



Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux

. Véralipride retiré du marché en septembre

Nous avons mentionné en 2005 (voir *Infos* n°78, juillet 2005) le retrait du marché espagnol du véralipride (Agréal®), du fait de la survenue d'effets indésirables psychiatriques. À la suite de ce retrait, le rapport bénéfice/risque de ce médicament avait été re-évalué en France et dans les autres pays européens où il était commercialisé (Belgique, Italie, Luxembourg et Portugal). Le véralipride avait été maintenu sur le marché, tout en renforçant les recommandations d'utilisation (voir *Infos* n°88, mai 2006). Afin d'adopter une position commune au sein de l'Europe, une re-évaluation a été entreprise par l'Agence européenne du médicament (EMA) et a conclu à une balance bénéfice/risque défavorable, en raison des effets psychiatriques et des syndromes extrapyramidaux (rappelons que le véralipride est un neuroleptique). Le retrait du marché du véralipride sera effectif en septembre 2007.

Il est donc recommandé de ne pas débiter de nouveau traitement par véralipride et d'informer les femmes actuellement traitées. Chez certaines femmes, un arrêt brutal de véralipride pouvant entraîner un syndrome de sevrage, avec notamment des syndromes anxieux et/ou dépressifs, il est recommandé de faire un sevrage progressif sur une période d'une à deux semaines, voire plus (par exemple, une gélule tous les 2 jours la première semaine, puis une gélule tous les 3 jours la semaine suivante). Cette recommandation est un peu empirique (il n'y a évidemment pas de données solides pour la justifier), mais relève du bon sens. C'est d'ailleurs pour cette raison que le retrait effectif du marché a été programmé à l'avance, pour avoir le temps de faire un arrêt progressif. En revanche, chez les femmes traitées 20 jours par mois et ne présentant pas d'effet indésirable lors des fenêtres thérapeutiques, le véralipride peut être interrompu sans précaution particulière.

Amélie Daveluy

. Nelfinavir et contamination

Au départ, il s'agissait d'un rappel de lots de nelfinavir (Viracept®), antiprotéase, intervenu début juin 2007, dû à la découverte d'un agent contaminant, l'éthyle mésylate (ESM). Ce produit a été mis en évidence après plusieurs signalements, par des malades, d'une odeur bizarre des comprimés. Il s'agit d'une substance génotoxique, cancérigène et tératogène chez l'animal. On ne sait pas à ce jour s'il existe une toxicité du même type chez l'homme. Un rappel d'information incitant tous les malades traités à consulter leur médecin a été diffusé quelques jours plus tard, avec une suspension d'AMM dans toute l'Europe. Au niveau européen, il a été décidé d'organiser un suivi des malades traités depuis mars 2007 (la France ayant prévu, en plus, de suivre les femmes enceintes exposées et les enfants exposés *in utero* depuis le début de l'utilisation du nelfinavir). Courant juillet, de nouvelles informations sont arrivées : si les concentrations d'ESM étaient très importantes dans les lots commercialisés depuis mars 2007, l'ESM a été également retrouvé dans des lots antérieurs, à des concentrations beaucoup plus faibles. Un suivi de tous les malades traités depuis la commercialisation (1998) va donc être mis en place en France. Le directeur général de l'Agence des produits de santé a écrit à tous les médecins, hospitaliers et libéraux, pour leur demander d'identifier tous les sujets ayant été traités par nelfinavir depuis la commercialisation et les enfants exposés *in utero* et d'essayer de rassembler les périodes d'exposition et si possible, les numéros de lots. (Ne rien envoyer à l'Agence pour l'instant.)

Françoise Haramburu

. Piroxicam

L'Agence européenne a re-évalué le rapport bénéfice/risque du piroxicam (Feldène® et génériques) et modifié les conditions de prescription. En raison des risques d'effets cutanés et digestifs (importants et bien connus depuis longtemps pour tous les AINS, particulièrement les oxicams !), le piroxicam est désormais

réservé au traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante en seconde intention, sans dépasser 20mg/24h. Le traitement ne doit pas en principe dépasser 2 semaines. Le traitement doit être instauré « par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de pathologies rhumatismales dégénératives ou inflammatoires ». Il faut « envisager » (*sic* !) la prescription simultanée d'un gastro-protecteur. Le piroxicam est contre-indiqué en cas d'antécédents de saignements digestifs ou de réactions cutanées avec tout autre médicament ; il est contre-indiqué en association avec un autre AINS ou un anti-coagulant. Les formes topiques ne sont pas concernées par ces modifications. F.H.

. Fondaparinux : dérapage non contrôlé

Présenté au départ comme un anticoagulant comportant peu de risque et ne nécessitant pas de surveillance particulière, le fondaparinux (Arixtra®) a entraîné des accidents hémorragiques, parfois chez des malades traités hors indication. Les indications ont à l'évidence dérapé... Une lettre envoyée à la plupart des médecins par le laboratoire fabricant, à la demande de l'Agence des produits de santé, rappelle quelques éléments importants :

- en 25 mois, 122 accidents hémorragiques ont été notifiés à la pharmacovigilance française. IL s'agit souvent de sujets âgés et/ou insuffisants rénaux. Dans un tiers des cas, la prescription ne correspondait pas aux indications officielles (phlébites superficielles, thrombopénie induite par l'héparine, fibrillation auriculaire, etc.),
- les seules indications autorisées sont : la prévention des accidents thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur telle que fracture de hanche, chirurgie majeure du genou, prothèse de hanche ; la prévention des accidents thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez le patient à haut risque ; la prévention des accidents thrombo-emboliques chez le patient à haut risque alité pour une affection médicale aiguë ; le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires (sauf en cas d'instabilité hémodynamique ou de nécessité de thrombolyse ou d'embolectomie pulmonaire).

Le fondaparinux est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 20 mL/min pour un traitement préventif et < 30 mL/min pour un traitement curatif). Rappelons que le traitement curatif induit un risque hémorragique plus important et que la prudence est indispensable chez le sujet âgé. F.H.

. Bévazucimab et fistule trachéo-oesophagienne

Le bévazucimab (Avastin®) a actuellement comme seules indications le traitement en première intention du cancer colorectal métastatique (en association) et le traitement de première intention du cancer du sein métastatique (en association également). Quelques cas de fistule trachéo-oesophagienne (deux cas confirmés, un troisième fortement suspect) ont été notifiés chez des malades traités, hors indication, pour cancer bronchique à petites cellules. D'autres fistules ont déjà été décrites avec le bévazucimab (fistules digestives, entre 1 et 10% chez les malades traités pour cancer digestif, autres localisations de fistules, plus rares, chez des malades traités pour divers cancers), apparaissant assez précocement (presque toujours au cours des six premiers mois de traitement). L'arrêt du traitement est évidemment recommandé en cas d'apparition d'une fistule, quelle que soit sa localisation. Des nouvelles recommandations d'utilisation seront diffusées sous peu. F.H.

. Cystéamine et syndrome de type Ehlers-Danlos

La cystéinamine (Cystagon®) est un médicament orphelin utilisé dans la cystinose néphropathique : 6 cas (première alerte en décembre 2004) de syndrome de type Ehlers-Danlos sont survenus chez des enfants traités par ce médicament, à une posologie supérieure à celle recommandée. Devant la gravité potentielle de cet effet, les conditions d'utilisation ont été modifiées. La posologie ne doit plus être calculée en mg/kg/j mais en g/m² /j (posologie recommandée : 1,30g/m²/jour, exprimée en base libre, répartie en quatre prises). 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 www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. (précédents numéros disponibles depuis 2002). 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