

## Brèves en Pharmacovigilance

Centre Régional de  
Pharmacovigilance Nord –  
Pas de Calais

C.H.R.U.

Place de Verdun

59045 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHRU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

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

### SOMMAIRE

#### Editorial

Substitution des  
antiépileptiques 1

#### Littérature

Fibrose systémique  
néphrogénique et sels de  
gadolinium 2

Oméprazole et gynécomastie 2

#### A suivre...

Commercialisation d'un  
nouveau produit de  
phytothérapie 2

#### Vos questions

L'avantage de la varénicline 3  
par rapport à la nicotine

AINS et effet des Dispositifs  
Intra-Utérins 3

#### Vos observations

Surdosage en glimépiride 4

Vaccin varicelleux vivant et  
démarche ataxique 4

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Caron

S. Gautier

S. Deheul

J. Dekemp

M. Devémy

E. Guillocheau

A. Ducrocq

A. Dewailly

M. Colin

S. Rambur

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 21, juillet – septembre 2007

## Editorial :

### **Pourquoi la substitution des antiépileptiques soulève-t-elle des questions ?**

Un générique, nous l'avons déjà précisé dans une de nos Brèves (n°8), a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence (encore appelée princeps). L'acceptation sur le marché d'un générique découle d'études pharmacocinétiques démontrant sa « bioéquivalence » avec le princeps, c'est-à-dire une biodisponibilité comparable. Cependant, une certaine variabilité dans la biodisponibilité d'un générique par rapport au princeps est acceptée allant de -20% à +25%. C'est ce dernier point qui explique les réserves formulées par certains neurologues à utiliser les génériques d'antiépileptiques. Cet intervalle de bioéquivalence peut en effet conduire à **des variations des taux sanguins** en principe actif lors de la substitution d'un princeps par un générique, **ou même à des écarts plus importants** lors du passage d'un générique à un autre. Les antiépileptiques étant des médicaments à index thérapeutique étroit, les répercussions de ces variations peuvent être à l'origine d'une moindre efficacité thérapeutique avec un risque de récidives des crises.

Pour explorer ce problème, l'association des neurologues libéraux et la ligue française contre l'épilepsie ont mené une enquête (à laquelle 265 neurologues libéraux et 47 neurologues hospitaliers ont répondu) sur la substitution générique des antiépileptiques dont les résultats viennent d'être publiés (référence). Il en ressort que :

- beaucoup des neurologues interrogés, qui ne prescrivent pas ou qui prescrivent peu de génériques, sont gênés par une éventuelle substitution par le pharmacien, tout en ne mentionnant pas sur l'ordonnance que le traitement n'est pas substituable ;
- la substitution par un générique est à l'origine d'inquiétudes chez le patient et d'un tiers de consultations supplémentaires (amenant à s'interroger sur sa pertinence économique) ;
- 70 neurologues ont observé une récurrence des crises et 75 l'apparition d'effets secondaires nouveaux lors de la substitution ;
- deux tiers des neurologues craignent que le changement de présentation lié à la substitution soit à l'origine d'erreurs lourdes de conséquences.

Quelle pourrait être, dans ces conditions, la conduite à tenir ? Pour les traitements dont la marge thérapeutique est étroite, comme dans l'épilepsie, la prudence devrait inciter à ne pas substituer la spécialité de référence ou le générique d'un patient bien équilibré. Dans ce cas, le neurologue doit bien veiller à mentionner sur l'ordonnance que le traitement n'est pas substituable. En revanche, s'il ne nous paraît pas gênant de débiter un traitement antiépileptique par un générique, il ne faudrait pas que ce traitement soit par la suite substitué par un autre générique ou par le princeps. Or ce dernier point est difficile à maîtriser pour des raisons qui dépendent essentiellement du marché concurrentiel des génériques.

Certains pays de l'Union Européenne (Danemark, Espagne, Norvège, Finlande et Slovaquie), conscients de ces problèmes, ont instauré des règles restrictives de substitution des antiépileptiques.

