces annonces de cas. Dans la droite ligne des progrès de l'*empowerment*, on s'attend à une augmentation des annonces issues directement des patients, à traiter avec le même sérieux et la même attitude critique. Se voulant au service de la communauté médicale et de la santé publique, les unités de pharmacologie clinique sont les mieux à même d'analyser ces cas indépendamment d'agendas commerciaux, juridiques ou corporatistes. Elles assurent leur mission de pharmacovigilance dans un souci d'équilibre et de respect des relations de confiance devant unir prescripteurs, dispensateurs et patients autour d'une pharmacothérapie la plus sûre possible.

Une liste exhaustive des actualités en pharmacovigilance dépasserait le cadre de cet article et nous avons préféré sélectionner les effets indésirables qui nous paraissaient les plus importants à mentionner dans cette revue générale, laquelle s'inspire essentiellement des alertes émises par Swissmedic et les agences européennes (EMA) et américaines (FDA) du médicament.

Bradycardie sévère chez des patients traités par combinaisons antivirales à base de sofosbuvir, avec ou sans amiodarone

En mars 2015, la FDA a diffusé la première alerte concernant le risque de bradycardie sévère chez les patients traités par amiodarone et sofosbuvir combiné à un autre antiviral direct ciblant le virus de l'hépatite C (sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/siméprévir). Dans ce contexte, il est désormais recommandé de ne pas administrer ces combinaisons à base de sofosbuvir chez des patients traités par amiodarone. Si la coadministration ne peut pas être évitée, un monitoring cardiaque en milieu hospitalier est recommandé durant les 48 heures qui suivent l'introduction des antiviraux, voire au-delà selon l'évolution.

Cette alerte fait suite à neuf cas de bradycardie sévère survenus juste après l'initiation de ces antiviraux (≤ 24 heures le plus

souvent) chez des patients traités par amiodarone. L'évolution a été fatale dans un cas et la pose d'un pacemaker nécessaire chez trois patients. L'arrêt des traitements a entraîné une réversibilité des troubles chez les autres patients. Des réexpositions ont été suivies de récurrences.^{2,3}

En novembre 2015, trois nouveaux cas de bradycardie survenus dans les jours suivant l'introduction de sofosbuvir/daclatasvir (n=2) ou sofosbuvir/siméprévir (n=1) ont été rapportés dans un collectif de 415 patients traités pour une hépatite C. Deux de ces patients n'étaient pas traités par amiodarone, mais un des deux avait une prescription de propranolol, jusque-là bien tolérée.⁴ Ceci suggère que les combinaisons d'antiviraux directs à base de sofosbuvir ont un potentiel d'effet bradycardisant propre. L'association avec d'autres médicaments bradycardisants, tels que l'amiodarone ou les bêtabloquants, augmente probablement le risque de bradycardie (interaction pharmacodynamique). En outre, une interaction pharmacocinétique avec l'amiodarone est fortement suspectée, même si son mécanisme n'est pas encore établi. Les hypothèses suivantes ont été avancées: surexposition au sofosbuvir via une inhibition de la glycoprotéine P par l'amiodarone? Surexposition à l'amiodarone via une inhibition de transporteurs par les antiviraux? Augmentation transitoire des concentrations libres d'amiodarone via un déplacement de la liaison protéique induite par les antiviraux?⁵

En pratique, tous les patients devraient être informés du risque de bradycardie associé aux combinaisons antivirales à base de sofosbuvir, afin de consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs au cours des premiers jours de traitement. La co-prescription d'amiodarone est à éviter.

Clopidogrel et combinaison d'antiviraux comprenant le dasabuvir: des interactions à éviter

Le clopidogrel, par l'intermédiaire de son métabolite glucuro-conjugué, a récemment été identifié comme un inhibiteur puissant du cytochrome 2C8.⁶ Le dasabuvir, enregistré pour le traitement de l'hépatite C en combinaison avec l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir comme *booster*, est métabolisé par le cytochrome 2C8. L'administration de dasabuvir avec le gemfibrozil, un autre inhibiteur puissant du cytochrome 2C8, a résulté en une augmentation significative de l'exposition au dasabuvir (x10), avec un possible risque d'allongement de l'intervalle QT.⁷ Une surexposition au dasabuvir est donc attendue lors d'association avec le clopidogrel; cette interaction n'est pas quantifiée, mais pourrait être cliniquement significative.⁸ Dans l'autre sens, la combinaison antivirale inhibe la bioactivation du clopidogrel et, par ce biais, peut réduire l'effet antiagrégant.⁹ L'association clopidogrel et antiviraux comprenant le dasabuvir est donc à éviter.¹⁰

Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine: risque d'acidocétose diabétique atypique

La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), une nouvelle classe thérapeutique indiquée uniquement pour le diabète de type 2. Ces substances agissent en inhibant la réabsorption tubulaire rénale du glucose filtré et peuvent abaisser la glycémie en provoquant une glycosurie.

En 2015, les grandes agences (FDA, EMA...) ont diffusé une mise en garde concernant un risque d'acidocétose diabétique sévère sous traitement d'inhibiteurs SGLT2.¹¹ Dans deux tiers des cas, ces acidoses ont été observées chez des diabétiques de type 2. Elles sont survenues dans des délais variables, mais souvent dans les deux mois qui ont suivi l'introduction du traitement. Le tableau était souvent atypique, avec une glycémie peu élevée (<14 mmol/l) alors que l'acidose était sévère. La fréquence de cet effet indésirable n'est pas connue.

En pratique, un test urinaire rapide à la recherche de corps cétoniques doit immédiatement être effectué en cas de symptômes/signes évocateurs d'une acidocétose (nausées, douleurs abdominales, fatigue, troubles de la vigilance, hyperventilation, polyurie, déshydratation...), même si la glycémie n'est que peu élevée. En cas d'acidocétose confirmée, une prise en charge appropriée doit être débutée sans délai et l'inhibiteur SGLT2 arrêté. Cet effet indésirable devrait être connu des patients, afin qu'ils consultent rapidement le cas échéant.

Canagliflozine, dapagliflozine: une augmentation du risque de fractures

En octobre 2015, la FDA a diffusé de nouvelles informations qui soutiennent le risque de fractures associé au traitement antidiabétique de canagliflozine, premier inhibiteur du SGLT2 enregistré en 2013. Cette mise en garde fait suite à l'analyse de plusieurs études réunies ayant révélé une incidence plus élevée de fractures dans les groupes canagliflozine (100 mg, 300 mg) par rapport au placebo à partir de la deuxième année de traitement (1,4-1,5 vs 1,1 pour 100 patients-année). Dans une autre étude, une réduction statistiquement significative de la densité osseuse a été mise en évidence dans le groupe canagliflozine par rapport au placebo après deux ans.^{12,13} Dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle, une fréquence plus élevée de fractures a également été observée dans le groupe dapagliflozine par rapport au placebo (13/168 vs 0/84), suggérant un effet indésirable de classe.¹⁴ Du point de vue du mécanisme, l'hyperphosphatémie, l'augmentation de la parathormone et la diminution de 1,25-dihydroxyvitamine D induites par les inhibiteurs SGLT2 ont un impact négatif sur le métabolisme osseux.¹⁵

Le risque de fractures sous traitement d'inhibiteur SGLT2 au long cours n'est pas connu, mais pourrait être plus élevé qu'à deux ans (risque cumulatif). Compte tenu du manque de recul, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué, en particulier lors d'anomalies osseuses préexistantes.

Monitoring thérapeutique du dabigatran

Le dabigatran est un anticoagulant oral, inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa). Les complications hémorragiques ne sont pas moins fréquentes qu'avec les antivitamines K.

Il a été développé pour être commercialisé à dosage fixe et sans monitoring. Cependant, l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle du dabigatran (variation des concentrations d'un facteur 5 pour une même dose) et sa marge thérapeutique comparativement étroite parlent en faveur d'un bénéfice du monitoring. Des simulations effectuées sur la base des données des essais cliniques prédisent qu'une individualisation

du traitement basée sur la mesure des concentrations (cible de concentrations résiduelles: 90-140 ng/ml) pourrait réduire d'au moins 20% les événements hémorragiques graves par rapport à un dosage fixe, sans pour autant augmenter le risque de thrombose.¹⁶⁻¹⁸ Ainsi, de non inférieur aux antivitamines K, comme démontré dans les essais cliniques, le dabigatran associé à un monitoring pourrait s'avérer supérieur.

