

SOMMAIRE

Editorial	
MEDIATOR : quelles leçons tirer à l'échelon de notre région ?	1
Littérature	
Interaction hypolipémiants / antivitamines K	2
A suivre...	
Sitagliptine et pancréatite	1
Vos questions	
Est-il possible d'instaurer un traitement par Humira® (adalimumab) en cas d'allergie au Rémicade® (infliximab) ?	2
Vitamine D à forte dose : une multiplication des ordonnances chez l'adulte et le sujet âgé	3
Vos observations	
5 FU et douleurs thoraciques	3
Entacapone pneumopathie interstitielle	4
Ont participé à la réalisation de ce numéro :	
J. Caron	
S. Gautier	
S. Deheul	
J. Dekemp	
A. Herlemont	
A. Lachor	
Marine Auffret	
J. Bene	
J. Pamart	

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 32, Juillet – Décembre 2010

EDITORIAL –

MEDIATOR : quelle leçon tirer à l'échelon de notre région ?

Comment ne pas évoquer dans cet éditorial le débat autour du benfluorex (MEDIATOR®) et la survenue de valvulopathies chez des patients ayant utilisé ce médicament dans le cadre d'un diabète ou d'une dyslipémie ou, hors AMM, à visée amaigrissante. Beaucoup de questions sont en effet posées par les médias sur l'efficacité du système de pharmacovigilance et notamment sur la difficulté à valider les signaux repérés en pharmacovigilance, d'autant plus lorsqu'il s'agit d'effets indésirables correspondants à des pathologies fréquentes.

En 1998, lorsqu'il est établi qu'un métabolite du benfluorex est la norfenfluramine, métabolite commun avec la fenfluramine (PONDERAL) et la dexfenfluramine (ISOMERIDE) - molécules anorexigènes ayant été retirées en 1997 en raison de la survenue de valvulopathies - les pharmacovigilants s'interrogent d'emblée sur la pertinence de cette donnée pharmacocinétique, celle-ci n'étant étayée par aucune donnée clinique.

A posteriori, on peut sûrement regretter à cette époque un manque de communication et de sensibilisation envers les professionnels de santé sur les interrogations présentes et sur un risque potentiellement cardiaque du benfluorex. Cette sensibilisation sur ce risque potentiel aurait probablement permis de pallier une des principales faiblesses des systèmes de pharmacovigilance liée à la sous-notification des effets indésirables. En effet, s'il est fait obligation à un professionnel de santé de déclarer un effet indésirable médicamenteux qu'il observe, encore faut-il qu'il ait connaissance des interrogations en pharmacovigilance et l'on est en droit de penser qu'une communication efficace auprès des professionnels de santé concernant le métabolite du MEDIATOR aurait pu amener à une attention particulière envers les patients traités par MEDIATOR et permis une mise en évidence et une validation beaucoup plus précoces du signal. La première observation validée et indiscutable de valvulopathie sous benfluorex intervient seulement en France en 2006.

Même s'il est toujours facile de réécrire l'histoire une fois qu'elle s'est déroulée, il n'en reste pas moins qu'une bonne communication entre professionnels de santé, centres régionaux de pharmacovigilance et autorités de santé (et notamment l'Afssaps), est la clé d'une bonne pharmacovigilance et que très certainement « l'affaire benfluorex » aurait pu être mieux gérée si les professionnels de santé avaient été sensibilisés au risque cardiaque potentiel de ce produit. C'est en l'occurrence l'objectif que nous essayons d'atteindre en rédigeant ces brèves : vous informer...

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

Brèves de la Littérature :

Interaction hypolipémiants / antivitamines K

L'association des hypolipémiants (fibrates et certaines statines) et des antivitamines K (AVK) fait l'objet de nombreuses publications en raison d'interactions pharmacocinétiques susceptibles de majorer le risque hémorragique. L'Afssaps, dans son Thésaurus interaction 2009, en fait d'ailleurs une précaution d'emploi et recommande un contrôle plus fréquent de l'INR.