*Rev Neurol 2007 ;163 :455-61*

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

## **Brèves de la Littérature :** **Fibrose systémique néphrogénique et sels de gadolinium**

La Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) est une pathologie rare, multifactorielle et d'étiologie inconnue. Elle se caractérise par l'épaississement et l'induration de la peau et des tissus sous-cutanés au niveau du tronc et des membres, pouvant conduire à une diminution de la mobilité articulaire et à des contractures invalidantes. Cette maladie, qui peut également toucher les poumons, le foie, le cœur et les muscles, apparaît le plus souvent après 50 ans et a été décrite uniquement chez des patients présentant une atteinte rénale sévère, notamment une insuffisance rénale terminale. Une biopsie cutanée est nécessaire pour établir le diagnostic formel d'une FSN.

A ce jour, plus d'une centaine de cas de FSN apparus après l'utilisation de produits de contraste à base de sels de gadolinium utilisés en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), ont été rapportés au niveau mondial, dont la majorité avec le gadodiamide (OMNISCAN®) et l'acide gadopentique (MAGNEVIST®).

En France et en Europe, il existe depuis janvier 2007 pour l'OMNISCAN® et depuis juin 2007 pour le MAGNEVIST® une contre-indication à l'utilisation chez les insuffisants rénaux sévères (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min) et chez les patients ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique. Par ailleurs, leur utilisation chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins d'un an ne doit être réalisée qu'après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque, en raison de l'imaturité de la fonction rénale. Pour les autres produits à base de sels de gadolinium (acide gadotérique [DOTAREM®], gadobutrol [GADOVIST®], gadobénate de diméglumine [MULTIHANCE®], gadotéridol [PROHANCE®] et gadofosveset [VASOVIST®]), une prudence particulière est recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Aux USA, une mise en garde pour tous les sels de gadolinium utilisés chez les insuffisants rénaux a été décidée.

Le mécanisme d'apparition des FSN sous sels de gadolinium reste hypothétique. La stabilité du gadolinium (Gd) est assurée par sa liaison à un ligand spécifique et ses effets indésirables sont vraisemblablement liés à la dissociation de ce complexe en ion gadolinium Gd<sup>3+</sup> et ligand. Cette dissociation est majorée chez l'insuffisant rénal, en raison de l'acidose métabolique associée et de la moindre élimination du complexe Gd-ligand. L'ion Gd<sup>3+</sup>, de faible solubilité, peut dans ces conditions former des sels avec des anions comme le phosphate, le carbonate et les hydroxylys, avec des dépôts dans de nombreux tissus comme le foie, la peau, les os, les muscles, à l'origine de réactions inflammatoires et de fibroses. Une étude récente montre d'ailleurs l'intérêt de l'utilisation du thiosulfate de sodium en IV lors de l'apparition d'une FSN sous gadolinium : ce produit, ayant des propriétés chélatrices et anti-oxydantes, permettrait d'aboutir à une augmentation de la solubilité et de l'excrétion des sels de gadolinium. Ces effets apparaissent rapidement, ce qui permet d'envisager son utilisation comme thérapeutique d'appoint de la FSN.

*Communiqué de pharmacovigilance relative aux produits de contraste IRM à base de sels de gadolinium, sur le site de l'Assaps (7 février 2007)*

### **Oméprazole et gynécomastie**

Une étude de pharmacovigilance s'est intéressée aux effets indésirables endocriniens des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) déclarés en Espagne entre janvier 1982 et juillet

2006 (1). Sur un total de 594 déclarations d'effets indésirables sous IPP ont été retrouvées 24 observations de gynécomastie, dont 20 en présence d'oméprazole et 10 où l'IPP était le seul facteur de risque identifié. La durée moyenne d'apparition de la gynécomastie était de 91 jours (de 8 jours à 4,8 ans) et, dans la majorité des cas, la gynécomastie s'est améliorée à l'arrêt de l'IPP. L'hypothèse d'une relation entre l'apparition d'une gynécomastie et l'utilisation des IPP (essentiellement l'oméprazole) est par ailleurs retrouvée dans d'autres données de la littérature. Si dans cette étude l'Odd Ratio est significatif pour l'oméprazole (5,25 ; IC95% : [3,32-8,26]), il ne l'est cependant pas pour les autres IPP.

