

**SOMMAIRE**

**Editorial**

LEMP sous immunosuppresseurs 1

**Littérature**

Etude EMIR 2008 sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux 2

**A suivre...** 2

**Vos questions**

Champix et troubles psychiatriques 3

Peut-on prescrire du VASOBRAL pour inhiber la lactation après un accouchement ? 3

**Vos observations**

BROMOCRIPTINE et infarctus cérébral 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

- J. Caron
- S. Gautier
- S. Deheul
- J. Dekemp
- M. Devémy
- C. Potey
- C. Leleu
- D. Tharel
- L. Duthoit
- J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 24, août – octobre 2008

**Editorial :**

**LEMP sous immunosuppresseurs (CELLCEPT®, TYSABRI®)**

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie du système nerveux central dont l'évolution est le plus souvent fatale dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. Elle est due à la réactivation du polyomavirus JC, virus présent sous forme latente dans l'organisme de 70 à 90 % des adultes sains. Les circonstances de réactivation de ce virus ne sont pas toutes connues à ce jour mais sembleraient être la résultante de plusieurs facteurs dont notamment une immunosuppression importante. Cette immunosuppression peut être d'origine médicamenteuse (immunosuppression dans le cadre d'une greffe, chimiothérapie de longue durée, ...) ou d'origine pathologique (infection par le VIH, cancers...).

En cas de LEMP, le polyomavirus entraîne une démyélinisation progressive provoquant des lésions au niveau de la substance blanche qui donnent des images caractéristiques à l'IRM. Au plan clinique, la symptomatologie est vaste et non spécifique incluant des symptômes visuels, moteurs et cognitifs accompagnés de déficits sensoriels, de vertiges et de convulsions, de troubles du comportement, ....

Récemment, des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par certains immunosuppresseurs et ont donné lieu à une mise à jour des recommandations d'utilisation de ces produits :

- CELLCEPT® (mycophénolate mofétil) dans le cadre d'une greffe cardiaque, hépatique, ou rénale
- TYSABRI® (natalizumab) dans le cadre d'une sclérose en plaque (SEP).

Le CELLCEPT® a une action inhibitrice sur la synthèse de novo des purines qui est à l'origine de l'immunosuppression nécessaire au maintien du greffon. L'apparition de symptômes neurologiques chez un patient traité par CELLCEPT® doit faire envisager la possibilité d'une LEMP et amener à réaliser un bilan comportant notamment une IRM. En cas de diagnostic de LEMP, la réduction de l'immunosuppression est indispensable afin de réactiver le système immunitaire. Bien que cela présente un risque pour le greffon, il n'existe à ce jour aucun autre moyen de prévenir ou de traiter une LEMP. Cette réduction de l'immunosuppression devra bien sûr s'accompagner d'une surveillance régulière des signes de rejet.

Le TYSABRI® est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui diminue la migration leucocytaire à travers la barrière hémato-encéphalique des patients souffrant de SEP, limitant ainsi l'inflammation neuronale. Dans le cas d'un patient traité pour une SEP par TYSABRI®, il est difficile de différencier les signes neurologiques liés à la SEP de ceux d'une éventuelle LEMP. C'est la raison pour laquelle une IRM doit impérativement être pratiquée avant l'instauration d'un traitement par TYSABRI® ; cette IRM servira de référence en vue de détecter l'apparition de nouvelles lésions qui pourraient être évocatrices de LEMP et non de SEP. Néanmoins, la différenciation des lésions induites respectivement par la SEP et la LEMP (neuropathies démyélinisantes dans les deux cas) n'est pas toujours évidente et la ponction lombaire (PL) sera, en cas de doute, la méthode diagnostique la plus sûre (suivie d'une PCR du matériel génétique du virus JC). Par ailleurs, le médecin et l'entourage du patient doivent être attentifs à l'apparition de nouveaux signes neurologiques sous TYSABRI, que le patient lui-même peut ne pas remarquer (symptômes cognitifs et psychiatriques notamment), et qui doivent conduire à rechercher le diagnostic de LEMP par IRM et/ou PL.

