



Pharmacovigilance et tératovigilance 2008

Rev Med Suisse 2009; 5: 130-4

**F. Livio
A. Ivanyuk
J. Biollaz**

Drs Françoise Livio, Anton Ivanyuk
et Jérôme Biollaz
Division de pharmacologie
et toxicologie cliniques
Département de médecine
CHUV, 1011 Lausanne
françoise.livio@chuv.ch

Pharmacovigilance and teratogen 2008

Various signals and alerts of pharmacovigilance were issued in 2008. Frequent neuropsychiatric adverse events are reported with varenicline and rimonabant and the marketing authorization of the latter has been suspended. Ezetimibe/simvastatin combination is suspected of causing cancer while its clinical utility remains to be proved. Neuroleptics, typical and atypical, are associated with an increased risk of death in elderly with dementia. Safety is a concern with various biological drugs. Rituximab, natalizumab and efalizumab are involved in rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal issue. Screening of HLA-B*5701, a good predictor of hypersensitivity reaction to abacavir, is recommended prior to starting therapy. Mycophenolate turns out to be a human teratogen.

Les signaux et alertes de pharmacovigilance émis en 2008 ont été nombreux et variés. Des effets neuropsychiatriques fréquents ont amené la suspension du rimonabant et des mises en garde pour la varenicline. Un faible risque oncologique a été évoqué sous la combinaison ézétimibe/simvastatine. Le risque de surmortalité avec les neuroleptiques classiques et atypiques est confirmé dans la population gériatrique avec démence. Des problèmes de sécurité sont fréquemment cités pour les médicaments biologiques. Rituximab, natalizumab et efalizumab ont été associés à de rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive d'évolution fatale. Le génotypage HLA-B*5701, prédicteur des réactions d'hypersensibilité sous darunavir, est désormais recommandé avant traitement. La tératogénicité humaine du mycophénolate est confirmée.

INTRODUCTION

L'année 2008 a été marquée par la prise de conscience de la brèche de sécurité concernant la composition des médicaments (substance active et ingrédients). La fabrication des substances de base a été délocalisée par plusieurs grandes industries pharmaceutiques comme par des fabricants de génériques

dans des pays d'Extrême-Orient, telle la Chine, pour des raisons économiques. Les difficultés de contrôle et de traçabilité des produits découlent de l'éloignement, de problèmes de langue, de différences culturelles mais aussi de la corruption. En 2007, la condamnation à mort du chef de l'agence chinoise, chargée du contrôle de l'industrie alimentaire et du médicament, pour avoir autorisé contre «gratification» des médicaments non testés, en est malheureusement la preuve. Le scandale de l'héparine contaminée, qui a touché onze pays dans le monde dont la Suisse, et qui a été responsable de plusieurs dizaines de décès, s'inscrit ainsi dans un contexte bien plus large (lait contaminé à la mélamine, dentifrices, meubles et jouets toxiques...). Et alors que la tâche des autorités sanitaires s'avère de plus en plus difficile, le niveau et le mode de leur financement sont remis en question dans notre pays!

Cet article passe en revue quelques problèmes de pharmacovigilance rencontrés durant l'année écoulée.

RIMONABANT : SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE COMMERCIALISATION

En octobre 2008, l'EMA (European Medicines Agency) a décidé de suspendre l'autorisation de commercialisation du rimonabant (Acomplia), deux ans après son enregistrement, en raison d'un risque trop élevé d'effets indésirables psychiatriques compte tenu du modeste bénéfice attendu. Les autorités sanitaires suisses (Swissmedic) ont suivi.

Premier représentant de la nouvelle classe des antagonistes des récepteurs cannabinoïdes de type I, le rimonabant avait obtenu l'indication «traitement de l'obésité et de la surcharge pondérale avec facteur de risque cardiovasculaire,



en association à une diète hypocalorique et à de l'activité physique». Les essais cliniques avaient montré une efficacité modeste sur la perte pondérale (4 à 5 kg versus placebo après un an de traitement).¹ Des effets indésirables psychiatriques, notamment des dépressions, étaient deux fois plus fréquents sous rimonabant que sous placebo (troubles psychiatriques 26% versus 14%; dépressions 9% versus 5%), alors que les patients «psychiatriques» étaient exclus de ces essais.²

Après commercialisation, un nombre croissant de dépressions et d'autres troubles psychiatriques sérieux, notamment des idées suicidaires, ont été rapportés et des suicides notifiés, suggérant un risque psychiatrique significativement plus élevé en conditions réelles de prescription. La modification de l'information produite en 2007 (limitation de la prescription aux patients sans troubles psychiatriques préexistants, suivi clinique attentif...) n'a pas permis de contenir ce risque. Par ailleurs, l'efficacité du rimonabant s'est révélée encore plus faible hors essais cliniques, en raison notamment de l'interruption précoce de traitement pour intolérance. La réévaluation du rapport bénéfice/risque a entraîné ainsi la suspension de l'autorisation du rimonabant dans cette indication.

