

## SOMMAIRE

### Editorial

Du signalement au retrait :  
l'entrée en scène des patients 1

### Littérature

Inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase  
et cancer de la prostate 2

### A rappeler...

Metformine et acidose lactique 2

### Vos questions

Anémie sous traitement  
antirétroviral : et si c'était un  
PICA ? 3

Peut-on prescrire un  
biphosphonate chez un patient  
présentant des troubles du  
rythme ? 3

### Vos observations

Dabigatran éxétilate  
(PRADAXA®), rectorragies et  
modification du bilan  
d'hémostase 4

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Béné  
J. Caron  
J. Dekemp  
C. Fessier  
S. Gautier  
J. Pamart  
C. Potey  
M. Rannou

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 34, Septembre – Décembre 2011

## EDITORIAL - Du signalement au retrait : l'entrée en scène des patients

L'importance d'une évaluation objective, précise et prolongée du médicament est une nécessité qui n'est plus à souligner et qui doit concerner aussi bien son développement sur la base d'études précliniques et cliniques aux méthodologies rigoureuses, que son suivi après sa mise sur le marché, dans la « vraie vie » et non plus dans les populations sélectionnées des essais cliniques.

En témoigne une nouvelle fois la suspension du marché en France de la pioglitazone (ACTOS®), dernier représentant dans notre pays des thiazolidine-diones, indiquée dans la prise en charge du diabète de type 2. Sachant que cet agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  présente également une affinité non négligeable pour les récepteurs PPAR $\alpha$ , et que la famille des « glitazars », agonistes mixtes PPAR $\alpha$  et  $\gamma$ , possède un pouvoir cancérigène chez l'animal, notamment au plan vésical, de nombreuses études ont été menées pour évaluer un éventuel effet cancérigène de la pioglitazone. Les études chez l'animal ont permis de mettre en évidence une augmentation des tumeurs de la vessie chez le rat mâle (1), ainsi que des hyperplasies urothéliales chez le chien et le singe traités par pioglitazone (2).

Ces résultats, troublants, posent néanmoins le problème de leur transposition à l'homme. En effet, le processus de cancérisation dans l'espèce humaine est progressif et nécessite une exposition régulière et prolongée à l'agent concerné. Des études en population, sur de très larges effectifs, ont donc été mises en place afin d'évaluer ce risque.

Une première étude américaine (3), menée sur la cohorte nord américaine de la « Kaiser Permanente » et incluant près de 200 000 patients, dont 30 173 traités par pioglitazone, a mis en évidence une légère augmentation, non statistiquement significative, du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par la pioglitazone par rapport à une population témoin non traitée (Hazard Ratio de 1,2 ; IC95% [0,9-1,5]). Il ressortait cependant qu'un traitement prolongé, sur une durée supérieure à 2 ans, augmentait significativement le risque (Hazard Ratio de 1,4 ; IC95% [1,03-2,0]).

En raison de la multiplication des notifications spontanées de cancers de la vessie chez des patients traités par pioglitazone reçues par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France, l'AFSSaPS a mis en place une deuxième étude (4) exploitant la base de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et portant sur une population de 1 500 000 patients diabétiques français, suivie entre 2006 et 2009, comprenant plus de 150 000 personnes traitées par pioglitazone. Cette étude retrouve une augmentation significative de 22% du risque de cancer de la vessie sous pioglitazone, avec un effet temps : + 34% d'augmentation du risque chez les patients traités pendant 12 à 23 mois, + 36% pour une durée de traitement supérieure à 2 ans ; et un effet dose : + 75% d'augmentation du risque pour une dose cumulée supérieure à 28 grammes. Ces résultats ont eu pour conséquence la suspension de l'AMM de l'ACTOS® et le retrait progressif de ce médicament du marché français.

Le cas de la pioglitazone souligne, une fois de plus, le caractère indispensable de la notification spontanée, génératrice d'alerte, confirmée dans le cas de la pioglitazone par des études pharmaco-épidémiologiques. Pour répondre à une directive européenne et dans le but de renforcer le système français de pharmacovigilance, un décret datant du 10 juin dernier a étendu la possibilité de notification des effets indésirables des médicaments aux patients eux-mêmes.