<http://afssaps.sante.fr>, rubriques communiqué de presse ou lettres aux prescripteurs, mai et août 2008

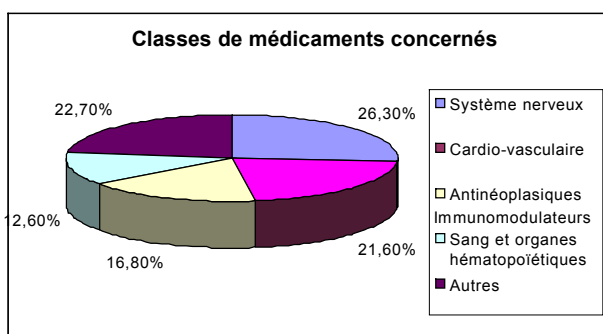
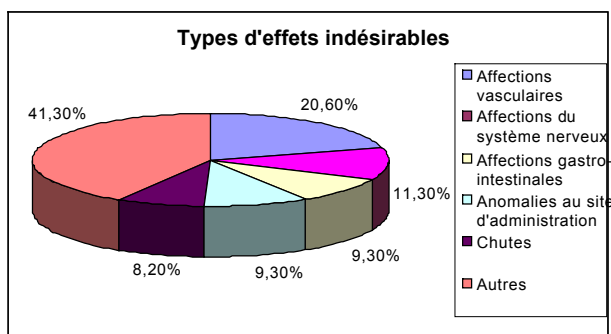
## Brèves de la Littérature :

### **Etude EMIR 2008 (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux**

Financée par l'AFSSAPS en 2007, l'étude EMIR a été menée par les 31 CRPV de France et ses résultats ont été présentés en Commission Nationale de Pharmacovigilance par le CRPV de Bordeaux en mars 2008. Le but était d'évaluer l'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux, puis dans un deuxième temps de comparer les résultats à ceux obtenus lors de l'étude de 1998.

Cette étude prospective et multicentrique a été réalisée sur 14 jours. Elle a porté sur un échantillon de services médicaux de court séjour représentatifs de la situation française, tirés au sort parmi l'ensemble des CHU et des CH. 2692 patients issus de 63 centres hospitaliers ont été inclus, avec une moyenne d'âge de 52 ans environ. 51,4% des patients étaient des hommes, et 48,6% des femmes.

Au total, 97 effets indésirables ont été retenus, dont 29,9% dans le cadre d'interactions médicamenteuses. Les graphiques ci-dessous présentent les différents types d'effets indésirables répertoriés et les principales classes de médicaments responsables de l'effet indésirable ayant nécessité une hospitalisation.



Au total, 3,60% des hospitalisations sont liées à des effets indésirables médicamenteux (soit chaque année, en France, plus de 140 000 hospitalisations). L'âge moyen des patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux

Brev Pharmacovig 2008 ; août - octobre ; 24

est significativement plus élevé que celui des patients hospitalisés pour une autre raison et l'incidence augmente avec l'âge : moins de 2% des hospitalisations chez les moins de 16 ans, mais presque 5% chez les patients âgés de 65 ans et plus. **Dans un tiers des cas, l'effet indésirable a été jugé comme évitable.**

Il apparaît que les hémorragies liées aux anticoagulants, notamment aux AVK, constituent la cause d'hospitalisation pour effet indésirable la plus fréquente. Notons par ailleurs que les cas de chutes en rapport avec un effet indésirable médicamenteux ne sont pas négligeables.

Ces résultats, qui sont très proches de ceux de l'étude de 1998, montrent qu'il nous reste encore beaucoup de chemin à accomplir pour diminuer la iatrogénie médicamenteuse en France et soulèvent la nécessité de réfléchir à certaines actions préventives destinées à limiter les effets indésirables :

- détecter les malades les plus à risque de présenter un événement indésirable grave (sujet âgé, type de traitement, risques de chutes), et assurer un suivi renforcé dans ces circonstances ;
- informer et éduquer le personnel médical et les patients ;
- améliorer l'information sur le bon usage de certains médicaments à risque élevé d'effets indésirables graves (une nouvelle campagne sur les AVK, accompagnée d'une lettre aux prescripteurs, est prévu pour fin 2008).

[http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche\\_presse\\_avk\\_emir.pdf](http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche_presse_avk_emir.pdf)

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

Une rapide revue de la littérature en 2008 au sujet du risque de l'association entre anticoagulants antivitaminiques K (AVK) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) montre combien l'estimation du risque est difficile, malgré des études sur des séries de patients très importantes. Cette association fait en effet l'objet d'une précaution d'emploi dans le VIDAL 2008 pour les deux classes de médicaments, en raison d'un risque hémorragique et d'un effet anticoagulant accru liés entre autres à l'interaction des IRS avec la sérotonine plaquettaire.

