



. Anakinra (Kineret®) et étanercept (Enbrel®) □ une association dangereuse

L'anakinra est une forme recombinante non glycosylée de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-I humaine, indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, en cas de réponse insuffisante à ce dernier. Bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis mars 2002, l'anakinra n'est pas encore commercialisé en France (mais des malades en reçoivent au cours d'essais cliniques).

L'étanercept est un inhibiteur du TNF alpha, indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile chronique et le rhumatisme psoriasique, après échec des autres antirhumatismes de fond.

Un essai clinique comparant l'efficacité de l'étanercept seul et de l'association étanercept-anakinra a montré un taux de neutropénie et d'infection grave plus élevé dans le groupe de malades recevant l'association. Par ailleurs, l'association n'apporte pas de bénéfice thérapeutique. Au vu de ces résultats, l'Agence européenne (EMA), relayée par l'Agence française des produits de santé, déconseille fortement l'association des deux médicaments et, jusqu'à plus ample informé, l'association d'anakinra à d'autres anti-TNF.

Françoise Haramburu

. Antirétroviraux □ toujours la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine) a été mise en évidence à la fin des années 90. Cette toxicité mitochondriale peut s'exprimer par une atteinte pancréatique, hépatique, neurologique (pouvant en particulier évoquer un syndrome de Guillain-Barré), rénale et par une acidose lactique, particulièrement grave. L'acidose lactique est généralement précédée par une phase prodromique de quelques jours, comportant des signes apparemment bénins □ nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, crampes, myalgies, paresthésies, etc. L'acidose lactique apparaît ensuite brutalement, décompensée et grave d'emblée. Elle peut survenir après des mois ou des années de traitement.

Une lettre co-signée par le Directeur général de l'Agence des produits de santé (Afssaps) et le Directeur de l'ANRS a été envoyée à tous les Centres d'Information et de Soins sur l'Immunodéficience Humaine (CISIH) et a été diffusée à tous les infectiologues, gynéco-obstétriciens, pédiatres, hépatologues, urgentistes et réanimateurs.

Cette lettre précise les situations à risque □

. chez l'adulte et l'enfant, en cas de prodromes, un bilan doit être fait □ lactates, ionogramme (bicarbonates, recherche d'un trou anionique), lipase, gaz du sang,

. chez la femme enceinte □ à partir de six mois de grossesse, une surveillance biologique doit être faite tous les mois,

. chez l'enfant séronégatif de mère infectée par le VIH (exposé *in utero* et traité les premières semaines de vie), un suivi clinique et biologique doit être fait systématiquement.

Les données disponibles suggèrent en effet une toxicité neurologique particulièrement importante □ hypertonie, convulsions, troubles du comportement, retard de développement psycho-moteur. Il reste de nombreuses inconnues liées à l'exposition aux INTI *in utero*, ce qui ne remet pas bien sur en cause l'intérêt du traitement pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

. chez le sujet co-infecté par le VIH et le VHC, le traitement par ribavirine, elle même analogue nucléosidique, semble augmenter le risque de toxicité mitochondriale des autres INTI.

Dans tous les cas, une surveillance renforcée, clinique et biologique est indispensable.

F.H.

. Amifostine (Ethyol®) et effets cutanés graves

Des effets cutanés graves ont été signalés, notamment au cours des deux dernières années, lors d'utilisation d'amifostine. L'amifostine est utilisée dans la prévention des neutropénies induites par l'association cyclophosphamide-cisplatine dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé, dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine dans le traitement des tumeurs non germinales, dans la prévention des xérostomies aiguë et tardives dans les cancers ORL traités par radiothérapie. Depuis la commercialisation (1994), 35 cas d'effets cutanés graves (parmi lesquels onze cas de syndrome de Lyell et dix cas de syndrome de Stevens-Johnson) ont été signalés au niveau mondial, pour un nombre de malades traités estimé à 128 000,. Plus des deux tiers des cas sont survenus lors de l'utilisation en radiothérapie et quatre cas ont eu une évolution fatale. Dans près d'un tiers des cas, l'amifostine a été poursuivie après l'apparition des premiers signes cutanés. Des recommandations ont été faites pour la prévention et la prise en charge de ces atteintes cutanées, avec en particulier une évaluation de l'état cutané.

F.H.

. Pilule du lendemain par lévonorgestrel et grossesse extra-utérine □?

Les anglais ont récemment signalé que, sur un total de 200 grossesses non désirées après contraception d'urgence par lévonorgestrel, 12 cas de grossesse extra-utérine (GEU) ont été notifiés au cours des deux dernières années. Le nombre de femmes traitées pendant cette période n'est pas précisé.

En France, deux spécialités existent dans cette indication, Norlevo® et Vikela®. Le taux d'échec pour une utilisation dans les 24 heures après un rapport sexuel non protégé est de 5 pour 100 femmes traitées. L'efficacité diminue fortement après 24 h et n'est pas connue au-delà de 72 heures. En France toujours, depuis 1999, environ 3 millions de boîtes ont été vendues depuis la commercialisation des deux spécialités. Pendant cette période, 29 grossesses non désirées ont été signalées aux centres de pharmacovigilance ou aux laboratoires fabricants, parmi lesquelles huit GEU. La fréquence estimée du taux de GEU dans la population sans facteurs de risques associés (antécédent de GEU, salpingite, etc.) est de 1 %. Les données disponibles à ce jour ne permettent donc pas d'affirmer qu'il y ait une association entre pilule du lendemain par lévonorgestrel et augmentation du risque de GEU.

F.H.

Les communiqués de presse ou lettres sur les sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé (www.afssaps.sante.fr)

Infos est désormais sur le site web □ du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez recevoir un message vous avertissant de la mise en ligne, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à □ pharmacovigilance@pharmaco.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 62 84

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