EFFETS PSYCHIATRIQUES DE LA VARÉNICLINE

La varénicline (Champix), un agoniste partiel des récepteurs nicotiques, admis en 2006 pour l'aide au sevrage du tabac, est plus efficace que le placebo avec un taux d'abstinence doublé à six mois.³ Sa supériorité sur la substitution nicotinique n'est par contre pas démontrée: taux d'abstinence respectivement de 26% et 20% à un an (OR 1,4; IC à 95% 0,99-1,99; $p=0,056$).⁴

Déjà durant les essais cliniques, des troubles neuropsychiatriques furent observés plus fréquemment sous varénicline que sous placebo alors même que les patients «psychiatriques» étaient exclus. Depuis sa commercialisation, ces troubles ont été fréquemment rapportés, notamment des insomnies, des cauchemars, des exacerbations de maladies psychiatriques, des dépressions, des psychoses, des idées suicidaires et des suicides. Le lien de causalité est difficile à établir, le sevrage tabagique pouvant occasionner de tels troubles. Certains patients n'avaient toutefois pas stoppé leur consommation de tabac (www.fda.gov).

L'étendue du risque reste à préciser mais est certainement plus élevée dans la vie réelle que lors des essais cliniques. La varénicline est à éviter chez les patients à risque et nécessite, dans les autres cas, une information adéquate des patients et un suivi attentif. L'approche médicamenteuse la plus favorable demeure la substitution nicotinique, aussi efficace et mieux tolérée. Mais l'approche non médicamenteuse, sûre et économiquement favorable, n'est pas à oublier.⁵

MÉTHYLPHÉNIDATE : RISQUE D'ABUS

Le méthylphénidate est une amphétamine commercialisée depuis les années cinquante pour le traitement de la fatigue chronique et de la narcolepsie. Son potentiel d'abus

est connu de longue date, pour l'amélioration des performances par voie orale, dans une quête d'effets euphorisants par voie intraveineuse ou nasale. Le méthylphénidate possède des effets catécholaminergiques centraux et périphériques, notamment cardiaques, comme la cocaïne, et peut entraîner la mort en surdosage. Après abus chronique, le sevrage se manifeste par une apathie et une dépression.

Depuis quelques années, le méthylphénidate (Ritaline; forme retard: Concerta) est massivement prescrit dans les troubles hyperactifs avec déficit de l'attention (THADA). Ce diagnostic pourrait concerner 3 à 5% des moins de dix-huit ans, et une proportion plus faible d'adultes. Cet engouement pour le méthylphénidate fait craindre une recrudescence d'abus. Une étude américaine a révélé que 16% des étudiants traités par méthylphénidate avaient été sollicités pour vendre ou donner leur médication à des tiers.⁶ Un sondage international auprès de 1400 lecteurs de *Nature* a révélé que 12% d'entre eux avaient périodiquement consommé du méthylphénidate hors cadre thérapeutique.⁷ Selon une autre enquête, 4% des jeunes adultes américains ont eu recours à des stimulants prescrits dans le THADA hors cadre thérapeutique durant l'année précédente.⁸ Ces consommations sont le plus souvent motivées par la recherche de performances. La formulation retard est moins souvent l'objet d'abus que la formulation simple. Les produits sont fréquemment acquis via l'entourage ou internet.

Dans un collectif de quelque 500 patients américains référés dans un centre spécialisé pour THADA, 14% ont révélé qu'ils abusaient de leur traitement stimulant, le plus souvent par voie nasale.⁹

Si ces données ne sont pas totalement transposables hors Etats-Unis, elles doivent inciter néanmoins à ne pas banaliser la prescription de méthylphénidate, à rester vigilant quant à son potentiel d'abus chez les patients et leur entourage et à l'inclure dans le diagnostic différentiel d'affections neuropsychiatriques ou cardiovasculaires chez le patient traité.