Cette évolution contribuera peut être à accélérer la détection des signaux de pharmacovigilance afin que le médicament concerné puisse faire, dans les meilleurs délais, l'objet d'une ré-évaluation précise de son rapport bénéfice/risque.

Les professionnels de santé et les patients sont donc désormais les acteurs de la notification spontanée et seront amenés les uns et les autres, et dans des domaines espérons-le complémentaires, à jouer un rôle de plus en plus important dans l'amélioration des connaissances du risque médicamenteux et à participer ainsi à une utilisation plus sûre des médicaments.

1. Toxicol Sci 2005; 87: 322-7

2. Toxicol Sci 2010; 113: 349-57

3. Diab Care 2011; 31: 916-22

4. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf)

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)

## Brèves de la Littérature :

### *Inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase et cancer de la prostate*

Le 9 juin dernier, la FDA (Food and Drug Administration) a mis en garde les professionnels de santé sur le risque accru de cancer de la prostate de haut grade chez les patients traités par inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI)\*. Cette alerte fait suite aux résultats de deux études qui avaient pour objectif d'évaluer l'intérêt des 5-ARI dans la prévention des cancers de la prostate. Les 5-ARI sont représentés par deux molécules : le finastéride commercialisé en France sous les noms de CHIBRO-PROSCAR® et PROPECIA®, et le dutastéride commercialisé sous les noms d'AVODART® et COMBODART®.

La première étude (1) a évalué l'utilisation quotidienne de 5 mg de finastéride, versus placebo, dans la prévention du cancer de la prostate, sur une période de 7 ans. Cette étude a montré une réduction de 24,8% de la prévalence du cancer de la prostate sur 7 ans dans le groupe finastéride par rapport au groupe placebo.

La deuxième étude (2), plus récemment publiée, a été menée sur 4 ans chez des hommes à risque, inclus après biopsie prostatique négative, et avait pour objectif de déterminer le rôle du dutastéride dans la prévention du cancer de la prostate détecté par biopsie. Les auteurs concluent que le dutastéride, par rapport à un placebo, réduit l'incidence du cancer de la prostate, diagnostiqué par biopsie, de 22,8% sur une période de 4 ans.

Cependant, après une analyse plus approfondie des résultats de ces études, a été noté dans le groupe des patients traités par 5-ARI, **une réduction** du risque du cancer de la prostate limitée aux cancers de la prostate **de bas grade**. En revanche, on observe **une augmentation** de l'incidence des cancers de la prostate **de haut grade**. Ainsi, pour les deux études, les taux d'incidence de cancers de la prostate de **haut grade** sous finastéride par rapport au placebo sont de 1,8% versus 1,1%, et sous dutastéride de 1% versus 0,5%. Les auteurs suggèrent que ces résultats puissent être dus à **un biais de détection** plutôt qu'à une réelle augmentation des cancers de la prostate de haut grade chez les patients traités. En effet, les 5-ARI réduisant la taille de la prostate et diminuant de moitié le taux de PSA (antigène prostatique spécifique), le diagnostic d'un cancer de la prostate peut être ainsi retardé, entraînant un diagnostic tardif d'un cancer de la prostate à un stade déjà avancé.

La FDA estime que le risque semble être faible et que la balance bénéfique/risque des 5-ARI reste positive pour les indications suivantes :

- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)

- Traitement des symptômes modérés à sévères de l'HBP.

Elle recommande cependant que tout renouvellement ou initiation de traitement soit fait après évaluation, avec le patient, de la balance bénéfique/risque des produits, les mentions légales de ces derniers avertissant désormais de l'augmentation du risque de cancer de la prostate de haut grade sous ces traitements.

\*<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>

1. N Engl J Med 2003;349:215-24

2. N Engl J Med 2010; 362:1192-202

## **A Rappel...** Metformine et acidose lactique

Les déclarations récentes par le service de réanimation du CHRU de Lille de 4 cas d'acidose lactique (dont 2 mortels) survenus chez des patients traités par metformine nous donnent l'occasion de rappeler la gravité de cet effet indésirable et ses facteurs de risques.

