

## SOMMAIRE

### Editorial

La « sélectivité » en pharmacologie 1

### Littérature

- Erythroblastopénie avec EPREX® : rare mais grave 2

- Pharmacovigilance pédiatrique 2

### A suivre...

- Triptans et risque d'ischémie colique 2

- Spécialités contenant de la phénylpropanolamine 2

### Questions

- Contre-indication morphine / buprénorphine 3

- Contraception par un dispositif intra-utérin au lévonogestrel (MIRENA®) et traitement par tamoxifène 3

### Observations

- Possible interaction azathioprine (IMUREL®) et méسالazine ou acide 5-aminosalicylique (PENTASA®) 4

- Photoallergie au KETUM® 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

C. Bensoussan  
J. Caron  
E. Couderc  
C. Decourcelle  
J. Dekemp  
C. de Sauvebeuf  
M. Delannoy  
S. Gautier  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 6, mai-juin 2002

## Editorial : la « sélectivité » en pharmacologie

Les conclusions de l'étude post-AMM CLASS (Celecoxib Long term Arthritis Safety Study) font couler beaucoup d'encre. Rappelons que CLASS avait pour objectif d'évaluer, chez des patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, la tolérance digestive à long terme du célécoxib (CELEBREX®), un inhibiteur « sélectif » de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2), par rapport à deux AINS classiques, le diclofénac et l'ibuprofène, inhibiteurs des COX1 et 2. Sans entrer dans la polémique générée par les résultats de CLASS, il ressort que, si au sixième mois d'étude les résultats montrent un bénéfice significatif à l'utilisation du célécoxib par rapport au diclofénac ou à l'ibuprofène en raison d'un moindre risque de toxicité gastro-intestinale, ce bénéfice n'apparaît plus à un an de traitement, la plupart des complications ulcéreuses du célécoxib (hémorragies, perforations et sténoses) survenant entre le sixième et le douzième mois de traitement.

Plusieurs explications ont été avancées pour tenter d'expliquer ce risque digestif « retardé » du célécoxib. L'une d'entre elles, est pharmacologique et mérite d'être inlassablement rappelée. Dans l'étude CLASS le célécoxib, tout comme ses comparateurs, a été utilisé à une posologie élevée et sur 12 mois. Ce traitement long par célécoxib, et à posologie de 800 mg/j (soit le double de la posologie maximale préconisée), pourraient expliquer les résultats de CLASS. Ceci nous ramène à la vieille notion de « sélectivité » d'un médicament pour sa cible (en l'occurrence pour les coxibs la COX2), retrouvée certes *in vitro* (à des degrés d'ailleurs divers en fonction des coxibs) mais qui, en clinique, est toute relative et tend notamment à s'estomper en traitement prolongé et/ou quand les posologies augmentent.

L'Afssaps a donc jugé bon de nous rappeler, dans un communiqué de presse daté du 11 juin 2002, que le risque d'ulcère, de perforation et d'hémorragie gastro-intestinales existe avec le célécoxib (CELEBREX®), qu'il est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit, et qu'il est particulièrement à craindre chez les sujets âgés et lors d'un mésusage du médicament.

*BMJ 2002; 324:1287-8*

## **Brèves de la Littérature**

### ***Erythroblastopénie avec EPREX® : rare mais grave***

L'érythropoïétine est une hormone, principalement synthétisée par le rein, stimulant la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle. Les spécialités recombinantes à base d'érythropoïétine (époétine) sont notamment indiquées dans le traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique. De très rares cas d'érythroblastopénie (déficit isolé en érythroblastes au niveau de la moelle) ont été rapportés chez ces patients, principalement au cours de traitements par époétine  $\alpha$  (EPREX®).

Une publication récente relance le débat sur EPREX® et une actualisation des données au 31 mai 2002 porte à 141 cas le nombre d'érythroblastopénies notifiées dans le monde avec cette spécialité, parmi lesquels 114 confirmés par une biopsie médullaire, et 66 présentant des anticorps antiérythropoïétine sur 80 patients chez qui cette recherche d'anticorps a été réalisée (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/10000.htm>). Seuls quelques cas d'érythroblastopénie sont par contre notifiés avec les autres époétines commercialisées (moins d'une dizaine de cas).