La plupart des publications concernant ce sujet étant des cas rapportés, l'étude qui vient d'être récemment publiée prend toute son importance (1). Il s'agit d'une étude cas-témoins, menée de 1999 à 2003 à partir des registres Medicaid (système de santé nord-américain pour les défavorisés), qui s'est intéressée au lien entre l'initiation d'un traitement hypolipémiant chez des patients traités par warfarine (COUMADINE®). La warfarine, AVK le plus utilisé outre-Atlantique, était dans cette étude utilisée au long cours et le risque d'hémorragie gastro-intestinale conduisant à une hospitalisation a été étudié.

Cette étude est la première à montrer que l'initiation d'un traitement par un fibrate ou une statine métabolisés par le cytochrome CYP3A4 (fénofibrate, gemfibrozil, fluvastatine, simvastatine et atorvastatine) augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale chez les patients traités par warfarine : odds ratio (OR) de 1.96 avec le gemfibrozil (IC 95% : 1.19-3.25) ; de 1.33 avec la simvastatine (IC 95% : 1.00-1.78) ; de 1.29 avec l'atorvastatine (IC 95% : 1.04-1.61). Les données sont insuffisantes pour permettre une analyse avec le fénofibrate et la fluvastatine. Le mécanisme de ces interactions n'est pas clairement identifié : sont évoqués d'une part une diminution de la fixation de l'anticoagulant oral aux protéines plasmatiques pour les fibrates, et d'autre part une diminution de la métabolisation de la warfarine par une action inhibitrice au niveau du CYP3A4. La pravastatine, quant à elle, n'est pas métabolisée par les enzymes du cytochrome P450 et est donc logiquement peu susceptible d'inhiber le métabolisme de la warfarine. Ainsi, dans cette étude, le risque hémorragique avec la pravastatine est non significatif (0.66, IC 95% 0.33-1.14).

Même si cette étude ne concerne que la warfarine, une interaction de même nature n'est pas à écarter avec les AVK utilisés en France, que ce soit

avec l'acénocoumarol (SINTROM®), appartenant à la même famille « coumarinique » que la warfarine, mais aussi avec la fluindione (PREVISCAN®) de la classe des « indanediones », et la recommandation de l'Afssaps apparaît ainsi raisonnable.

(1) Am J Med 2010;123:151-7.

A suivre... Sitagliptine et pancréatite

La sitagliptine (présente dans le JANUVIA® et dans le VELMETIA® où elle est associée à la metformine) est un antidiabétique oral, inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4), enzyme de métabolisation du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), une incrétine qui stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon. La sitagliptine fait donc partie de la classe des inhibiteurs de la DPP-4, encore appelée « incrétinopotentiateurs ».

En septembre 2009, la FDA a émis un communiqué faisant état du risque de pancréatite lors de l'utilisation de la sitagliptine. En effet, 88 cas de pancréatites aiguës ont été rapportés entre octobre 2006 et février 2009 chez des patients recevant le produit seul ou en association à la metformine. Dans 47 cas, la pancréatite a été résolutive à l'arrêt de la sitagliptine. En France, la base nationale de pharmacovigilance retrouve 4 cas de pancréatites aiguës sous sitagliptine seule.

Etant donné que la sitagliptine agit sur les mêmes voies que l'exénatide (BYETTA®), incrétinomimétique analogue du GLP-1 pour lequel le risque d'apparition de pancréatite est reconnu, cet effet indésirable est à garder en mémoire, en étant particulièrement attentif en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie.

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

Vos questions : Vitamine D à forte dose : une multiplication des ordonnances chez l'adulte et le sujet âgé

Depuis quelques temps, plusieurs pharmaciens nous ont interrogés devant des prescriptions d'UVEDOSE® (vitamine D3 à 100 000 UI) à des posologies très importantes et fréquentes chez des personnes adultes et/ou âgées.

Les effets de la vitamine D (et du calcium) en traitement d'appoint de l'ostéoporose en cas de carence confirmée sont connus. De nombreuses autres propriétés « bénéfiques » seraient par ailleurs attribuées à la vitamine D, sur la fonction musculaire, les cancers, le système immunitaire et la fonction cardiovasculaire¹.