NEUROLEPTIQUES ET SURMORTALITÉ

L'administration de neuroleptiques atypiques chez des patients déments est associée à une augmentation de la mortalité (OR 1,5; IC à 95% 1,06-2,23) par rapport au placebo. En absolu, cette surmortalité est de l'ordre de 1%.¹⁰ Le risque apparaît au moins aussi élevé avec les neuroleptiques classiques.¹¹ Les principales causes de décès sont cardiovasculaires et infectieuses, comparables à celles des patients déments sans neuroleptique.¹²

Les neuroleptiques semblent néanmoins difficilement contournables lors d'agitation ou de manifestations psychotiques chez les patients déments. Dans ces situations, la prescription d'une dose basse, idéalement par voie entérale et sur une période courte, devrait en limiter les risques.

PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES DES AGENTS BIOLOGIQUES

Les agents biologiques représentent environ un quart des nouveaux produits mis sur le marché ces dernières an-



nées et une part croissante de l'arsenal thérapeutique dans des domaines aussi variés que l'oncologie, la cardiologie, la transplantation, l'inféctiologie ou les maladies auto-immunes. L'immunogénicité associée à ces substances ainsi que leurs effets immunomodulateurs sont à l'origine d'effets indésirables graves, avant tout des réactions d'hypersensibilité, des infections, des pathologies auto-immunes et des tumeurs.¹³ Une partie de ces effets n'a été identifiée qu'après commercialisation. En 2008, la FDA a émis une nouvelle alerte sur un risque faible, mais établi, de leuco-encéphalopathie multifocale progressive sous rituximab (Mabthera; indications lymphome et polyarthrite rhumatoïde), natalizumab (Tysabri; indication sclérose en plaques) et efalizumab (Raptiva; indication psoriasis). Le doute quant au risque de lymphome chez les enfants et les jeunes adultes traités par anti-TNF est réexprimé, mais non confirmé.

ÉZÉTİMIBE/SIMVASTATINE : UNE ASSOCIATION CONTROVERSÉE

La combinaison ézétimibe/simvastatine (Inegy, Vytorin) réduit plus efficacement le cholestérol que la simvastatine seule à dose équivalente, via des mécanismes d'action distincts: l'ézétimibe diminue l'absorption intestinale du cholestérol et de phytostérols et la statine réduit la synthèse de cholestérol. Mais cette association n'a montré sa supériorité sur une statine seule que sur les biomarqueurs!

L'étude ENHANCE, comparant l'association ézétimibe/simvastatine versus simvastatine chez 720 patients avec hypercholestérolémie familiale, n'a montré aucun bénéfice du traitement combiné sur la progression de la plaque carotidienne.¹⁴ L'étude IMPROVE-IT dont l'objectif est de comparer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine versus simvastatine sur la réduction des événements cardiovasculaires ne se terminera pas avant 2012. Le nombre de patients (n=18000) prévus laisse présager du NNT (*number needed to treat*: nombre de patients à traiter) si l'étude devait s'avérer positive!

L'absence d'efficacité clinique démontrée de cette association est d'autant plus gênante qu'une analyse exploratoire des données de l'étude SEAS (ézétimibe/simvastatine versus placebo sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez des sujets avec sténose aortique) vient semer le doute sur sa sécurité. Les 943 patients traités par ézétimibe/simvastatine ont présenté une incidence significativement plus élevée de cancers par rapport aux 929 patients du groupe placebo, avec 105 cancers dans le groupe traité versus 70 dans le groupe placebo. La mortalité par cancer était également plus élevée, mais de façon statistiquement non significative, dans le groupe traité (39 décès versus 23).¹⁵ Ces résultats sont d'autant plus troublants qu'un rationnel biologique semble les soutenir, les phytostérols, dont l'absorption est inhibée par l'ézétimibe, conférant une certaine protection face au cancer.¹⁶ L'augmentation du nombre de cancers sous traitement combiné n'a pas été confirmée dans une méta-analyse de données intérimaires des études IMPROVE-IT et SHARP (Study of heart and renal protection), sous réserve d'un suivi à court terme pour les deux études. Il importe dès lors que le

doute sur l'excès de mortalité par cancer soit levé.¹⁷ Dans l'intervalle et compte tenu que l'effet démontré de l'ézétimibe et de son association à une statine se limite aux biomarqueurs, la plus grande réserve est de mise dans son utilisation.

ÉRYTHROPOÏÉTINE EN ONCOLOGIE : INDICATIONS RESTREINTES

Des essais cliniques ont montré une réduction de la survie et/ou une augmentation du risque de progression ou de récurrence tumorale chez les patients cancéreux traités par érythropoïétine (EPO) par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu.¹⁸ La FDA recommande désormais de ne plus prescrire d'EPO aux patients sous chimiothérapie antitumorale lorsque l'objectif du traitement est curatif et, dans les autres cas, de n'instaurer l'EPO que lorsque l'hémoglobine est inférieure à 10 g/l. Les agences européennes n'ont pas pris position pour l'instant.