Les 141 cas d'érythroblastopénie notifiés sous EPREX® ont été constatés chez des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), traités le plus souvent par voie sous-cutanée. L'incidence des cas suspectés d'érythroblastopénie est en effet de 20,06 pour 100 000 patients-années (patients traités pendant un an par EPREX®) pour la voie sous-cutanée versus 0,67 pour 100 000 patients années pour la voie intra-veineuse (IV). Pour EPREX®, il est donc désormais conseillé d'utiliser, si possible, la voie IV chez les patients IRC en pré-dialyse, en hémodialyse et en dialyse péritonéale. Quand la voie IV n'est pas réalisable il est demandé « d'évaluer individuellement le rapport bénéfice/risque de l'administration d'EPREX® par voie SC », ce qui revient à envisager le passage à une autre érythropoïétine !

*N Engl J Med 2002;346:469-75*

*Communiqué de presse Afssaps du 19/07/2002*

### ***Pharmacovigilance pédiatrique***

Une méta-analyse de dix sept études prospectives sur les effets indésirables médicamenteux chez l'enfant permet de situer l'importance du problème en terme de santé publique. En milieu hospitalier, l'incidence moyenne des effets indésirables médicamenteux chez des enfants hospitalisés est de

9,5%, dont 12% représentent des effets indésirables graves. L'incidence moyenne des effets indésirables médicamenteux provoquant une admission à l'hôpital est de 2%, parmi lesquels 39% mettent en jeu le pronostic vital de l'enfant. En ambulatoire, à partir de trois études prospectives, l'incidence moyenne des effets indésirables médicamenteux est estimée à 1,5%. Ces résultats, quantitativement proches de ceux retrouvés chez l'adulte, notamment en terme d'incidence d'effets indésirables graves amenant à une hospitalisation ou survenant en milieu hospitalier, soulignent la particulière nécessité de notifier les effets indésirables survenant chez l'enfant et permettent de mesurer les efforts qui restent à faire pour réduire cette iatrogénie chez l'enfant.

*Br J Clin Pharmacol 2001 ;52 :77-83*

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

- Les triptans sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> de la sérotonine, principalement localisés au niveau des vaisseaux cérébraux. Leur efficacité dans la migraine est liée à leur action vasoconstrictrice. Nous savons que ces produits peuvent exceptionnellement être responsables de spasme coronaire et d'ischémie myocardique. Vingt-quatre cas de colites ischémiques en présence de sumatriptan (IMIGRANE®), deux cas sous naratriptan (NARAMIG®) et rizatriptan (MAXALT®), sont présents dans la banque de pharmacovigilance de l'OMS, auxquels il faut ajouter plusieurs cas « d'ischémies mésentériques » ou de colites ischémiques publiés dans la littérature médicale. Des cas avec réintroduction positive soulignent la responsabilité vraisemblable des triptans dans la survenue de ces effets indésirables digestifs potentiellement graves.

*Arch Int med 1998 ;158 :1946-8*

*Ann Int Med 2000 ;132 :597*

*WHO Pharmaceuticals Newsletter n°2&3, 2001*

- Une liste des spécialités contenant de la phénylpropanolamine est disponible sur le site internet de l'Afssaps. Nous vous rappelons que depuis juillet 2001, ces spécialités sont soumises à prescription obligatoire en raison d'un risque faible mais grave d'accidents vasculaires, notamment cérébral, en particulier chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risques et souvent dans le cadre d'un mésusage (non respect des posologies et de la durée du traitement, ou association de 2 vasoconstricteurs).

