



## Bulletin d'information

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
<b>« Scandales avec les médicaments » : pas toujours un problème de pharmacovigilance !</b>	<b>1</b>
<b>Syndrome de Kounis : une réaction allergique particulière</b>	<b>2</b>
<b>Les statines</b>	<b>3</b>
<b>Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance</b>	<b>4</b>
<b>Nouveau petit problème de pharmacovigilance</b>	<b>4</b>

### Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements à tous les participants de la 11<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance sur le thème des nouveaux anticoagulants directs oraux. Devant le succès et l'enthousiasme des participants, cette journée régionale sera bien sûre reconduite en 2015.

Au sommaire de ce nouveau bulletin de pharmacovigilance, deux articles de réflexion sur l'usage des médicaments : l'un portant sur le conflit entre la prescription dans le cadre de l'AMM et le coût des médicaments et l'autre portant sur la place des études observationnelles par rapport aux essais cliniques dans la recherche de nouvelles indications des médicaments.

Nous vous présentons aussi un effet indésirable particulier et mal connu : le syndrome de Kounis ou angor allergique. Enfin, comme d'habitude, la réponse à notre précédente question de pharmacovigilance et une nouvelle question soumise à votre sagacité.

Bonne lecture et bonne vacances,



### « Scandales avec les médicaments » : pas toujours un problème de pharmacovigilance !

Pr Marie-Laure LAROCHE

Régulièrement, il est fait étalage de « scandales sanitaires » avec les médicaments. On pense alors aux médicaments « dangereux », aux effets indésirables mal évalués, aux agences qui ne prennent pas les bonnes décisions au bon moment. Tout cela fait l'objet de nombreux articles à la une des médias, y compris médicaux. Ces articles sont plus ou moins utiles mais ils sont surtout destinés à faire peur plutôt qu'à apporter une information constructive, et mettent les médecins dans l'embarras devant leurs malades auxquels ils ont prescrit les médicaments mis en cause.

Les médias relayent, avec moins de ferveur, d'autres problèmes sur les médicaments. Malheureusement, ces informations soulèvent moins de passion auprès du public car il n'en perçoit pas directement les conséquences. Il en est un pourtant que je souhaiterais évoquer ici d'origine économique.

A l'heure où l'on nous demande de faire des économies : promotion du générique, déremboursement de certains médicaments, participation forfaitaire aux soins, restriction budgétaire drastique dans les établissements de soins..., certains médicaments avec le même principe actif ou des principes actifs voisins avec la même efficacité se trouvent avoir des très

coûts très différents dans des indications différentes. On prendra pour exemple le ranitizumab (LUCENTIS) 900 euros dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et le bévacizumab (AVASTIN) 30 fois moins onéreux dans le traitement de divers cancers. Les deux laboratoires commercialisant ces deux médicaments se sont mis d'accord pour favoriser l'usage du LUCENTIS dans la DMLA ; ils ont été condamnés pour entente illicite par l'Autorité de la Concurrence italienne à 182,5 millions d'euros d'amende. La France a voulu déposer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour raison économique, une façon d'autoriser l'usage de l'AVASTIN dans la DMLA. Le Conseil d'Etat français a rejeté cette requête jugeant qu'elle était contraire à la réglementation européenne. Le 2 juillet dernier, les députés français ont adopté l'amendement déposé par le Ministère de la Santé permettant la prescription de l'AVASTIN dans le DMLA, jouant sur le fait que le reconditionnement nécessaire pour l'utilisation de l'AVASTIN dans la DMLA permet une nouvelle fixation du prix. L'affaire s'arrêtera-t-elle là ? A suivre...

La moralité de cette situation, qui n'est pas un exemple unique, est que toutes les brèches administratives concernant les autorisations de mise sur le marché et de fixation des prix sont exploitées par les laboratoires. L'« état providence » remboursera les médicaments ; mais ces dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie mettent en fait en danger notre système de soins qui se doit de garantir l'accès aux soins pour tous.