Les mécanismes pouvant expliquer l'acidose lactique associée à la metformine sont nombreux et discutés. La cause principale, mais non exclusive, serait liée à une des actions pharmacologiques du produit qui inhibe la néoglucogénèse hépatique et rénale, dont les lactates sont l'un des principaux substrats.

Le risque d'acidose lactique est majoré dans les circonstances qui favorisent l'accumulation de la metformine et/ou occasionnent une hypoxie tissulaire qui constituent dès lors des contre-indications à son utilisation :

- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ;
- Circonstances aiguës pouvant altérer la fonction rénale : déshydratation, infection grave, choc, utilisation de produits de contraste iodés ;
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire ;
- Insuffisance hépatocellulaire ;
- Alcoolisme.

Le pronostic vital, bien qu'engagé dès que la metforminémie est supérieure à la normale, reste toutefois indépendant de celle-ci, une valeur élevée, voire très élevée, n'impliquant pas nécessairement un pronostic défavorable.

Cet effet indésirable grave ne remet pas en question la place de la metformine comme traitement de première intention dans la prise en charge du diabète de type II, mais implique de veiller plus que jamais au respect de ses contre-indications, la littérature médicale révélant que de nombreux patients sont traités par metformine en présence d'une contre-indication, notamment d'une insuffisance rénale.

NB : la Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 367 cas d'acidose lactique en présence de metformine, une grande majorité ayant nécessité une prise en charge hospitalière et ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital.

## **Vos questions : Anémie sous traitement antirétroviral : et si c'était un PICA ?**

Une anémie est fréquente chez les patients infectés par le VIH, et les femmes sont plus particulièrement concernées. L'origine iatrogène est souvent en cause, notamment en rapport avec les antirétroviraux (ARV) de 1<sup>ère</sup> génération ou le traitement prophylactique des infections opportunistes (IO).

Deux notifications d'anémie qui nous ont été récemment rapportées chez des patientes africaines infectées par le VIH et traitées par ARV, nous ont néanmoins amenés à écarter la responsabilité de ces produits et à retenir une cause inhabituelle d'anémie.

La première patiente présente sous traitement ARV une nette amélioration de son état général et une bonne réponse immuno-virologique, accompagnées néanmoins d'une fluctuation chronique de son hémoglobine entre 8 et 13 g/dl. Un traitement martial oral puis parentéral s'avère d'efficacité transitoire. Aucune étiologie (saignements, sepsis, hémoglobinopathie ou origine iatrogène) ne permet d'expliquer cette anémie. Un interrogatoire plus attentif, dirigé vers une éventuelle automédication, révèle cependant une consommation compulsive journalière de kaolin sous forme de pâte d'argile achetée dans des commerces de produits africains.

La deuxième patiente est quant à elle incluse dans un essai thérapeutique de trithérapie combinée en un seul comprimé. L'efficacité et la tolérance des ARV est bonne mais l'installation progressive d'une anémie ferriprive impose un bilan étiologique, écartant toute cause iatrogène ou organique. C'est là encore l'anamnèse, orientée vers l'automédication éventuelle, qui révèle l'ingestion devenue compulsive de boules d'argile ou de pierre blanche, identifiées comme étant du kaolin, achetées dans des commerces exotiques et procurant un bien être similaire à celui procuré par le tabac.

Le kaolin est un silicate d'aluminium (principal composant de l'argile), utilisé en médecine comme pansement gastrique. Les spécialités qui en contiennent peuvent amener, lorsqu'elles sont utilisées de façon prolongée, à une diminution de l'absorption de certains médicaments (il est donc conseillé d'utiliser ces pansements gastriques à distance des autres prises médicamenteuses), et à la survenue d'une anémie par carence martiale. Cette carence en fer s'explique par la propriété du kaolin, adsorbant chargé négativement, à lier des cations métalliques au niveau intestinal, notamment les ions ferreux et ferriques, contribuant ainsi à leur mauvaise résorption intestinale (1). Cette anémie par carence martiale est décrite dans le cadre plus général d'un comportement alimentaire anormal, dénommé PICA (du mot latin pica désignant la pie, connue pour sa glotonnerie) et qui correspond à la consommation de façon durable de substances non nutritives (terre, racines, papier ....) (2).