(<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/listppa.htm>)

**Vous avez rencontré des effets indésirables semblables, notifiez-les au CRPV**

## **Vos questions au CRPV**

*Pour quelle raison l'adjonction de buprénorphine à la morphine peut entraîner une diminution de l'efficacité de la morphine et un éventuel syndrome de sevrage ?*

Rappelons tout d'abord que l'association de deux opioïdes est contre-indiquée car pharmacodynamiquement dangereuse, notamment en terme de dépression respiratoire. Ceci étant dit, et pour répondre spécifiquement à cette question, il faut rappeler que par rapport à la morphine, qui représente l'opioïde de référence, la buprénorphine se comporte comme un agoniste « partiel » au niveau des récepteurs opioïdes  $\mu$  (principaux récepteurs impliqués dans le contrôle de la douleur). La buprénorphine se lie donc, comme la morphine, aux récepteurs  $\mu$ , mais cette liaison engendre une moindre activité analgésique et dépressive respiratoire que celle de la morphine. Ceci a pour conséquence un « effet plafond » de la buprénorphine qui n'atteint pas la réponse maximale observée avec la morphine. Lors de l'adjonction de buprénorphine à un traitement par la morphine, un phénomène de compétition au niveau des récepteurs  $\mu$  interviendra entre la morphine et la buprénorphine, pouvant conduire à une diminution de l'activité antalgique de la morphine et éventuellement à la survenue d'un syndrome de sevrage en cas de pharmacodépendance. Certains auteurs classent ainsi ces agonistes partiels parmi les agonistes-antagonistes, ce qui rend compte des éventuelles capacités antagonistes de ces produits.

*Peut-on poursuivre une contraception par un dispositif intra-utérin au lévonogestrel (MIRENA®), chez une femme de 35 ans, récemment opérée d'un cancer du sein hormonodépendant traité par tamoxifène ?*

Le tamoxifène est un anti-œstrogène, indiqué dans le cancer du sein hormonodépendant, qui agit par inhibition compétitive de la liaison de l'oestradiol à ses récepteurs. En raison d'un effet tératogène du tamoxifène, une contraception efficace doit être utilisée, ne faisant pas appel à un dérivé oestrogénique.

Le MIRENA®, dispositif intra-utérin contenant du lévonogestrel, assure une double action contraceptive : mécanique, et pharmacologique en libérant quotidiennement et localement 20 $\mu$ g de ce progestatif. Le passage systémique du lévonogestrel est très faible et les taux plasmatiques en lévonogestrel sont très inférieurs à ceux retrouvés avec une contraception orale. Cependant, ces taux peuvent être à l'origine de kystes fonctionnels ovariens, survenant chez 10 à 30 % des femmes, et qui peuvent s'accompagner d'une augmentation de la sécrétion endogène d'oestradiol, préjudiciable sur l'évolution d'un cancer du sein hormonodépendant. Pour cette raison, le retrait de MIRENA® et son remplacement par un dispositif intra-utérin classique, sans progestatif, doivent être préconisés.

**Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement les Brèves en Pharmacovigilance, écrivez-nous en précisant vos coordonnées ou envoyez-nous un e-mail .**

**Le CRPV Nord – Pas de Calais, situé au niveau du CHRU de Lille, recherche un MEDECIN vacataire. Le travail, formateur au bon usage du Médicament, consiste en l'évaluation des effets indésirables des médicaments et la réponse aux questions des praticiens de la région Nord – Pas de Calais.**

**Contact : J. Caron**

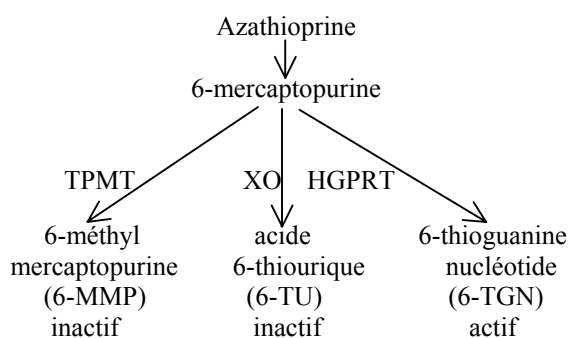
- tél. 03.20.96.18.18 ou 03.20.44.54.49
- fax 03.20.44.56.87
- Email [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr) ou [j-caron@chru-lille.fr](mailto:j-caron@chru-lille.fr)

## Observations

### Possible interaction méسالazine (PENTASA®) / azathioprine (IMUREL®).

Une patiente, traitée par méسالazine (PENTASA®) depuis trois semaines pour une maladie de Crohn, présente une neutropénie quinze jours après l'adjonction d'un traitement azathioprine (IMUREL®).

