

## SOMMAIRE

### Editorial

Tysabri : les retombées d'une  
pharmacovigilance active 1

### Vos questions

Pneumopathie interstitielle  
diffuse secondaire à un 2  
traitement par REMICADE®  
(influximab) : peut-on  
réintroduire le REMICADE®  
ou un autre anti-TNF alpha ?

### Littérature

DRESS Syndrome : une 3  
manifestation immunologique  
d'origine iatrogène  
potentiellement grave.

### A suivre

Retrait de l'Equanil® : quelle 2  
alternative chez les patients  
atteints de la maladie  
Alzheimer ?

Accident Thromboembolique 4  
sous ABILIFY®

### Vos observations

Augmentation des CPK et 4  
levure rouge de riz

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

M. Auffret  
J. Béné  
J. Caron  
H. Comte  
S. Gautier  
B. Ducourneau  
S. Deheul  
J. Dekemp  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 36, Mai – Juillet 2012

## EDITORIAL –

### Tysabri : les retombées d'une pharmacovigilance active ...

L'intérêt de la déclaration des effets indésirables connus est parfois remis en question par certains praticiens qui estiment peu utile de s'investir dans de telles actions. Voici un exemple, certes particulier, mais qui nous l'espérons vous convaincra de l'importance de déclarer vos effets indésirables graves.

Comme nous l'avons déjà souligné dans des brèves précédentes (en 2008 déjà !), le natalizumab (TYSABRI®) peut, par son action immunosuppressive, être à l'origine d'une Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) par réactivation du virus JC, complication potentiellement fatale dont la mortalité est estimée à 19%. En 2008, cet effet indésirable venait d'être identifié et l'information consistait à alerter les médecins de cette éventualité et des symptômes permettant de l'identifier. Quatre années plus tard, on en sait beaucoup plus et cet effet indésirable, qui posait d'emblée la question du bénéfice/risque du médicament, reste préoccupant. On dispose cependant désormais de données permettant de l'identifier beaucoup plus précocement, avec des conséquences pratiques importantes pour le patient.

Ainsi, grâce aux déclarations régulières des neurologues dans le cadre du suivi renforcé de pharmacovigilance sur ce produit, trois facteurs de risque de LEMP sous TYSABRI® ont été identifiés : un traitement antérieur (avant utilisation du TYSABRI®) par immunosuppresseur ; la présence dans le sang d'anticorps anti-virus JC ; une durée du traitement par TYSABRI® supérieure à 24 mois devant d'ailleurs amener, passé ce délai, à reposer la question du rapport bénéfice/risque du produit avec le patient. A ce jour, on estime que le risque de présenter une LEMP chez les patients cumulant ces trois facteurs de risque est de 9/1000 contre 1/1000 quand ils ne sont pas présents<sup>1</sup>.

La réalisation d'une IRM cérébrale dans les trois mois précédant l'instauration du TYSABRI® et annuellement pendant le traitement est maintenant préconisée afin de détecter le plus précocement possible la survenue de lésions cérébrales en relation avec une LEMP, dont l'évolution dépend entre autres de la précocité de la prise en charge. Cette mesure, intensifiée au CHRU de Lille à tous les 6 mois si le patient est porteur asymptomatique d'un virus JC, a permis ainsi pour deux patients de notre région, l'arrêt du TYSABRI avant l'apparition des signes cliniques de LEMP, qui a été diagnostiquée sur des lésions observées à l'IRM, avec confirmation par la mise en évidence de la multiplication du virus.

Cet exemple montre comment, par la simple déclaration des effets indésirables connus et attendus, vous pouvez améliorer la connaissance du risque d'un médicament, notamment en mettant en évidence des facteurs de risques permettant d'identifier certains patients à risque, de les informer plus précisément sur un risque accru et enfin de prévenir la survenue de certains effets indésirables par une prise en charge préventive, spécifique et précoce.

<sup>1</sup> TYSABRI, suivi national de tolérance, Rapport d'évaluation, Comité technique de pharmacovigilance – février 2012

## 2<sup>ème</sup> Journée Régionale de

## Pharmacovigilance/Addictovigilance

le 2 octobre 2012 de 9h00 à 16h00 sur le thème

« Pharmacovigilance et Neurologie ».