- La première étude (1) montre que l'association des 2 traitements majore le risque de survenue de saignement non digestif de 70%. Par contre, la fréquence des saignements d'origine digestive n'est pas modifiée par la prise concomitante des 2 types de traitement.

- Cependant, deux études (2,3) montrent une augmentation du risque de saignements gastrointestinaux chez les patients prenant un IRS seul et ne retrouvent pas de majoration de ce risque en cas d'association avec les anticoagulants (3).

- Enfin, une dernière étude (4) montre que le risque de saignements gastrointestinaux n'est pas augmenté en cas de prise isolée d'IRS !

Bien qu'il soit difficile au regard de ces études d'établir une règle de conduite, la prudence semble toutefois bien nécessaire.

(1) Arch Intern Med 2008 ;168 :180-5 (2) Br J Clin Pharmacol 2008 ;66 :76-91 (3) Arch Gen Psychiatry 2008;65:795-803 (4) Drug Safety 2008;31: 159-68

## **CHAMPIX® et troubles psychiatriques :**

Il y a un an exactement (numéro 21 des « Brèves de Pharmacovigilance »), nous recommandions la prudence dans le choix de la varénioline dans l'aide au sevrage tabagique, en particulier chez les sujets fragiles (sujets âgés, patients aux antécédents de troubles cardiovasculaires, de troubles dépressifs...). Le dernier communiqué de presse de l'Afssaps (<http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/indcompr.htm>) nous conforte dans cette opinion.

En effet, le bilan de pharmacovigilance établi pour la varénioline après 14 mois de commercialisation rapporte 1700 effets indésirables déclarés dans le cadre du plan de gestion de risque sur environ 468000 patients traités. La majorité de ces effets ne présente pas de caractère de gravité, mais on peut souligner :

- quelques observations graves de troubles cardiovasculaires ;
- quelques observations graves de troubles neurologiques (notamment épilepsie) ;
- des observations graves de troubles psychiatriques, à type essentiellement de troubles dépressifs, d'idées et de comportements suicidaires (avec 12 décès), survenant dans des délais variables au cours du traitement par la varénioline, ou peu de temps après l'arrêt, chez des patients sans antécédents psychiatriques connus pour la plupart.

Sans que ces données remettent en cause le rapport bénéfice/risque de cette spécialité, la rubrique « Mises en garde » du produit a cependant été renforcée et les modifications intervenues méritent d'être gardées en mémoire. Ainsi le traitement doit être immédiatement interrompu en cas d'agitation, d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de modifications de comportement, et la prudence est recommandée chez des patients ayant des antécédents psychiatriques lourds (schizophrénie, troubles bipolaires...).

## **Peut-on prescrire du VASOBRAL pour inhiber la lactation après un accouchement?**

En raison du risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou d'infarctus du myocarde avec la bromocriptine (PARLODEL, BROMO-KIN Gé) utilisée dans l'inhibition de la lactation (voir observation dans ce même numéro), de nombreux médecins se posent la question de la prescription éventuelle de dihydroergocryptine (VASOBRAL) dans cette même indication (prescription hors AMM). Ces produits sont des dérivés de l'ergot de seigle, aux actions complexes sur les récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques, dont l'action sur la lactation fait appel aux propriétés agonistes dopaminergiques de la bromocriptine et de la dihydroergocryptine, puisque la dopamine (alias PIF – Prolactin Inhibitor Factor) inhibe au niveau hypophysaire la sécrétion de la prolactine, responsable de la lactation.

La dihydroergocryptine (VASOBRAL®), comme la bromocriptine (PARLODEL®), est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, dont certaines caractéristiques de la structure chimique seraient susceptibles d'expliquer un effet vasodilatateur accru. Dans la littérature et dans la base nationale de pharmacovigilance, nous ne retrouvons pas de cas d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux sous dihydroergocryptine, alors que plusieurs dizaines de cas sont rapportés pour le PARLODEL®. En parallèle, plusieurs études (anciennes) montrent une efficacité comparable entre dihydroergocryptine et bromocriptine dans l'inhibition de la sécrétion de la lactation dans le post-partum. La dihydroergocryptine est d'ailleurs commercialisée sous le nom de Daverium® en Italie, et utilisée dans cette indication.