Peu d'aliments courants apportent de la vitamine D et c'est essentiellement sous l'influence d'une exposition solaire que la vitamine D est synthétisée chez l'homme. La prévalence du déficit en vitamine D est effectivement plus élevée dans les régions peu ensoleillées et une étude française,² réalisée chez des personnes âgées de 35 à 65 ans, a montré que la prévalence de l'hypovitaminose D était de 29% dans la région Nord contre 9% en Rhône Alpes, 7% sur la côte méditerranéenne, et 0% dans le Sud Ouest.

Plus récemment⁴, un groupe d'experts a défini l'insuffisance en vitamine D par une valeur de 25 OHD (25-hydroxyvitamineD) inférieure à 30 ng par ml. Selon la période de l'année et pour les pays de l'Europe, 50 à 100% des individus seraient ainsi en déficit en vitamine D et les apports préconisés en vitamine D, de 1000 UI/j chez la personne âgée de plus de 65 ans, apparaissent insuffisants. Un protocole de correction de l'insuffisance en vitamine D, suivi d'un traitement « d'entretien », a été proposé en fonction de la concentration sérique de 25OHD. Ce protocole, basé en partie sur les propositions de Holick³, préconise l'utilisation d'ampoules de vitamine D3 à 100 000 UI toutes les 2 semaines pendant 2 mois au maximum, pour corriger le déficit, puis l'utilisation d'une supplémentation quotidienne ou de fortes doses de vitamine D3, de manière espacée, pour maintenir un taux correct de vitamine D.

Lors de telles supplémentations, il devient bien entendu légitime de se poser la question d'un éventuel surdosage en vitamine D, représenté notamment par un risque d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie, mais aussi par une toxicité rénale potentielle avec risque de lithiase et de néphrocalcinose. Cette situation semble toutefois rare, les différentes revues de la littérature suggérant un risque pour des concentrations de 25OHD > 150 ng/ml. Par ailleurs, aucune complication n'a été rapportée dans une étude de suivi pendant 5 ans, de patients supplémentés en vitamine D à raison de 100 000 UI tous les 4 mois⁴ ou de 10 000 UI par jour pendant 5 mois³.

Compte tenu de ces données, la prescription de fortes doses de vitamine D risque donc d'être de plus en plus répandue, et le pharmacien fréquemment confronté à de telles prescriptions.

¹ Revue francophone des Laboratoires Volume 2009 ; 414 : 31-9

² Osteoporos Int 1997; 7:439-43

³ N Engl J Med 2007; 357:266-81

⁴ [BMJ](#). 2003; 1 :326-469.

Vos questions : Est-il possible d'instaurer un traitement par Humira® (adalimumab) en cas d'allergie au Rémicade® (infliximab) ?

L'infliximab et l'adalimumab sont deux anticorps monoclonaux inhibiteurs du TNF α . Le premier est un anticorps chimérique murin/humain et le second un anticorps humain.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée sont classiquement décrites dans les différentes monographies des anti-TNF α . Leurs survenues contre-indiquent, dans la majorité des cas, la poursuite du traitement en raison de leur gravité potentielle.

La littérature rapporte cependant plusieurs cas d'introduction avec succès de l'adalimumab après une réaction allergique à l'infliximab (1, 2, 3). Les anticorps anti-infliximab engendrés au cours de la réaction allergique sont spécifiques à l'infliximab et ne semblent pas être à l'origine de réactions croisées avec les autres anticorps monoclonaux (4). De plus, l'adalimumab ne possède pas de protéines murines, ce qui le rend moins immunogène que l'infliximab (5).

Au total, l'utilisation d'un nouvel anti-TNF α après la survenue d'une réaction allergique à un premier semble être possible. L'introduction doit cependant être réalisée avec prudence sous surveillance médicale étroite, voire éventuellement au cours d'une hospitalisation de jour.

(1) Rheumatol Int. 2009, published online Oct 9 ; (2) Inflamm Bowel Dis. 2004;10:333-8 ; (3) Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:627-30 ;

Vos observations :

5 FU et toxicité cardiaque

Un homme âgé de 54 ans est hospitalisé en avril 2010 pour des douleurs thoraciques survenues 24 heures après une première cure de chimiothérapie par 5-fluorouracile (5FU) et carboplatine dans un contexte de cancer de la vessie. Il a des antécédents d'intoxication alcool-tabagique, de pancréatite, et de diabète de type II, pour lesquels il est traité par INEXIUM®, CREON® et insuline. Au cours de son hospitalisation, alors qu'initialement un diagnostic de douleurs angineuses avait été évoqué, un diagnostic de myocardite sera finalement retenu.