Vous pouvez vous inscrire (gratuitement) à l'aide du coupon ci-joint.

Nous vous y attendons nombreux.

Cette journée a reçu un agrément au titre de la Formation Médicale

Continue.

## Vos questions:

### **Pneumopathie interstitielle diffuse secondaire à un traitement par REMICADE® (infliximab) : peut-on réintroduire le REMICADE® ou un autre anti-TNF alpha ?**

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont caractérisées par un processus lésionnel diffus situé au niveau de l'interstitium pulmonaire, se traduisant radiologiquement par des opacités infiltrantes diffuses. Le tableau clinique est aspécifique et associe le plus fréquemment une toux sèche à une dyspnée d'effort, voire de repos, évoluant depuis quelques semaines à plusieurs mois. Il s'agit d'un effet indésirable connu des anti-TNF alpha, observé de manière peu fréquente avec l'éta nercept (ENBREL®) et l'adalimumab (HUMIRA®) et de manière rare avec l'infliximab (REMICADE®).

Une revue de la littérature, parue en 2011, retrouve 122 cas d'atteinte pulmonaire interstitielle induite ou aggravée par un traitement par biothérapie [1]. Sur ces 122 cas, 52 concernent l'infliximab, 58 concernent l'éta nercept et trois l'adalimumab. Le délai moyen d'apparition des symptômes est de 26 semaines après l'initiation du traitement. Le traitement par biothérapie a été arrêté dans tous les cas sauf un où la dose d'adalimumab a été diminuée. L'évolution de la pneumopathie est connue pour 52 patients : 21 ont présenté une résolution complète des symptômes, 13 patients ont présenté une amélioration ou une résolution partielle et 18 patients n'ont pas présenté d'amélioration. Quinze patients sont décédés dans les suites de ces atteintes pulmonaires interstitielles. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été mis en évidence : âge supérieur à 65 ans et patient ayant une atteinte pulmonaire interstitielle préexistante. Deux tiers des patients ayant présenté ces atteintes pulmonaires interstitielles avaient auparavant reçu ou recevaient en même temps du méthotrexate, qui est connu pour entraîner ce type de troubles. L'administration d'anti-TNF alpha pourrait peut-être potentialiser la toxicité pulmonaire du méthotrexate. Les auteurs précisent que la réintroduction d'un anti-TNF alpha n'est pas recommandée.

Le mécanisme en cause n'est pas connu. Le TNF alpha pourrait jouer à la fois un rôle profibrotique, par une activation des fibroblastes notamment, et un rôle antifibrotique par une élimination des cellules inflammatoires du tissu pulmonaire par apoptose [1].

Au total, en cas d'antécédents de PID sous REMICADE®, on ne peut exclure le risque de réapparition d'une PID en cas de réintroduction du

REMICADE® ou d'un autre anti-TNF alpha. Il semble en effet que ce type d'atteinte soit un effet de classe. De plus, la préexistence d'une PID est un facteur de risque de présenter ce type d'atteinte sous anti-TNF alpha. La prescription d'un nouvel anti-TNF alpha dans ce contexte délicat devra donc, si elle s'avérait indispensable, être étroitement surveillée.

[1] Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M ; *Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases ; Semin Arthritis Rheum. 2011 Oct;41(2):256-64.*

### **A suivre...**

#### **Retrait de l'Equanil® : quelle alternative chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ?**

Nous avons récemment reçu l'appel d'un particulier, fort mécontent de l'arrêt de commercialisation de l'Equanil® (méprobamate): sa mère, âgée de 85 ans et présentant une maladie d'Alzheimer, avait pu être jusqu'ici maintenue à domicile avec des épisodes d'agitation en fin de soirée (sun-downing) jusqu'alors bien contrôlés par le méprobamate (Equanil®). L'arrêt de commercialisation de l'Equanil® avait entraîné une substitution par des alternatives thérapeutiques qui s'étaient révélées inefficaces chez cette patiente, entraînant dès lors une institutionnalisation.