On retrouve peu de données scientifiques sur les conséquences de cette utilisation excessive de kaolin, mais énormément de forums internet évoquent le problème du PICA, notamment les forums de communautés africaines. Il apparaît que l'utilisation de kaolin est très répandue chez les femmes, notamment les femmes enceintes. Ainsi, en Tanzanie, 30% d'entre-elles consommeraient du kaolin pendant leur grossesse (3) et de nombreuses mises en garde sont faites par les médecins sur le risque d'anémie pour la maman et le risque encouru par le fœtus in utero.

Il est possible que l'utilisation abusive de kaolin relève d'une addiction puisque les patientes qui le consomment reconnaissent ses effets « bénéfiques », les comparant à l'effet du tabac, et parlent d'un malaise lorsqu'elles arrêtent de le consommer.

Il est intéressant de constater, pour ces deux patientes, que malgré ce PICA, l'évolution clinique de leur infection par le VIH est bonne, en faveur d'une absence d'interaction médicamenteuse significative entre le kaolin et le traitement ARV. Ainsi, devant une anémie inexplicite chez des patients, notamment africains, infectés par le VIH et traités par ARV, un PICA mérite d'être systématiquement recherché.

(1) J Med Case reports 2010;4:86-8; (2) JAMA 1976;235:2765; (3) Am J Trop Med Hyg 2010;83:144-51

## **Vos questions : Peut-on prescrire un biphosphonate chez un patient présentant des troubles du rythme cardiaque ?**

Les informations concernant un éventuel effet des biphosphonates sur le rythme cardiaque varient selon les monographies du dictionnaire VIDAL, notamment selon la formulation galénique des différentes spécialités. Ainsi, aucun risque de trouble du rythme n'est mentionné avec les formes orales. En revanche, des effets indésirables à type de palpitations ou de fibrillations auriculaires (FA) sont rapportés avec les formes intraveineuses (IV) des acides ibandronique (BONDRONAT®) et zolédronique (ACLASTA® et ZOMETA®).

Différentes études cliniques ont été menées afin d'évaluer le risque de FA consécutif à un traitement par biphosphonates, mais les résultats sont contradictoires alors que l'utilisation de ces produits s'opère souvent chez des sujets âgés où la fréquence de la fibrillation auriculaire est spontanément élevée :

- une étude évaluant l'acide zolédronique (1) par voie IV, randomisée en double aveugle versus placebo, et une étude évaluant l'acide alendronique (2) par voie orale (étude cas-témoin), ont montré une augmentation de la fréquence des épisodes de FA chez les patients traités, y compris des épisodes sévères mettant en jeu le pronostic vital et/ou conduisant à une hospitalisation.
- une étude cas-témoin danoise (3) ne retrouve par contre pas de lien entre la prise de biphosphonates (acide alendronique et acide étidronique, sans précisions concernant la voie d'administration) et la survenue d'un épisode de FA.
- une méta-analyse plus récente datant de 2009 (4), portant sur 4 études randomisées en double aveugle, retrouve elle aussi une augmentation statistiquement significative du risque d'épisodes sévères de FA chez les patients traités par biphosphonates par voie IV ou orale (OR=1,47 ; IC 95% [1,01-2,14]).
- une dernière étude (5), publiée en 2010, reprend l'ensemble des articles cités dans Pubmed entre 1966 et juin 2010 évoquant un éventuel impact des biphosphonates sur le risque de FA. Devant l'hétérogénéité des données et le peu d'études, les auteurs estiment qu'aucune conclusion formelle ne peut être tirée à ce jour quant à une éventuelle augmentation du risque de FA chez les patients sous biphosphonates et précise que ce risque, s'il existe, est probablement faible.

Notons que différentes hypothèses (4) ont été proposées pour expliquer la survenue de ces troubles du rythme cardiaque sous biphosphonates, dont la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'induction d'une hypomagnésémie et des modifications du métabolisme du calcium et de sa distribution au niveau cardiaque. Cependant, actuellement aucune étude n'a été menée afin d'étayer ces hypothèses.

Soulignons enfin que la Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 12 cas de FA sous biphosphonates, dont 3 avec un biphosphonate per os (acide alendronique, acide ibandronique et acide étidronique) et 9 cas sous biphosphonates IV (3 sous acide pamidronique et 6 sous acide risédronique).