Une autre étude sur le risque de gynécomastie induit par l'oméprazole n'a par contre pas retrouvé d'association significative (2). Néanmoins, comme la durée de prescription chez la plupart des patients inclus dans cette étude était inférieure à 60 jours, et que le délai moyen d'apparition de la gynécomastie est habituellement plus long, peu de cas étaient a priori à attendre. C'est ainsi que seul un cas est apparu parmi 9972 patients traités, ce qui explique un taux d'incidence très faible et donc un risque relatif non significatif.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la survenue d'une gynécomastie en présence d'oméprazole est une augmentation des concentrations plasmatiques d'oestradiol par inhibition de son métabolisme par l'oméprazole. En effet, l'oméprazole à forte dose inhibe le CYP3A4 qui catalyse l'oxydation de l'oestradiol dans la voie majeure de son métabolisme. Certains patients seraient par ailleurs plus à risque de développer une gynécomastie en présence d'oméprazole en raison de l'existence de variations interindividuelles de son métabolisme : l'oméprazole est en effet largement métabolisé par le CYP2C19 pour lequel il existe plus de 15 variants alléliques associés à une diminution du métabolisme (la fréquence des métaboliseurs lents en Europe est estimée entre 1 et 6%). De tels patients traités pendant de longues périodes pourraient, en raison de concentrations plasmatiques élevées en oméprazole, être plus particulièrement à risque de développer une gynécomastie.

Etant donné la large utilisation de l'oméprazole, penser à une gynécomastie induite par ce médicament semble donc justifié quand on est confronté à une telle situation.

(1) *Drug Safety* 2007 ;30 :527-31

(2) *BMJ* 1994 ;308 :503-6

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

A noter l'annonce de la commercialisation d'un nouveau produit de phytothérapie à base de millepertuis, le PROSOFT®, avec l'indication « traditionnellement utilisé » dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires (sic). Le millepertuis est un puissant inducteur enzymatique, notamment du CYP3A4 qui est impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments ; il est donc à l'origine d'interactions médicamenteuses majeures par inhibition enzymatique, ce qui justifie sa contre-indication en association avec les immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les AVK, les contraceptifs hormonaux, de nombreux antiépileptiques, la théophylline, la digoxine. Ces interactions, validées et potentiellement graves, peuvent amener à l'inefficacité de ces traitements. A noter que d'autres spécialités à base de millepertuis sont commercialisées (ARKOGELULES MILLEPERTUIS®, MILDAC®, PROCALMIL®), amenant aux mêmes contre-indications, et que le marché du millepertuis est florissant sur Internet ou ailleurs.

## **Vos questions :**

### **Quel est l'avantage du CHAMPIX® (varénicline) par rapport à la nicotine dans le sevrage tabagique ?**

Plusieurs questions nous ont été posées concernant la varénicline (CHAMPIX®), indiquée dans le sevrage tabagique et qui a bénéficié d'une AMM européenne en septembre 2006, avec une commercialisation en France depuis février 2007.

La varénicline est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs nicotiques  $\alpha 4\beta 2$  à l'acétylcholine, qui font partie des récepteurs impliqués dans la dépendance au tabac. Prise en début de traitement alors que le patient continue à fumer, la varénicline permet d'antagoniser l'action de la nicotine sur les récepteurs  $\alpha 4\beta 2$  par son action agoniste partielle. De plus, à l'inverse de la nicotine (agoniste plein et non sélectif des récepteurs  $\alpha 4\beta 2$ ), la varénicline permettrait de diminuer la libération de dopamine à l'origine du renforcement et de la récompense ressentis lors du tabagisme. Toutefois, aucune étude n'a comparé l'efficacité de la varénicline à celle de la nicotine (toutes les études ont en effet été réalisées versus placebo ou bupropion).

Le profil des effets indésirables de la varénicline, obtenu au cours de la phase de développement clinique, retrouve principalement des nausées, qui diminuent d'intensité au fur et à mesure du traitement, des augmentations d'appétit et plus rarement des troubles neuropsychiques à type de céphalées, insomnies, rêves anormaux. En règle générale, ces effets surviennent lors de la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement et conduisent rarement à l'arrêt du traitement.