L'Equanil®, psychotrope aux propriétés hypnotiques et sédatives, était sur le marché français depuis 1959. Les risques de comas, de troubles de la conscience (sommolence, altération de la conscience, perte de conscience), d'états confusionnels, en particulier chez les personnes âgées, ou encore d'intoxications (accidentelles ou volontaires) parfois mortelles rendaient la balance bénéfice-risque de ce médicament défavorable. Malgré les mesures prises depuis quelques années pour diminuer la iatrogénie liée à ce médicament (restrictions d'indication en 2004, réduction des conditionnements en 2009), les cas d'intoxications volontaires et de mésusage persistaient. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a donc décidé de retirer le méprobamate du marché le 10 janvier 2012.

Dans la pratique courante, malgré les restrictions d'indication, le méprobamate était très souvent utilisé chez la personne âgée et s'avérait utile dans la prise en charge de l'irritabilité, de l'agressivité ou de l'agitation des patients atteints de démences. Bien que l'utilité du méprobamate chez ces patients était soulignée par les neurologues les prenant en charge, son maintien sur le marché dans cette indication n'a pas été retenu.

Cette observation d'un particulier n'est pas anecdotique et pose la question de l'alternative thérapeutique au méprobamate chez les patients agités atteints de démence. Même si le retrait du marché du méprobamate était justifié face à une balance bénéfice risque jugée désormais défavorable dans ses indications classiques, son intérêt dans le cas particulier des patients atteints d'une démence méritait d'être envisagé ...

## Littérature :

### **DRESS syndrome : une manifestation immunologique d'origine iatrogène potentiellement grave.**

A la suite d'une publication récente (en 2012) du Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours sur 320 cas de DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance de septembre 2007 à août 2010, il nous semble important de repreciser cette entité.

Le DRESS Syndrome est une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse se manifestant par une atteinte cutanée (caractérisée par un exanthème papuleux qui peut confluer et réaliser une érythrodermie présente chez plus de 50% des patients), une fièvre élevée, des troubles hématologiques (éosinophilie, lymphocytose) et une atteinte viscérale (hépatite, néphrite, pneumonie, péricardite et myocardite) qui fait toute la gravité de cet effet indésirable. Le délai d'apparition de la maladie se situe habituellement 2 à 6 semaines après le début de l'administration de l'agent causal et les manifestations peuvent persister pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. La pathogénie du DRESS syndrome n'est pas totalement élucidée et est multifactorielle, incorporant une composante constitutionnelle et acquise. Chez certains patients on retrouve une réactivation du virus humain herpétique, principalement de HHV-6, mais également du CMV, et une des hypothèses envisagée repose sur l'interaction entre le médicament et la primo-infection par ces virus et la réactivation virale. Une autre hypothèse serait un déficit enzymatique génétiquement déterminé qui conduirait, pour certaines molécules, à une accumulation de métabolites réactifs qui seraient à l'origine de l'hypersensibilité retardée.

Les 320 cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance concernent des patients d'âge médian de 57 ans dont 57% sont des femmes (1). Les premiers symptômes sont apparus en moyenne 30,6 jours après l'introduction du médicament et 17 patients sont décédés (8%). Les médicaments les plus fréquemment responsables sont répertoriés par ordre décroissant dans le tableau ci-dessous :

Carbamazépine
Allopurinol
Sulfasalazine
Vancomycine
Lamotrigine
Cotrimoxazole
Strontium ranélate

Une revue de la littérature datant de juillet 2011 a répertorié 172 cas de DRESS syndrome entre janvier 1997 et mai 2009 (dont 124 cas probables ou confirmés) impliquant 44 médicaments<sup>(2)</sup>. Dans cette étude, le délai moyen de survenue après l'introduction du traitement est comparable à celui de l'étude précédente (3,9 semaines). En revanche on retrouve une légère prédominance du DRESS syndrome dans le sexe masculin (53% vs 47%). La prise en charge thérapeutique a amené à l'utilisation de glucocorticoïdes ou d'Ig intraveineuse (respectivement dans 78% et 9% des cas). L'évolution a été le plus souvent favorable, avec résolution des manifestations cliniques et biologiques, mais 9 cas ont évolué vers le décès (5,2%). Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans la survenue de ces DRESS syndrome étaient la carbamazépine (27% des cas), l'allopurinol (11% des cas) et la lamotrigine, suivis par la phénytoïne, le phénobarbital et la sulfasalazine (6% des cas chacun).

