



. Essai de phase I : ne jamais banaliser le risque

En mars 2006, la presse grand public a fait un large écho aux effets graves survenus chez des volontaires sains en Angleterre. Il s'agit en effet d'une première dans l'histoire des essais cliniques, même si chacun sait qu'une première administration d'un médicament chez l'homme est toujours une aventure risquée. Les deux faits marquants dans cet accident dramatique sont l'administration à des volontaires sains d'un anticorps monoclonal et l'administration le même jour à 6 sujets à 10 minutes d'intervalle, avec le résultat que l'on sait. Aux dernières nouvelles, un des sujet était encore hospitalisé, les autres avaient quitté l'hôpital mais n'avaient pas récupéré un état normal à la mi-avril.

Françoise Haramburu

. Aprotinine, événements cardio-vasculaires et insuffisance rénale ?

L'aprotinine (Trasylo®) est un inhibiteur de protéinases (enzymes protéolytiques telles que la kallikréine, la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine et certains activateurs du plasminogène). Elle est utilisée dans les syndromes hémorragiques fibrinolytiques et en prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. L'aprotinine est commercialisée depuis 1991 et est en réserve hospitalière.

Une publication récente d'une étude observationnelle menée chez un peu plus de 4300 malades, dont près de 1300 ayant reçu de l'aprotinine injectable, a montré une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral), du risque d'encéphalopathie, de coma, d'insuffisance rénale. Une autre étude, toujours observationnelle, comparant aprotinine et acide traxénamique a retrouvé une augmentation du risque rénal (pas de modification du risque cardiovasculaire retrouvé dans cette étude ; le taux de mortalité était comparable dans les deux groupes)

Dans deux études cliniques, on retrouvait une incidence per opératoire plus importante d'infarctus du myocarde dans les groupes traités par aprotinine que dans ceux recevant un placebo. La différence était attribuée à l'inclusion d'une population à haut risque et/ou à une héparinisation inadéquate.

Chez l'animal (Rat, Chien) en administration répétée (plusieurs semaines), on peut observer une atteinte rénale (épithélium des cellules des tubules rénaux). Chez le Rat, à forte dose, on note la présence de gouttelettes et de cylindres hyalins au niveau des tubules rénaux, sans altération du glomérule. Ces lésions, morphologiques et fonctionnelles, sont réversibles 35 jours après l'arrêt du traitement (ce qui représente plusieurs mois en équivalent-temps humain).

Une évaluation de ces nouvelles données est en cours à l'Agence européenne. En attendant les résultats de cette évaluation, l'Agence des produits de santé recommande le respect strict des recommandations d'utilisation et de surveiller l'éventuelle survenue d'effets indésirables rénaux, cardiovasculaires et neurologiques.

Les deux autres spécialités à base d'aprotinine, à usage local (Bériplast®, Tissucol®) ne sont pas concernées par cette toxicité.

F.H.

. Nitrofurantoïne

Antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes, la nitrofurantoïne (Furadoïne®, Furadantine®, Microdoïne®) a pour indication le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez la femme. Les deux premières spécialités sont également indiquées chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement préventif de la cystite récidivante et dans le traitement préventif des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).

Une enquête nationale de pharmacovigilance récente confirme le risque de survenue d'effets cutanés, allergiques et neurologiques (neuropathies périphériques) et, lors de traitements prolongés, d'atteintes

pulmonaire (pneumopathies interstitielles, fibrose, réactions d'hypersensibilité) et hépatiques (cholestase, nécrose, hépatite chronique active). Une re-évaluation du rapport bénéfice/risque est en cours. F.H.

. Ténofovir et rein

Malgré une mise en garde en 2003 (voir *Infos* n°58, septembre 2003) sur l'adaptation nécessaire de la posologie du ténofovir (Viread®, Truvada®) en cas d'insuffisance rénale et la survenue d'effets indésirables tels qu'insuffisance rénale aiguë, tubulopathie y compris syndrome de Fanconi, diabète insipide néphrogénique, des effets graves continuent de survenir. L'Agence européenne et l'Afssaps ont donc rappelé les recommandations par un communiqué de presse et une lettre aux infectiologues. Il est indispensable d'évaluer la clairance de la créatinine avant et pendant traitement (tous les mois la première année de traitement, tous les trois mois ensuite ; plus fréquemment chez les sujets ayant une anomalie fonctionnelle ou une insuffisance rénale). Si le taux de phosphate sérique est inférieur à 0,48mmol/l ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/mn, il faut surveiller la fonction rénale, la glycémie, la glycosurie et la kaliémie toutes les semaines et adapter l'intervalle entre les administrations. Le ténofovir est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn. Il est également déconseillé d'administrer simultanément des médicaments néphrotoxiques : s'il est impossible de faire autrement, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale est indispensable. F.H.

. Trastuzumab : protocole temporaire de traitement (PTT)

Nouvelle modalité de traitement pour le trastuzumab (Herceptin®), le protocole temporaire de traitement ou PTT, où toutes les patientes traitées seront suivies au moyen de fiches qui devront être remplies régulièrement. Rappelons que dans le cadre de ce PTT, tous les effets indésirables graves, tous les effets inattendus, mais également tous les décès quelle qu'en soit la cause et toutes les expositions au cours de la grossesse doivent être notifiés au centre régional de pharmacovigilance dont dépend le médecin prescripteur. D'autres médicaments devraient bientôt faire l'objet de PTT. F.H.

. Rosiglitazone : avoir l'œil !

Plusieurs cas d'œdème maculaire (survenu *de novo* ou aggravé) chez des sujets traités par rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) ont été signalés au fabricant en Amérique du Nord (28 cas au total jusqu'en septembre 2005), avec le plus souvent des œdèmes périphériques associés. Dans la moitié des cas, l'œdème est apparu au cours des six premiers mois de traitement. Si l'œdème maculaire est évidemment une complication possible du diabète ou d'autres maladies chroniques, la plus élémentaire prudence est de demander un avis ophtalmologique devant la survenue de troubles de l'acuité visuelle chez des sujets traités par rosiglitazone. L'agence européenne est en train de re-évaluer ce risque pour toutes les glitazones. F.H.

. Drotrécogine alfa : pas chez l'enfant

Une lettre adressée aux réanimateurs pédiatriques rappelle que la drotrécogine alfa activée (Xigris®), indiquée dans le sepsis sévère avec défaillance multiviscérale chez l'adulte, ne doit pas être utilisée chez l'enfant (moins de 18 ans selon la définition européenne). Cette mise en garde est motivée par les résultats d'une étude en pédiatrie (interrompue prématurément) montrant l'absence d'efficacité et un possible excès de risque hémorragique. Un exemple de plus qui illustre le fait que l'enfant n'est pas un adulte en miniature. F.H.

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

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: 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

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