En raison d'une absence d'information sur l'utilisation de la varénicline dans un certain nombre de groupes à risque (sujets âgés de plus de 75 ans et de moins de 18 ans, femmes enceintes ou en cours d'allaitement, patients présentant une pathologie cardiovasculaire, une bronchopneumopathie chronique obstructive, des troubles psychotiques et patients atteints de convulsions), un plan de gestion de risque de la varénicline (programme de surveillance renforcée du médicament post-AMM), incluant plusieurs études sur des populations à risque, a été décidé au niveau européen.

Jusqu'à présent, à côté des déclarations concernant des effets indésirables connus, quelques observations plus graves (convulsions, troubles du rythme cardiaque) ont été enregistrées dans la base nationale de données des centres de pharmacovigilance, sans que la responsabilité de la varénicline soit toujours bien établie. En pratique, la prescription de varénicline chez des sujets à risque doit être réfléchie et la nouveauté du produit ne doit pas faire oublier que le recul dont on dispose avec la nicotine, notamment sous forme de patch, est désormais important et rassurant. Dans ce contexte, il est important de notifier tout effet indésirable grave ou inattendu constaté avec la varénicline à votre centre de pharmacovigilance.

### **Les AINS peuvent-ils annuler l'effet des dispositifs intra-utérins (DIU) ?**

L'hypothèse selon laquelle les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminueraient l'effet contraceptif des dispositifs intra-utérins (DIU) a été émise en France dans les années 80, conduisant à leur contre-indication chez les femmes portant ce type de contraception. En fait, il s'agit d'un sujet très controversé, le problème étant que le mécanisme d'action des DIU au cuivre n'est toujours pas complètement connu. Deux hypothèses sont acceptées : une inflammation locale qui empêche la nidation (et c'est sur cela que repose le rationnel de la contre-indication avec les AINS) et une action directe toxique du cuivre sur les spermatozoïdes.

Actuellement, le référentiel édité par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé en décembre 2004 précise deux informations importantes (référence) :

- la première est qu'il existe une absence d'harmonisation des monographies et des notices entre les différents dispositifs au cuivre présents sur le marché ;
- la deuxième est que la littérature ne permet pas d'étayer actuellement la contre-indication à l'utilisation au long cours des AINS dans cette situation. Les données retrouvées ne démontrent en effet pas une efficacité moindre du DIU en présence d'un AINS, mais il existe par contre un risque infectieux et hémorragique potentiel.

Il est par ailleurs à noter que cette contre-indication ne concerne que les monographies françaises (les monographies américaines ou anglaises ne la mentionnent pas). Cette information n'est d'ailleurs plus relayée par le thésaurus des interactions médicamenteuses édité par l'Afssaps, référentiel sur le sujet.

*ANAES – Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme – décembre 2004.*

## Vos Observations :

### **Surdosage en glimépiride (AMAREL®) et hypoglycémie prolongée :**

Une patiente de 50 ans ingère volontairement une boîte de chacun des médicaments suivants : HYTACAND® (candésartan + hydrochlorothiazide), EFFEXOR® (venlafaxine), EUPRESSYL® (urapidil), AMAREL® 4 mg (glimépiride). Cette intoxication massive conduit à une hypoglycémie sévère qui persistera pendant 5 jours malgré une perfusion de glucose à 10% pendant 4 jours. Au 4<sup>ème</sup> jour de l'intoxication, la glycémie était encore à 0,29 g/L et la recherche de glimépiride était positive.

