



## • Interaction clopidogrel et IPP

Le clopidogrel (Plavix® et génériques) est une prodrogue, transformée au niveau du foie, en partie par l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome P450, en un métabolite actif, qui possède des propriétés d'antiagrégant plaquettaire. Il existe un polymorphisme génétique du CYP2C19 et plusieurs études ont montré une diminution de l'effet antiagrégant ou une augmentation du risque de complications cardio-vasculaires chez les sujets métaboliseurs lents et intermédiaires. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou prazoles sont tous des inhibiteurs enzymatiques de l'isoenzyme CYP2C19. Plusieurs études cliniques publiées récemment montrent une moindre efficacité du clopidogrel lorsqu'il est associé aux IPP. Dans une étude rétrospective comparant des malades traités pour un syndrome coronaire aigu par clopidogrel associé ou non à un IPP, les malades traités par clopidogrel et IPP avaient un risque plus important de décès ou de nouvelle hospitalisation pour syndrome coronaire aigu par rapport à ceux traités par clopidogrel seul. Même si le potentiel d'inhibition enzymatique du CYP2C19 est variable pour les différents IPP, cette interaction est considérée comme possible pour tous : l'association clopidogrel - IPP est déconseillée, du fait d'un risque d'inefficacité du clopidogrel. Si un traitement à visée antiscrétorie gastrique est nécessaire chez un malade traité par clopidogrel, il est préférable de prescrire un antihistaminique H2 (hormis la cimétidine, qui est également un inhibiteur enzymatique du CYP2C19).

Ghada Miremont-Salamé

## • Zanamivir : surtout pas en aérosol ou par ventilation mécanique

Le Relenza® poudre pour inhalation doit être utilisé uniquement avec le dispositif Diskhaler® fourni avec le médicament. Une femme enceinte sous respirateur est décédée après administration, par ventilation mécanique, pendant 3 jours, d'une solution préparée à partir de la poudre sèche de zanamivir. Le décès a été attribué à l'obstruction du respirateur et un phénomène d'adhérence dû à la présence de lactose dans le zanamivir poudre est suspecté.

GMS

## • Benfluorex : suspension d'AMM du benfluorex

Le benfluorex (Médiator®) était commercialisé en France depuis 1976 (et deux génériques depuis octobre 2009, qui détiennent peut-être le record de retrait le plus rapide du marché ?!). Indiqué au départ comme « adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » et « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies », cette dernière indication avait été retirée en 2007, en l'absence de preuve d'efficacité. Le benfluorex était en effet « sous surveillance » depuis plusieurs années, en raison de la nature de la molécule, amphétaminique, qui plus est ayant comme métabolite de la norfenfluramine - métabolite également de la fenfluramine et de la dexfenfluramine, retirées du marché en 1997 en raison de la survenue de valvulopathies cardiaques, après avoir été soumises à des restrictions d'utilisation en raison d'une augmentation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). En 2009, après la publication de 5 cas d'HTAP et d'un cas de valvulopathie et la notification de plusieurs cas de valvulopathie à la pharmacovigilance française, la sécurité du benfluorex a de nouveau été revue. Nos collègues de Brest ont rapidement mené une étude cas-témoins à partir du PMSI, montrant une association significative entre l'exposition au benfluorex et la survenue d'une valvulopathie mitrale (odds ratio : 40,4 ; IC95% : 9,7-168,3). A partir des données d'un registre des échocardiographies du CHU d'Amiens, d'autres cas de valvulopathie ont été identifiés. Au total, 45 cas de valvulopathie, aortique ou mitrale, ont été identifiés depuis la commercialisation. Par ailleurs, les données d'une étude menée par le fabricant chez un peu plus de 800 malades ayant un diabète de type 2, comparant des malades traités par benfluorex et sulfamides *versus* des malades traités par pioglitazone et sulfamides a montré des

différences significatives entre l'échocardiographie à l'inclusion et celle faite un an plus tard. Bien qu'il n'y ait pas de traduction clinique, dans le groupe benfluorex/sulfamides, les anomalies valvulaires fonctionnelles étaient 3 fois plus fréquentes et les anomalies morphologiques 2 fois plus fréquentes que dans l'autre groupe. Enfin, une autre étude menée avec les données de l'assurance maladie, portant sur environ 1 million de diabétiques, dont 43 208 exposés au benfluorex, montrait un risque d'hospitalisation pour valvulopathie cardiaque multiplié par 2,6 et un risque de chirurgie pour remplacement valvulaire multiplié par 3,4 chez les diabétiques traités par benfluorex.

Ces données concordantes sur le risque de valvulopathie et le bénéfice très modeste du benfluorex dans le traitement du diabète ont donc justifié la suspension d'AMM.

Françoise Haramburu

#### • Produits de contraste à base de gadolinium

Le risque de fibrose néphrogénique systémique après administration de produit de contraste à base de gadolinium avait été mis en évidence en 2007. De nouvelles recommandations viennent d'être diffusées par l'Agence européenne. Le risque est estimé élevé pour le gadodiamide (Omniscan®) et le gadopentétate de diméglumine (Magnévist®), modéré pour le gadobénate de diméglumine (Multihance®), faible pour les autres produits de contraste commercialisés en France : gadobutrol (Gadovist®), gadotéridol (Prohance®), acide gadotérique (Dotarem®)

Pour tous ces produits de contraste, l'Agence européenne rappelle le risque de survenue de fibrose néphrogénique systémique chez les sujets âgés (en raison de l'insuffisance rénale fréquente dans cette population) et la nécessité de noter le nom et la dose de produit de contraste administré dans le dossier médical.

Les produits de contraste à risque élevé sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, chez les nouveaux-nés de moins de 4 semaines (ce qui était déjà le cas en France depuis 2007), mais aussi chez les patients en attente de greffe hépatique ou ayant eu récemment une greffe hépatique. Un bilan rénal doit être pratiqué avant utilisation de ces produits de contraste chez tous les sujets, en particulier chez ceux de plus de 65 ans.

Les autres produits de contraste, à risque modéré et faible, peuvent être administrés, à la plus faible dose possible chez les sujets à risque (cf. ci-dessus). Un intervalle de 7 jours doit être respecté avant toute nouvelle administration.

FH

#### • Etravirine (Intelence®) : DRESS et toxidermies bulleuses

Des cas d'hypersensibilité (DRESS, pour *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) sont survenus 3 à 6 semaines après le début de traitement par étravirine. Ce syndrome est constitué d'une éruption cutanée (et/ou muqueuse) et d'une éosinophilie, bien que l'on puisse avoir un DRESS en l'absence d'éruption et/ou d'éosinophilie, avec atteinte systémique (fièvre, adénopathies, myalgies, arthralgies, atteinte hépatique, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle, etc.). Ce tableau impose l'arrêt immédiat du traitement et un traitement corticoïde.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell étaient survenus au cours des essais cliniques : seul le syndrome de Stevens-Johnson était mentionné dans la rubrique Effets indésirables de la monographie de l'étravirine. La survenue de cas de syndrome de Lyell depuis la commercialisation a justifié une mise à jour de la monographie avec désormais mention du syndrome de Lyell et de DRESS.

FH

#### • Suspension d'AMM du kétoprofène en gel Nous y reviendrons dans le prochain numéro.

---

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: [www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr). Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à : [pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr)

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments :

**Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament** Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) :

**Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance** Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60