Il existe une corrélation linéaire entre l'activité anti-IIa du dabigatran et les concentrations plasmatiques du médicament; ces dernières peuvent donc être calculées simplement à partir de l'activité anti-IIa. En pratique, la mesure de l'activité anti-IIa est déjà disponible, jusqu'ici essentiellement dans les hôpitaux universitaires. Des études sont encore nécessaires pour valider un intervalle cible, déterminer la fréquence utile des mesures et confirmer le bénéfice de cette intervention. Les autres anticoagulants oraux directs, le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban, aussi caractérisés par une variabilité pharmacocinétique interindividuelle significative et une marge thérapeutique étroite, semblent être également des candidats à un monitoring.¹⁹

Ibuprofène: de nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiovasculaires

Après le diclofénac en 2013, l'EMA et d'autres agences recommandent désormais d'éviter l'ibuprofène à doses élevées (≥ 2400 mg/j) chez les patients connus pour une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique, une maladie cérébrovasculaire ou une artériopathie périphérique, voire lorsque seuls des facteurs de risque cardiovasculaires sont présents.²⁰ Selon une méta-analyse récente, le risque de décompensation cardiaque est doublé et celui d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine vasculaire) augmenté d'environ 40% lors de traitement d'ibuprofène à doses élevées. A ces posologies, le risque d'événements cardiovasculaires est équivalent à celui des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 de type célécoxib ou à celui du diclofénac (150 mg/j). L'augmentation absolue du risque dépend de la durée du traitement, mais aussi du risque cardiovasculaire de base: huit événements vasculaires majeurs supplémentaires par an sont attendus dans une population de 1000 patients à haut risque cardiovasculaire, vs deux dans une population à bas risque.²¹ Comme pour tous les effets indésirables, le risque dépend de la dose: l'ibuprofène jusqu'à 1200 mg/j, la posologie maximale en automédication, est considéré comme relativement sûr du point de vue cardiovasculaire.

Prégabaline et gabapentine: un potentiel d'abus et de dépendance

La prégabaline et la gabapentine (gabapentinoïdes) sont enregistrées pour le traitement de certaines épilepsies et des douleurs neuropathiques, ainsi que pour l'anxiété généralisée (prégabaline). Ces substances sont en outre largement prescrites hors indication. Leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais une augmentation de transmetteurs inhibiteurs (glutamate, noradrénaline, substance P), un renforcement du circuit inhibiteur médié par l'acide gamma-aminobutyrique, ainsi qu'une action sur le système de récompense dopaminergique sont évoqués.

Depuis leur commercialisation, de nombreux cas d'abus, de tolérance/dépendance et de sevrage ont été observés, parlant en faveur d'un potentiel addictif des gabapentinoïdes. Différentes formes d'abus, le plus souvent chez des sujets prédisposés, sont rapportées: prise régulière de doses supratherapeutiques, exposition ponctuelle à des doses élevées à visée récréative, souvent en association avec d'autres substances addictives, ou prise par voie non orale (par exemple, intraveineux, inhalé, rectal). A doses élevées, les gabapentinoïdes peuvent avoir un effet sédatif, euphorisant et/ou dissociatif. En cas d'arrêt brusque ou de réduction posologique rapide, un sevrage peut se manifester sous la forme d'insomnie, anxiété, céphalées, sudations, nausées et diarrhées, même en l'absence d'abus.