En théorie donc, il semblerait exister un rationnel à l'utilisation de la dihydroergocryptine dans l'inhibition de la lactation. En pratique cependant, les données sont insuffisantes et de plus larges investigations nécessiteraient d'être menées pour s'assurer de la pertinence et de l'innocuité de l'utilisation de cette substance dans le cadre du post-partum. En France, cette prescription reste donc logiquement hors AMM.

[Nappi C et al.](#) Effect of dihydroergocryptine on serum prolactin levels and milk secretion in puerperal women. Gynecol Endocrinol. 1993 ;7(2):129-33.

## **Vos Observations :**

### **Bromocriptine et infarctus cérébral**

Une patiente de 28 ans présente un infarctus cérébral deux heures après la prise de 2,5 mg de bromocriptine (BROMOKIN®), prescrite pour une inhibition de la lactation. Cette patiente ne présente pas de facteurs de risque cardiovasculaire connus et a accouché la veille, sans problème, de son deuxième enfant. A l'entrée en neurologie, sont présents des troubles sensitifs de la main droite, une paralysie faciale, une dysarthrie, sans céphalée, sans palpitations, sans cervicalgie, avec des chiffres tensionnels normaux. L'IRM cérébrale montre un infarctus sylvien gauche distal, de petite taille, sans argument pour une dissection de carotide. Les bilans biologiques, immunologiques et de coagulation sont normaux. L'échographie cardiaque, l'écho-doppler cervical et l'IRM du polygone de Willis sont sans particularité. L'évolution est marquée par une récupération complète.

### **Nos commentaires :**

*La bromocriptine est un dérivé de l'ergot de seigle, aux propriétés vasodilatatrices et dont l'utilisation peut conduire exceptionnellement à une hypertension artérielle, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Ces effets indésirables, le plus souvent rattachés à une vasoconstriction induite dont on explique mal le mécanisme, surviennent habituellement chez des sujets porteurs de facteurs de risque vasculaire. Plusieurs dizaines de cas, survenus chez des femmes traitées par la bromocriptine dans le post-partum, sont ainsi rapportés dans la littérature ou auprès des systèmes de pharmacovigilance*

*Les données pour établir avec certitude la relation de cause à effet entre la prise de bromocriptine et la survenue de ces accidents sont insuffisantes pour conclure. Cependant, la commercialisation de ce produit dans l'indication «arrêt de la lactation» n'est plus effective dans de nombreux pays en raison de ce risque et en France, il est recommandé lors de l'instauration du traitement dans le post-partum de réaliser un interrogatoire à la recherche des facteurs contre-indiquant la prescription (obésité, tabagisme, HTA...) et d'effectuer une surveillance clinique durant les premiers jours de traitement à la recherche de céphalées persistantes, d'hypertension ou de signes neurologiques.*

*D'un point de vue pharmacologique, la bromocriptine est un dérivé semi-synthétique de*

*l'ergot de seigle, classe pharmacologique connue pour être à l'origine d'effets indésirables vasculaires de type vasoconstriction. Cependant la bromocriptine est le plus souvent à l'origine d'effets hypotenseurs, probablement liés à son action complexe sur les récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques. La genèse d'effets indésirables de type hypertensifs ou vasoconstricteurs pourrait trouver son origine dans l'action agoniste alpha partielle de la bromocriptine ou, comme certains auteurs en font l'hypothèse, dans une prédisposition génétique à déshydrogéner la bromocriptine, générant ainsi un dérivé à propriété vasoconstrictrice.*

*Pour cette patiente, les causes habituelles d'infarctus cérébral ont été éliminées. Cet accident se produit toutefois le lendemain de son accouchement, alors qu'on sait que la période du post-partum est une période propice à la genèse d'effets indésirables vasculaires, du fait des modifications physiologiques (hypercoagulabilité sanguine en particulier du fait d'une augmentation des facteurs de coagulation pendant la grossesse, qui persiste 6 semaines après l'accouchement et d'une augmentation de la numération plaquettaire). Par ailleurs, la chronologie de survenue du vasospasme dans cette observation correspond au pic plasmatique de concentration de la bromocriptine (estimé à 1h30 environ). La responsabilité de la bromocriptine peut donc légitimement être évoquée, peut-être par l'intermédiaire d'un vasospasme induit.*

**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)**