### Syndrome de Kounis : une réaction allergique particulière

Aurélie REY (Interne en Pharmacie)

Le **syndrome de Kounis**, également appelé « **angor allergique** » ou « **infarctus du myocarde allergique** », a été décrit en 1991. Il est caractérisé par l'association d'un **syndrome**

**coronaire aigu et d'une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité**. Il serait lié à une activation mastocytaire entraînant une libération de médiateurs inflammatoires comme l'histamine ou certains leucotriènes, agissant sur les cellules musculaires lisses des artères coronaires.

Il existe deux types de syndrome de Kounis :

- type I : apparition chez des patients sans facteurs de risque cardiovasculaire ou lésions coronaires préexistantes ; la réaction allergique entraîne alors un spasme coronaire provoquant une douleur thoracique et une modification de l'ECG.
- type II : apparition chez des patients présentant une maladie athéromateuse (connue ou non) ; la réaction allergique provoque une érosion voire une rupture de la plaque d'athérome et donc un syndrome coronaire aigu.

Dans tous les cas, les atteintes cardiaques sont associées à des symptômes typiques d'une réaction allergique : hypotension, réactions cutanées (éruption telle qu'une urticaire, ...), troubles respiratoires, digestifs...

Les **étiologies** possibles sont multiples : environnementales (latex, piqûres d'insectes...), alimentaires et **médicamenteuses**. Tous les médicaments sont en théorie susceptibles d'entraîner un syndrome de Kounis mais les principaux décrits sont des **antibiotiques (amoxicilline, lévofloxacine ...)**, des **anticancéreux (cisplatine, carboplatine...)**, des **anti-inflammatoires (ibuprofène, naproxène...)**, des **produits de contraste**... Les patients particulièrement à **risque** sont ceux présentant un **terrain atopique** (nombreuses allergies connues, asthme, rhinite allergique...)

Aujourd'hui encore le syndrome de Kounis est mal connu malgré de nombreux cas reportés dans la littérature. En France, seuls 4 cas ont été signalés comme tels dans la base nationale de pharmacovigilance de l'ANSM, alors que plus de 40 cas combinent « troubles allergiques » et « troubles artériels coronaires » pouvant être considérés comme des syndrome de Kounis.

Ainsi, devant des signes de réaction allergique combinés à des signes d'ischémie cardiaque, il faut penser à un syndrome de Kounis dont l'origine médicamenteuse est possible et le signaler à la pharmacovigilance.



## Les statines

Pr Louis MERLE

On sait que les **statines**, prescrites pour **réduire l'hypercholestérolémie**, ont d'autres propriétés, notamment une **action anti-inflammatoire**. Il est apparu dans quelques essais observationnels que des malades ayant une septicémie ou une autre grave situation inflammatoire et recevant une statine allaient mieux que des malades comparables ne recevant pas de statine. Pour vérifier cette impression, deux essais assez proches dans leur méthodologie ont été conduits et viennent d'être publiés.

Dans un premier essai multicentrique randomisé conduit en aveugle contre placebo chez des malades ayant une détresse respiratoire aiguë sur sepsis, la statine employée a été la rosuvastatine. L'essai a été interrompu avant son terme car la rosuvastatine n'a montré aucun effet bénéfique et a même concouru à aggraver l'état rénal et hépatique de ces malades fragiles (1).

Une étude voisine a été conduite avec la simvastatine dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. L'emploi de cette statine n'a pas réduit les exacerbations de la maladie et n'a pas amélioré la fonction respiratoire ou la qualité de vie et n'a pas réduit la mortalité. La statine n'a toutefois pas eu d'effet péjoratif. L'essai a été interrompu pour son « inutilité » (2).

Malgré le désir du marketing de l'industrie pharmaceutique, **les statines restent essentiellement des médicaments hypocholestérolémiants et n'ont pas d'indication validée dans la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde, ou toute autre situation où l'inflammation joue un rôle**. Les statines sont différentes de médicaments qui ont vu par le passé leurs indications s'étendre, comme par exemple :

- l'aspirine ; elle a ainsi été pendant plus d'un siècle prescrite pour son action antalgique et anti-inflammatoire et non pour son action anti-agrégante plaquettaire qui était méconnue,
- le bupropion ; après avoir été considéré comme un antidépresseur, il est devenu aussi une aide au sevrage tabagique,
- le baclofène ; initialement, seulement myorelaxant, il est devenu la « référence » dans le sevrage alcoolique,...