En pratique, l'indication à la prégabaline ou la gabapentine doit être soigneusement évaluée, en particulier chez des sujets avec anamnèse d'abus de substances. Le prescripteur doit être attentif à d'éventuels abus et savoir reconnaître les signes de sevrage.²²

Varénicline: interaction possible avec l'alcool

Commercialisée en 2006 pour le soutien de l'abstinence au tabac, cette molécule agoniste nicotinique à action prolongée a rapidement révélé des effets psychotropes et comportementaux chez certains patients: troubles du sommeil, altération d'humeur, pensées suicidaires, agressivité anormale, aggravation de troubles psychiques sous-jacents. En 2015, la FDA a exigé du fabricant qu'il signale un risque de crises épileptiques en début de traitement et une interaction synergique avec l'alcool, se traduisant par une ébriété marquée, une amnésie circonstancielle ou des passages à l'acte agressifs suite à la consommation de quantités de boissons alcoolisées habituellement bien tolérées avant l'introduction de varénicline.²³ La mise en œuvre de ce traitement, qui ne concerne qu'une minorité de fumeurs ayant besoin d'un soutien médicamenteux à l'abstinence, implique donc d'avertir systématiquement les patients de limiter leur consommation d'alcool et de rapporter d'éventuels changements d'humeur, d'idéation ou de comportement.

Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine comme antitussif en pédiatrie

L'effet thérapeutique de la codéine repose sur la fraction métabolisée en morphine via le cytochrome 2D6. L'exposition à la morphine est caractérisée par une grande variabilité interindividuelle liée au polymorphisme génétique de ce cytochrome, les métaboliseurs ultrarapides (1-7% en général, 29% chez les Ethiopiens) étant les plus exposés. En pédiatrie, l'influence du développement (ontogénie) sur la pharmacocinétique est un facteur de variabilité supplémentaire, notamment pour la codéine. En outre, les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets des opiacés. Plusieurs cas de dépression respiratoire, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des enfants traités par codéine.²⁴

En Europe, l'utilisation de codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de douze ans, non seulement comme antalgique (depuis 2013), mais désormais également comme antitussif. L'EMA recommande également de ne plus prescrire de la codéine à des mères qui allaitent, ni aux métaboliseurs ultrarapides du cytochrome 2D6 identifiés. Enfin, la codéine n'est

pas recommandée chez les sujets de douze à dix-huit ans connus pour une pathologie respiratoire.²⁵ Swissmedic prévoit d'intégrer les mêmes restrictions.

Valproate: nouvelles mesures visant à limiter les cas d'exposition pendant la grossesse

L'EMA a récemment réévalué les risques liés à l'exposition au valproate durant la grossesse. Lors d'exposition au premier trimestre, le risque malformatif est de l'ordre de 10%, soit 3 à 4 fois supérieur au risque spontané. Des troubles neuro-développementaux peuvent être observés chez 30-40% des enfants exposés *in utero* et les quotients intellectuel et de développement sont significativement plus bas que chez les enfants non exposés.²⁶ Une augmentation du risque d'autisme et de troubles apparentés est également rapportée.²⁷

Dès lors, à l'instar des pays européens, Swissmedic renforce les mises en garde.²⁸ Cette démarche, visant les professionnels de la santé, mais aussi les patientes par une brochure d'information leur étant spécifiquement destinée, a pour objectif de réduire le nombre d'expositions au valproate pendant la grossesse. Les informations sont accompagnées d'un «formulaire d'accord de soins» qui devrait être signé à la fois par le prescripteur et la patiente, afin de documenter la transmission d'informations à la patiente. En pratique, la prescription de valproate chez les femmes en âge de procréer nécessite une contraception efficace et ne devrait être envisagée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Une réévaluation régulière du traitement, en particulier en cas de désir de grossesse, est indispensable.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive sous diméthylfumarate

Le diméthylfumarate est enregistré depuis de nombreuses années dans quelques pays, notamment en Allemagne, pour le traitement du psoriasis. Récemment, il a été autorisé par la FDA (2013) et en Europe (2014) pour le traitement de la forme récurrente-rémittente de la sclérose en plaques. Compte tenu de cette extension importante du marché, les autorités sanitaires émettent une mise en garde concernant le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au diméthylfumarate. Plusieurs cas de LEMP ont en effet été rapportés depuis 2013, en particulier lors de lymphopénie sévère et prolongée induite par le diméthylfumarate (2% des patients).^{29,30} Un cas de LEMP a également été rapporté chez une patiente qui ne présentait pas de lymphopénie sévère.³¹

Les autorités sanitaires recommandent d'effectuer une formule sanguine avec répartition leucocytaire avant d'initier le traitement. Sous traitement, un contrôle de la formule sanguine est à répéter chaque trois mois durant les dix-huit premiers mois, puis tous les six à douze mois. Des leucocytes inférieurs à 3 G/l ou des lymphocytes inférieurs à 0,5 G/l sont des contre-indications au diméthylfumarate. En outre, les patients doivent être informés du risque de LEMP et de la nécessité de consulter rapidement en cas de clinique évocatrice, pouvant d'ailleurs être confondue avec une poussée de sclérose en plaques.