Au total, le risque de trouble du rythme cardiaque sous biphosphonates n'est actuellement pas démontré, et la prescription de ces produits ne saurait être contre-indiquée chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, notamment auriculaires. Les données contradictoires sur le sujet amènent néanmoins à conseiller une surveillance attentive de ces patients, notamment en début de traitement, et surtout quand celui-ci est utilisé par voie injectable.

(1)NEJM 2007;356:1809-22 ; (2) Arch Intern Med 2008;168:826-31 ; (3)BMJ 2008;336:813-6 ; (4)Drug Saf 2009;32:219-28 ; (5)Am J Cardiovasc.Drugs 2010;10:359-67

## **Vos observations : Dabigatran éxexilate (PRADAXA®), rectorragies et modification du bilan d'hémostase**

Un homme de 85 ans est hospitalisé aux urgences pour des rectorragies sans déglobulisation, survenues en présence de PRADAXA® (dabigatran éxexilate) administré à une posologie de 110 mg par jour pour une fibrillation atriale, et associées à une déshydratation et à une insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine à 27,9 mL/min). Le bilan d'hémostase révèle un taux de prothrombine à 13% et un INR à 7,5. Le patient était également traité par ANDROCUR® (cyprotérone), KARDEGIC® (acide acétyl salicylique), DETENSIEL® (bisoprolol), CRESTOR® (rosuvastatine), COVERSYL® (périndopril), AMLOR® (amlodipine), EXELON® (rivastigmine)

### **Nos commentaires**

*Le dabigatran éxexilate est un pro-médicament qui, après administration par voie orale, est converti en sa forme active, le dabigatran, un inhibiteur direct sélectif, compétitif et réversible de la thrombine libre et liée (facteur II). Il est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou du genou et a obtenu, en août 2011, une extension d'AMM en Europe dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale (auriculaire) non valvulaire.*

*Par rapport aux anti-vitamines K, aucun suivi biologique particulier n'est requis lors d'un traitement par dabigatran, mais à l'inverse des anti-vitamines K aucun antidote n'est disponible en cas de saignement. Les accidents hémorragiques, notamment les saignements gastro-intestinaux, représentent les événements indésirables les plus fréquemment rapportés. En cas de complications hémorragiques, le bilan de coagulation peut être perturbé, principalement le TCA et le temps de thrombine, mais aussi le TP et l'INR comme le laisse supposer cette observation.*

*L'élargissement des indications du dabigatran à la fibrillation auriculaire et son remboursement prochain dans cette indication nécessitera d'être particulièrement attentif au risque hémorragique de ce produit :*

- *En évitant son mésusage, par un respect de ses indications, précises et restrictives : « Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :*
  - *Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique*
  - *Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %*
  - *Insuffisance cardiaque symptomatique, classe  $\geq 2$  New York Heart Association (NYHA)*
  - *Age  $\geq 75$  ans*
  - *Age  $\geq 65$  ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle »*
- *En tenant compte des facteurs de risque de saignement sous dabigatran, représentés principalement par :*
  - *une insuffisance rénale +++ (contre-indication en cas d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 mL/min, et mise en garde en cas d'insuffisance rénale modérée avec clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min)*
  - *un faible poids corporel (<50 kg)*
- *En tenant compte des interactions médicamenteuses, notamment :*
  - *Contre-indication avec le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine et le tacrolimus*
  - *Mises en garde et précautions d'emploi, voire diminution de posologie, avec les autres anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, notamment le clopidogrel, les AINS, ou certains médicaments inhibant la P-glycoprotéine (vérapamil, amiodarone, quinidine, clarithromycine).*
- *En notant par ailleurs que la prudence s'impose chez le sujet âgé ou/et à risque hémorragique (réduction éventuelle de la dose), et que chez les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale l'administration de dabigatran « n'est pas recommandée » (comprendons est déconseillée).*

**Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement  
les Brèves en Pharmacovigilance,  
écrivez-nous en précisant vos coordonnées  
ou envoyez-nous un e-mail (pharmacovigilance@chru-lille.fr).**