Nos commentaires

Le 5FU est un antimétabolite, analogue des bases pyrimidiques, utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. Le plus souvent, la cardiotoxicité du 5FU conduit à des complications cardiaques à type d'anomalies isolées de l'ECG intéressant principalement le segment ST, de troubles du rythme (notamment ventriculaires), d'angine de poitrine, et d'infarctus du myocarde. Des cas de myocardites sont plus rarement décrits, confirmés néanmoins histologiquement pour certains d'entre eux.

L'incidence de cette cardiotoxicité serait de 1.6 et 9 % selon les études (et même 68% pour une étude !). Cette toxicité se caractérise souvent par la survenue d'une douleur thoracique aiguë d'allure angineuse. Cette douleur, parfois frustrée dans son expression, survient généralement dès la première cure, le plus souvent pendant ou quelques heures après la fin de la perfusion et jusque dans les 2 à 3 jours qui suivent. Plus rarement, ces atteintes peuvent survenir après plusieurs cycles de traitement, sans signe cardiaque avant-coureur lors des cycles précédents.

Le mécanisme d'action de ces atteintes cardiaques n'est pas clairement élucidé (1). Il ferait intervenir principalement un spasme coronaire à l'origine d'une ischémie ou même parfois d'une nécrose myocardique. Les myocardites pourraient quant à elles être la conséquence d'une toxicité métabolique myocardique ou être liées à une réaction d'hypersensibilité.

La survenue de tels symptômes impose l'arrêt du traitement en l'absence de toute autre alternative. En effet, les tentatives de réintroduction se soldent par la récurrence des symptômes dans 82 % des cas, Brev Pharmacovig 2010 ; juillet - décembre ; 32

le plus souvent de manière plus intense et plus précoce (2). Dans le cas de douleurs angineuses, un traitement anti-angineux, notamment antispastique par dérivés nitrés et/ou inhibiteurs calciques, ne permet habituellement pas de prévenir la récurrence des symptômes lors d'une nouvelle administration du 5FU.

(1) Cardiol Angiol. 2005;54:216-9 ; (2) JACC 2009 ;53 :2231-47

Entacapone et pneumopathie

Un homme âgé de 81 ans développe une pneumopathie interstitielle 1 mois après avoir débuté un traitement par STALEVO® (association de lévodopa, carbidopa et entacapone). Le STALEVO® est arrêté pour être remplacé par du MODOPAR® (association de lévodopa et benserazide). L'état pulmonaire du patient s'améliore alors nettement et rapidement. Avant d'être traité par STALEVO®, le patient avait déjà reçu du MODOPAR® et n'avait jamais présenté de troubles pulmonaires.

Nos commentaires

L'entacapone est un inhibiteur sélectif et spécifique de la catéchol-O-méthyl transférase, et est administrée en association à la L-dopa afin d'éviter son catabolisme périphérique en 3-O-méthyl dopa.

Quatre cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés durant le développement clinique de l'entacapone⁽¹⁾. La durée de traitement dans ces quatre cas allait de 7 à 17 mois mais tous les patients étaient également traités par pergolide⁽³⁾ ou bromocriptine⁽¹⁾, agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle pour lesquels des atteintes pulmonaires à type de fibrose pleuro-pulmonaire et d'épanchements pleuraux sont bien décrites. La toxicité pulmonaire de l'entacapone n'apparaissait donc pas en cause dans ces dossiers.

Cette pneumopathie interstitielle (et non de fibrose pulmonaire) en présence d'entacapone, apparue rapidement après le début du traitement, mérite à notre avis d'être gardée en mémoire puisque le patient ne recevait pas d'agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle au moment de l'atteinte pulmonaire. En effet, la chronologie d'apparition et de disparition des symptômes est évocatrice de la responsabilité de cette molécule pour laquelle aucune atteinte pulmonaire n'est retrouvée dans la littérature.

(1) PDR 2009 63^{ème} édition ; p 2211