ABACAVIR : HLA-B*5701 ET RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ

L'abacavir (Ziagen) est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. Il a été incriminé dans des réactions d'hypersensibilité d'origine immune se manifestant par une atteinte multiorganique sévère: état pseudo-grippal, éruption cutanée, troubles digestifs, dyspnée, hypotension. Cette réaction survient chez environ 5% des patients exposés, généralement au cours des premières semaines de traitement. Elle est réversible à l'arrêt de l'abacavir. Des réactions fatales ont néanmoins été rapportées, le plus souvent lors de réexposition.

La présence de l'allèle HLA-B*5701 (Caucasiens 5-8%; Noirs africains < 1%) est un prédicteur de cet effet indésirable. L'étude PREDICT-1 a montré l'utilité d'un dépistage du HLA-B*5701 dont la valeur prédictive négative est proche de 100%.¹⁹ Les autorités sanitaires et le fabricant recommandent désormais d'effectuer systématiquement un *screening* génétique avant traitement d'abacavir et d'y renoncer chez les porteurs du HLA-B*5701.

DARUNAVIR : ATTEINTE HÉPATIQUE

Le darunavir (Prezista) est une antiprotéase destinée à des patients VIH résistants; elle est coadministrée avec le ritonavir et d'autres antirétroviraux.

Enregistré via une procédure accélérée, il y a deux ans, le darunavir a fait l'objet d'une alerte de la FDA concernant son potentiel hépatotoxique. Essais cliniques et rapports de cas signalent des perturbations des tests hépatiques mixtes de grades 3 (> 5x norme) et 4 (> 10x norme), généralement asymptomatiques, chez 2% des patients traités par darunavir, et plus fréquemment lors de coinfection par l'hépatite B et C.²⁰ Un suivi biologique, surtout au début du traitement, est nécessaire. Une atteinte hépatique impose une réévaluation individualisée du rapport bénéfice/risque et de la pertinence à poursuivre le traitement.



Tableau 1. Dear Doctor Letters*

Substances DCI (nom commercial)	Effets indésirables	Mois
Céfépime (Maxipime)	Taux de mortalité augmenté	Février
Telbivudine (Sebivo) + interféron alpha 2a pégylé (Pegasys)	Neuropathie périphérique	Février
Halopéridol (Haldol) i.v.	Allongement du QT, décès	Mars
Lapatinib (Tyverb)	Hépatotoxicité	Mars
Toxine botulinique (Botox, Dysport)	Effets systémiques et risques de décès chez l'enfant	Mars
Varéncicline (Champix)	Troubles neuropsychiatriques	Mars
Rotigotinum (Neupro)	Défaut de qualité du patch	Avril
Posaconazole (Noxafil)	Hépatotoxicité	Avril
Héparines contaminées	Réaction anaphylactoïde, hypotension artérielle, décès	Juin
Dibotermine alpha (InductOs)	Infection dans contexte de fracture ouverte du tibia	Juin
Moxifloxacine (Avalox)	Hépatotoxicité, éruptions cutanées bulleuses	Juin
Lénalidomide (Revlimid)	Tératogénicité type phocomélie chez les primates	juillet
Pergolide (Permax)	Fibrose, valvulopathie cardiaque	Août
Rimonabant (Acomplia)**	Troubles neuropsychiatriques	Octobre
Efalizumab (Raptiva)	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive	Novembre

* Informations concernant la sécurité des médicaments adressées aux médecins suisses en 2008.
 ** Suspension de l'autorisation de vente en octobre 2008.

MYCOPHÉNOLATE : AVORTEMENTS SPONTANÉS ET MALFORMATIONS

Le mycophénolate (CellCept, Myfortic) est un immunosuppresseur largement utilisé en transplantation, mais également hors indication officielle, notamment dans le lupus érythémateux disséminé. Son utilisation lors de grossesse a été contre-indiquée dès sa commercialisation, en raison de son mécanisme d'action (inhibition de la synthèse des purines) et d'une tératogénicité animale. Sur la base de séries de cas, le mycophénolate est actuellement considéré tératogène également chez l'homme. Le *National Transplantation Pregnancy Registry* américain compte quinze avortements spontanés (45%) dans un collectif de trente-trois grossesses exposées et quatre malformations (22%) chez les dix-huit nouveau-nés. Vingt-cinq avortements spontanés (32%) et quatorze malformations (27%) sont issus de 77 grossesses exposées au mycophénolate dans un autre registre.²¹

Les pourcentages précités ne disent rien toutefois de l'incidence réelle (données rétrospectives et biais d'an-

nonce). En outre, une part des avortements spontanés peut être due aux pathologies maternelles.