Il faut **se méfier des nouvelles indications qui apparaissent après la première AMM**, surtout pour des médicaments déjà largement prescrits ; les statines, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, ne sont pas une panacée.

Ce qui semblait donc ressortir comme une impression d'amélioration dans un contexte observationnel s'est révélé erroné. La conduite de ces essais peut être critiquée mais elle a permis de clarifier les choses. Rapporter une absence d'effet favorable est une démarche louable, bien plus que la publication d'un effet bénéfique dans une situation choisie et loin de la pratique. Ces publications ont toutefois soulevé une question : **quel degré d'association « observationnelle » mérite d'être vérifié par un essai ?** (3). En effet, l'essai clinique et lui seul permet d'établir une preuve (du moins dans l'état actuel des choses).

On remarquera que cette interrogation peut s'appliquer à la pharmacovigilance qui est basée sur la notification spontanée d'événements indésirables, donc aussi sur des impressions. **Quand un signalement d'effets indésirables devient-il suffisamment important pour conduire à une modification de recommandations d'emploi ?** Vaste question.

1 - National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network - Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome - N Engl J Med, 2014, 370, 2191-2100.

2 - Criner G.J. et al - Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD - N Engl J Med, 2014, 370, 2201-2210.

3- Drazen J.M., Gelijns A.C. - Statin strikeout - N Engl J Med, 2014, 370, 2240-2241.

*Retrouver notre sélection d'alertes de l'ANSM sur notre site web : [www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance](http://www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance) « Rubrique Actualités »*

## Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Yves NOUAILLE

**Question :** *Une carence en acide folique associée à une hyperhomocystéinémie peut-elle être imputable à un traitement au long cours par lamotrigine (LAMICTAL) et si oui par quel mécanisme ?*

**Réponse :** L'**homocystéine** est un acide aminé soufré. Sa **régulation** fait intervenir plusieurs systèmes enzymatiques en présence de **cofacteurs vitaminiques** : folates, vitamines B6 et B12. Un déficit enzymatique ou une **carence en cofacteurs vitaminiques** peut donc être responsable d'une **hyperhomocystéinémie** dont la sévérité dépend de l'étiologie.

**La cause la plus fréquente est d'origine nutritionnelle.** Une concentration plasmatique insuffisante en vitamines B6 ou B12 ou en folates serait retrouvée chez les 2/3 des patients atteints d'une hyperhomocystéinémie. Le niveau des folates apparaît comme le principal déterminant de la concentration plasmatique d'homocystéine.

D'autres facteurs peuvent également influencer le métabolisme de l'homocystéine et notamment les **traitements pharmacologiques interférant avec le métabolisme** de cet acide aminé. D'ailleurs, la **lamotrigine** est décrite comme étant un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase et pourrait donc interférer avec le métabolisme des folates à long terme. De plus, certaines études ont montré que des patients ayant reçu certains anticonvulsivants présentaient des concentrations d'homocystéine augmentées et une concentration en folates diminuée.

La réponse à la première question est donc « oui ».

## Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Anne COUBRET

Un homme jeune est traité au long cours par méthotrexate pour une spondylarthrite ankylosante. Il doit subir dans un délai très court une orchidectomie unilatérale qui sera suivie d'une chimiothérapie anticancéreuse.

Doit-on réaliser une autoconservation de sperme avant cette prise en charge thérapeutique ?

**Centre Régional de  
Pharmacovigilance et d'information  
sur les médicaments de Limoges**  
Hôpital Dupuytren - C.H.U.  
2, avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex  
Téléphone :  
**05 55 05 67 43**  
Télécopie :  
**05 55 05 62 98**  
Adresse de messagerie :  
**pharmacovigilance@chu-limoges.fr**

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).