La gravité potentielle de cet effet indésirable (et sa fréquente sévérité) justifie une actualisation régulière de la liste des médicaments responsables de DRESS syndrome. Cette réactualisation nous montre en effet, qu'à coté des grands classiques (la carbamazépine ou l'allopurinol...), certains nouveaux pourvoyeurs de DRESS syndrome peuvent apparaître et être détectés précocement (par exemple le ranélate de strontium), et que l'appréciation du risque peut évoluer pour certains médicaments, comme c'est le cas pour la lamotrigine pour laquelle le nombre de cas notifiés est en augmentation, en raison vraisemblablement de sa plus large utilisation. Quand on sait que l'arrêt le plus précoce possible du médicament incriminé est un facteur de minimisation de la gravité et de la sévérité du DRESS syndrome, on comprend tout l'intérêt d'une notification systématique de tout cas rencontré en pratique.

(1) Fundam Clin Pharmacol 2012, 26, Suppl 1, 42.

(2) Am J Med. 2011 Jul; 124(7):588-97.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

**N'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)

### **Observation :** d'un autre Centre Régional pour une fois !

*Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint Etienne a rapporté récemment une observation qui nous semble intéressante à signaler.*

*Un homme de 37 ans présente à l'occasion d'un contrôle de routine un taux de CPK (créatine phosphokinase) à 12000 UI/l (valeurs normales inférieures à 190 UI/l). Ce patient, totalement asymptomatique, consomme depuis 45 jours un complément alimentaire à visée hypocholestérolémiante (2 gélules par jour de levure rouge de riz). Bien qu'il y ait eu, 48 heures avant la réalisation de ce dosage, un entraînement sportif de football (pratiqué régulièrement 1 fois par semaine), son médecin se pose néanmoins la question d'une éventuelle responsabilité du complément alimentaire qu'il lui fait donc arrêter. Le taux de CPK diminue alors pour se normaliser en environ 1 mois.*

### Nos commentaires

La levure rouge de riz (*monascus purpureus*) est un champignon microscopique, cultivé sur le riz, et qui fait partie intégrante de l'alimentation chinoise. Les premiers compléments alimentaires en contenant sont apparus en Asie dans les années 1980.

Actuellement en France, plusieurs compléments alimentaires contenant de la levure rouge de riz sont disponibles et sont destinés à faire baisser le taux de « mauvaises graisses » (!).

La levure rouge de riz contient des monacolines, dont la principale est la monacoline K, qui est en fait de la lovastatine, statine inhibitrice de l'HMGCoA réductase commercialisée aux Etats-Unis et au Canada sous forme de comprimés dosés à 20 et 40 mg. Or, chaque gélule de levure rouge de riz consommée par ce patient contenait 600 mg de levure, dont 1,6% de monacolines actives, soit 10 mg de lovastatine par gélule. Les patients peuvent prendre 1 à 2 gélules par jour et se retrouvent donc avec la même posologie de lovastatine que celle obtenue avec un traitement médicamenteux classique. Les effets indésirables de ces compléments alimentaires sont donc les mêmes que ceux rencontrés avec un traitement par lovastatine et la survenue d'une rhabdomyolyse, effet indésirable bien connu des statines, peut donc être en lien avec cette prise de complément alimentaire.

Même si, dans le cas de ce patient, la responsabilité de l'entraînement sportif pratiqué 2 jours avant le dosage des CPK peut être aussi évoquée (tout entraînement sportif intense peut provoquer une augmentation, parfois très importante des CPK, avec un pic entre 3 et 5 jours après l'entraînement), cette observation pose une fois de plus la question de l'innocuité des compléments alimentaires.

La nécessité d'une législation rigoureuse et d'une meilleure information des dangers potentiels liés à l'utilisation de ces produits, dont certains contiennent des principes actifs de médicaments, semble primordiale. Notons qu'aux Etats-Unis la FDA a, dès les années 1998, considéré ces suppléments alimentaires à base de levure rouge de riz comme des médicaments non approuvés et a émis des recommandations pour limiter leur utilisation (1).