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont des anomalies de l'oreille (microtie, atrésie du canal auditif externe) et des fentes labiales et palatines. Des malformations faciales, cardiaques, rénales, œsophagiennes et des membres ont également été observées. De telles anomalies ont été décrites dans des rapports de cas.²² Le *pattern* malformatif récurrent est un argument en faveur d'une embryopathie sur mycophénolate.

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé de pratiquer un test de grossesse avant l'instauration du mycophénolate, d'utiliser un contraceptif sous traitement et d'interrompre l'immunosuppresseur six semaines avant une conception planifiée. L'azathioprine, non tératogène, est une alternative thérapeutique lors de grossesse. En cas d'exposition fortuite au mycophénolate, une échographie morphologique fœtale détaillée dans un centre de référence est à proposer.

THALIDOMIDE ET LÉNALIDOMIDE : UNE TÉRATOGÉNOCITÉ COMPARABLE

La thalidomide, prescrite dès 1957 comme sédatif et antiémétique, a été retirée du marché en 1961 en raison d'une tératogénicité dévastatrice (amélie, phocomélie) qui a marqué l'histoire. Quarante ans plus tard, elle réapparaît en thérapeutique en raison d'effets immunomodulateurs et antiangiogéniques. En 2008, la lénalidomide (Revlimid), structurellement très proche de la thalidomide, a été enregistrée en Suisse pour le traitement de deuxième intention du myélome. Les résultats préliminaires d'une étude chez le singe révèlent une tératogénicité de la lénalidomide comparable à celle de la thalidomide : membres raccourcis, déformations des extrémités, doigts absents ou surnuméraires.²³ Une tératogénicité humaine est donc hautement probable et ces résultats viennent renforcer les recommandations strictes préalablement en vigueur visant à prévenir toute exposition du fœtus humain à la lénalidomide.

CONCLUSION

Les problèmes de sécurité observés durant l'année écoulée concernent aussi bien des substances nouvellement introduites que des produits utilisés de longue date. La sécurité n'est jamais définitivement acquise et le rapport bénéfice/risque fluctue, entre autres, en fonction des patients, des pathologies traitées, des stratégies thérapeutiques alternatives disponibles, des modalités de suivi, et, on l'avait presque oublié dans nos contrées, de la qualité des produits et de leurs excipients. Le message est clair : la vigilance demeure nécessaire chez le prescripteur, le dispensateur et le consommateur de médicaments (tableau 1). L'annonce des problèmes médicamenteux aux centres régionaux de pharmacovigilance participe à la sécurité du médicament et, pour cette raison, est non seulement une obligation légale, mais un devoir moral pour tout professionnel de la santé. ■



Bibliographie

- 1 Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
- 2 FDA briefing document : Rimonabant tablets 20 mg Rockville FDA 2007. www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing
- 3 Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. www.cochrane.org/reviews/en/ab006103.html
- 4 Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008;63:717-24.
- 5 Pinget C, Martin E, Wasserfallen JB, Humair JP, Cornuz J. Cost-effectiveness analysis of a European primary-care physician training in smoking cessation counseling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007;14:451-5.
- 6 ** Klein-Schwartz VV. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:219-23.
- 7 Maher B. Poll results: Look who's doping. *Nature* 2008;452:674-5.
- 8 Novak SP, Kroutil LA, Williams RL, et al. The non-medical use of prescription ADHD medications. Results from a national Internet panel. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007;2:32.
- 9 Bright G. Abuse of medications employed for the treatment results from a large-scale community survey. *Medscape J Med* 2008;10:111.
- 10 Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.
- 11 Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional versus atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
- 12 Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:957-70.
- 13 ** Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008;300:1887-96.
- 14 * Greenland P, Lloyd-Jones D. Critical lessons from the ENHANCE trial. *JAMA* 2008;299:953-5.
- 15 * Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
- 16 Bradford PG, Awad AB. Phytosterols as anticancer compounds. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:161-70.
- 17 Peto R, Embersome J, Landray M, et al. Analysis of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
- 18 www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/aranesp/packageinsert.pdf
- 19 Mallal MB, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
- 20 Molina JM, Cohen C, Katlama C, et al. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:24-31.
- 21 www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/mycophelolateHCP.htm
- 22 * Vento M, Perez Aytes A, Ledo A, et al. Mycophenolate mofetil during pregnancy: Some words of caution. *Pediatrics* 2008;122:184-5.
- 23 <http://afssaps.sante.fr/html/10/filltrpsc/lp071201.pdf>

* à lire

** à lire absolument