Erythrodermie induite par l'ustékinumab

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre des interleukines, enregistré comme deuxième ligne de traitement dans le psoriasis en plaques modéré à sévère et l'arthrite psoriasique active. Il a été associé à de rares cas d'érythrodermie ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), un tableau associant une éruption cutanée érythémateuse généralisée, une desquamation superficielle et des signes généraux (fièvre, adénopathies, déshydratation). Des cas de desquamation isolée ont également été rapportés ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$). L'érythrodermie sur ustékinumab peut être difficile à distinguer d'un psoriasis érythrodermique, évolution possible d'un psoriasis en plaques. Dans certains cas, l'érythrodermie est survenue quelques jours seulement après l'introduction de l'ustékinumab, suggérant fortement son implication. S'il est suspecté, l'ustékinumab doit être arrêté.³²

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ATTITUDE PRATIQUE

- Les effets indésirables graves ou inattendus sont à annoncer, même s'ils ne sont que suspectés
- Les annonces sont à adresser aux Centres régionaux de pharmacovigilance (Divisions de pharmacologie clinique de Lausanne, Genève, Berne, Bâle, Zurich et Centre régional de Lugano)
- Un formulaire d'annonce se trouve sur le site de Swissmedic (www.swissmedic.ch). Depuis octobre 2014, il existe également la possibilité d'annoncer en ligne avec l'Electronic Vigilance System (ELViS), mis à disposition par Swissmedic (www.gate-a.swissmedic.ch/portal/web/hcp/willkommen)

1 www.encepp.eu/standards_and_guidances (consulté en novembre 2015).

2 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm (consulté en novembre 2015).

3 Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149:1378-80.

4 * Fontaine H, Duboc D, Pol S. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med* 2015;373:1886-8.

5 * Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-

based treatment for hepatitis C virus infection: Potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015;149:1315-7.

6 Tornio A, Filppula AM, Kailari O, et al. Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: A phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:498-507.

7 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2066191bl.pdf (consulté en novembre 2015).

8 Stark JE. Potential for a significant interaction between clopidogrel and dasabuvir. *Clin Infect Dis* 2015;61:134-5.

9 www.hiv-druginteractions.org/Default.aspx (consulté en novembre 2015).

10 Badri PS, King JR, Polepally AR, et al. Dosing recommendations for concomitant medications during 3D anti-HCV therapy. *Clin Pharmacokinet* 2015; epub ahead of print.

11 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors/human_referral_prac_000052.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (consulté en novembre 2015).

12 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm (consulté en novembre 2015).

13 Bode B, Stenlöf K, Harris S, et al. Long-

term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;17:294-303.

14 Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85:962-71.

15 * Taylor SJ, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:8-10.

16 ** Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014;349:g4517.

- 17 * Cohen D. Dabigatran: How the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
- 18 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- 19 * Wright DFB, Al-Sallami HS, Duffull SB. Is the dose of dabigatran really more predictable than warfarin? *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:997-8.
- 20 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (consulté en novembre 2015).
- 21 Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs : Meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- 22 * Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: Cause for concern? *CNS Drugs* 2014;28:491-6.
- 23 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436494.htm (consulté en novembre 2015).
- 24 Heintze K, Fuchs W. Codeine ultra-rapid metabolizers: Age appears to be a key factor in adverse effects of codeine. *Drug Res (Stuttg)* 2015; epub ahead of print.
- 25 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (consulté en novembre 2015).
- 26 Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD010236.
- 27 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (consulté en novembre 2015).
- 28 www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=fr (consulté en novembre 2015).
- 29 Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013;368:1657-8.
- 30 Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1476-8.
- 31 Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1474-6.
- 32 www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02870/index.html?lang=fr (consulté en novembre 2015).

* à lire

** à lire absolument