(1) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/01/Jun01/061101/let0494.pdf>

### **A suivre...**

Deux cas d'accidents thromboemboliques sous ABILIFY® (aripiprazole) nous ont été rapportés au mois de janvier 2012. Ces deux cas concernent des patients jeunes, avec une prise de pilule contraceptive pour une patiente et une prise associée de rispéridone pour l'autre. Pour rappel, l'ABILIFY® est un neuroleptique atypique commercialisé en France depuis 2004 et, à ce jour, aucun cas d'accident thromboembolique sous aripiprazole n'a été publié à notre connaissance. Cependant, le risque thromboembolique associé aux neuroleptiques est évoqué depuis les années 1950 tout d'abord avec les neuroleptiques typiques puis plus récemment avec les neuroleptiques atypiques, principalement la clozapine. Malgré une abondante littérature, les données restent contradictoires quant à la responsabilité de ces molécules. Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu et plusieurs hypothèses ont été évoquées<sup>1</sup>: effets sédatifs entraînant une moindre mobilisation et ainsi une stase veineuse; induction de troubles métaboliques comme l'obésité favorisant la survenue d'évènements thromboemboliques; augmentation de l'agrégation plaquettaire via les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub>. D'autres hypothèses en lien avec la pathologie traitée sont également avancées: élévation de la sécrétion d'adrénaline chez les patients présentant des épisodes d'agitation, ou proportion de patients fumeurs chez les patients schizophrènes augmentée par rapport à la population générale.

La responsabilité des neuroleptiques et plus particulièrement celle de l'aripiprazole n'est certes pas formellement établie dans nos deux dossiers, mais devant l'augmentation du nombre de patients traités par ABILIFY®, la vigilance est de rigueur !

<sup>1</sup> Drug Saf 2008;31(8):685-94

## PROGRAMME

### 2<sup>ème</sup> Journée régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance 2 Octobre 2012

#### « Pharmacovigilance et neurologie »

#### Amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux CHRU de Lille

**8h30** : Accueil des participants.

**9h00** : Introduction (Mr Gosset, Mr Lenoir, Mr Morice, Mr Vallet : à confirmer)

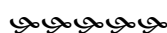
**9h30 - 11h00** : Actualités de pharmacovigilance en neurologie

- Déclaration spontanée en neurologie : un exemple riche d'enseignement.  
Dr GAUTIER, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.
- Médicaments de neurologie : des effets indésirables d'actualité.  
Pr CARON, Centre Régional de Pharmacovigilance Nord - Pas de Calais.

**11h00 - 11h15** : Pause

**11h15 - 12h30** : Addictovigilance

- Dispositif CAMTEA (utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance)  
Pr BORDET, Dr DEHEUL, Centre d'Evaluation et d'Information sur les  
Pharmacodépendances.
- Actualités en addictovigilance : mésusage du dextromertophane, nouvelles  
dispositions concernant le clonazepam, ...  
Dr DEHEUL, Centre d'Evaluation et d'Information sur les  
Pharmacodépendances.



**13h30 - 15h15** : Pharmacovigilance et neurologie (1)

- Migraine et abus de médicaments. Dr DEPLANQUE, pharmacologie.
- Vaccin contre la grippe H1N1v et narcolepsie. Dr MONACA, neurophysiologie.
- Agonistes dopaminergiques et conduites addictives. Dr KREISSLER, neurologie.

**15h30 - 16h45** : Pharmacovigilance et neurologie (2)

- Neuropathies et médicaments. Dr LACOUR, neurologie.
- Epilepsie et grossesse. Pr SUBTIL, gynéco-obstétrique.

**16h45 - 17h00** : Bilans des CRPV/CEIP - Tableau d'honneur 2011.

Questions, réactions et conclusions.

**INSCRIPTION à la 2ème JOURNEE REGIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE /ADDICTOVIGILANCE  
2 octobre 2012 à Lille  
(Amphithéâtre B de l'institut Gernez Rieux au CHRU)  
Thème Pharmacovigilance et Neurologie**

Nom : .....

Prénom : .....

Profession : .....

Adresse : .....

.....

.....

Téléphone : .....

Mail : .....

**Pas de frais d'inscription, repas du midi non fourni**

- Souhaite participer à la journée du 02 octobre 2012
- Mangera au self de l'institut Gernez Rieux

Fait à ....., le .....

**Signature**

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :  
03.20.44.56.87  
avant le 28 septembre 2012**

**Cette journée a reçu un agrément au titre de la Formation Médicale  
Continue**