#### Nos commentaires :

Un surdosage en sulfonyles (glimépiride, glibenclamide, gliclazide, glipizide) conduit à une hypoglycémie qui, habituellement, dure environ 24 heures et nécessite une surveillance hospitalière pendant 48 heures car l'hypoglycémie peut réapparaître après une phase de normalisation apparente. Cependant, quelques cas dans la littérature rapportent des hypoglycémies prolongées (encore appelées réfractaires au glucose) de 72 heures ou plus et des hypoglycémies retardées, survenant jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En dehors du fait que la glimépiride est une sulfonyle à longue durée d'action (12 à 24 heures) à risque hypoglycémique plus élevé que les sulfonyles à courte durée d'action, deux hypothèses peuvent expliquer cette hypoglycémie sévère et prolongée (ou réfractaire au glucose). Une explication réside dans le mécanisme d'action des sulfonyles : les sulfamides hypoglycémisants augmentent en effet la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et stimulent la sécrétion d'insuline au niveau des cellules  $\beta$  du pancréas, notamment en présence de glucose. Dans le cas présent la patiente, surdosée en glimépiride, a reçu en continu une perfusion de glucose à 10% pouvant participer à une stimulation prolongée de la sécrétion d'insuline et à une hypoglycémie dès lors persistante et prolongée (1). Plusieurs publications ont dans ces conditions montré que l'octréotide, un analogue de la somatostatine inhibant (entre autres) la libération d'insuline, pouvait corriger l'hypoglycémie réfractaire à l'administration de glucose à la suite d'une intoxication par sulfonyle. L'autre explication a trait au polymorphisme génétique du CYP2C9 qui est impliqué dans le métabolisme des sulfonyles. Les métaboliseurs lents au niveau du CYP2C9 sont susceptibles d'accumuler les sulfonyles au niveau de leur organisme. Une étude réalisée en 2005 a montré, sur une population de 20 diabétiques admis aux urgences pour hypoglycémie sévère au cours d'un traitement par sulfonyles, que 10% étaient métaboliseurs lents du CYP2C9 contre moins de 2% de métaboliseurs lents chez 337 patients diabétiques sans antécédent d'hypoglycémie sévère et chez 1988 Caucasiens sains (2). Enfin, d'autres facteurs de risque favorisent la survenue des hypoglycémies prolongées comme un indice de masse corporelle bas (qui était présent chez cette patiente), l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

1. MJA 2004 ;180 :84-85
2. Br J Clin Pharmacol 2005 ;60 :103-6

### **Démarche ataxique après vaccination par VARIVAX®**

Un enfant de 16 mois est amené aux urgences, 6 jours après une vaccination par VARIVAX® (vaccin varicelleux vivant), pour démarche titubante apparue depuis 48 heures et accompagnée de chutes fréquentes. L'enfant avait présenté un pic fébrile 2 jours auparavant. La marche, autonome et stable, était acquise depuis 6 semaines. Le bilan paraclinique, notamment l'IRM cérébrale, était normal écartant en particulier une encéphalite infectieuse. L'évolution clinique a été spontanément favorable en quelques jours.

#### Nos commentaires :

La monographie française du VARIVAX® cite comme très fréquente la fièvre après vaccination et, de façon rare, la « démarche anormale ». Depuis la commercialisation de ce vaccin en 1999 aux USA, de très rares cas d'ataxie ont été rapportés. La littérature mentionne des complications neurologiques telles que des encéphalites et des ataxies cérébelleuses avec le vaccin varicelleux, ces complications étant également possibles lors d'une varicelle.

Par ailleurs, un rapport, réalisé en 2000 par le laboratoire Merck, cite 24 cas d'ataxie avec le vaccin varicelleux chez des individus âgés de 1 à 28 ans (référence). Les effets sont apparus 1 à 61 jours après la vaccination avec une médiane de 13 jours et sur 12 de ces 24 cas, une éruption et/ou une fièvre étaient associées. L'évolution a été favorable dans 17 cas et restait inconnue dans les 7 autres. Ce rapport fixe le taux d'ataxie cérébelleuse à 1,5 cas pour 1 000 000 doses commercialisées.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, aucun cas d'ataxie cérébelleuse n'a été déclaré avec le VARIVAX® ; seul un cas d'ataxie vestibulaire est présent chez une patiente de 28 ans, survenue 2 semaines après une vaccination par un autre vaccin varicelleux vivant (VARILRIX®) et qui persistait 6 semaines après l'injection.

Ainsi, après avoir écarté les autres étiologies possibles, le rôle d'une vaccination récente contre la varicelle est à évoquer lors de la survenue d'une ataxie isolée.

Vaccine 2000 ;19 :916-23

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)