L'azathioprine (IMUREL®) est transformé en 6-mercaptopurine dans le tube digestif. Une fois résorbée par le tube digestif, la 6-mercaptopurine est biotransformée par trois enzymes distinctes : la thiopurine méthyltransférase (TPMT), la xanthine oxydase (XO) et l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) :



La voie principale de métabolisation est représentée par la thiopurine méthyltransférase (TPMT), transformant la 6-mercaptopurine en un métabolite inactif, le 6-méthylmercaptopurine (6-MMP). Les deux autres voies de métabolisation sont accessoires, mais l'une d'entre-elles conduit à la formation de la 6-thioguanine nucléotide (6-TGN), métabolite actif responsable de l'activité immunosuppressive de la 6-mercaptopurine. Des études in vitro ont mis en évidence une inhibition de la TPMT par des dérivés de l'acide benzoïque : la méسالazine (acide 5 aminosalicylique ou 5-ASA), son principal métabolite (le N-acétyl-5-ASA), et les pro-médicaments du 5-ASA que sont la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®), l'olsalazine (DIPENTUM®) et la balsalazine (produit non commercialisé en France). Chez l'Homme, une étude menée chez des malades atteints de maladie de Crohn traitée par azathioprine chez qui a été introduit durant 8 semaines un traitement par méسالazine, sulfasalazine ou balsalazine, a montré une augmentation significative des concentrations plasmatiques de 6-TGN et une incidence plus importante de leucopénies ( $< 3.5.10^9$  /L) lors de l'association de l'azathioprine avec la méسالazine et la sulfasalazine. Dans ces conditions, on ne peut exclure dans cette observation la responsabilité d'une interaction méسالazine/azathioprine dans la survenue de la leucopénie, l'inhibition de la TPMT par la méسالazine déviant la biotransformation de l'azathioprine vers les autres voies métaboliques et entraînant une augmentation de la 6-TGN responsable de l'effet indésirable.

*Br J Clin Pharmacol* 1995; 39 : 456-459.  
*Gut* 2001; 49 : 656-664.

### Photoallergie au KETUM®

Une femme de 44 ans, traitée par un gel de kétoprofène (KETUM®), appliqué au niveau du genou droit pour une tendinite, présente au 5ème jour du traitement et au soir d'une exposition solaire début avril, une éruption eczématiforme du genou droit, étendue en 24 heures à la face interne de la jambe droite et gauche puis aux cuisses avec apparition de lésions vésiculo-bulleuses, et extension des lésions dans les jours qui suivent au niveau des membres supérieurs. Ces lésions, lentement régressives, ont nécessité une corticothérapie locale prolongée et laissent persister fin juin, au niveau des zones vésiculo-bulleuses, une pigmentation inesthétique. Cette observation nous permet de rappeler :

- que dans 75% des observations d'effets indésirables cutanés au gel de kétoprofène, les lésions sont photo-induites et surviennent pendant le printemps et l'été ;
- que le kétoprofène sous forme de gel est présent dans 3 spécialités : KETUM®, PROFENID® et TOPFENA® ;
- que les photoallergies au kétoprofène gel sont certes rares, mais peuvent être graves, prolongées, invalidantes et parfois rémanentes plusieurs mois, voire années, après leur survenue ;
- que des antécédents d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique ou au fénofibrate sont des contre-indications à l'utilisation du kétoprofène gel en raison d'une structure chimique commune (benzoylcétone) ;
- qu'il est recommandé de protéger du soleil les zones traitées par le kétoprofène gel par le port d'un vêtement pendant toute la durée du traitement et pendant les 2 semaines qui suivent son arrêt ;
- qu'il convient de procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation.

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.**