



PHARMACO
vigilance

INFOS n° 113 – AVRIL 2016

Bulletin d'information du centre régional de PHARMACOVIGILANCE et d'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT DE BORDEAUX

EDITORIAL Essai BIA-102474-101 : ne mélangeons pas tout !

En réponse à un article du Figaro¹ du 31 mars 2016 mettant en cause l'ANSM et ses experts, sans raison objective, voici une réponse.

Après un *crash* d'avion, la compagnie aérienne, le constructeur travaillent à reconstituer ce qui s'est passé, à essayer de trouver les causes et de proposer des solutions pour améliorer la sécurité. Quand un tel drame arrive et que le constructeur de l'avion décide, à la suite de cette analyse, de modifier telle ou telle pièce de l'appareil, personne ne se demande si les experts étaient internes ou externes, indépendants ou pas : tout le monde pense qu'il est normal que le constructeur ait travaillé pour que cela ne se reproduise pas. Cela n'a rien à voir avec l'enquête judiciaire généralement menée par ailleurs.

Quand une erreur survient dans un hôpital (erreur de malade, erreur en chirurgie, erreur de médicament, etc.), l'équipe du service, avec d'autres personnes d'autres services tentent de décortiquer ce qui s'est passé, de trouver les différentes causes possibles (souvent multiples) et de mettre en place de nouvelles procédures pour éviter le renouvellement de cette erreur, qu'il y ait ou non une enquête judiciaire en cours.

Ainsi, la journaliste du Figaro a oublié de dire que le 31 mars 2016, l'ANSM a diffusé de nouvelles [recommandations](#) destinées aux promoteurs d'essais cliniques.

Le groupe de travail mis en place par l'ANSM n'a pas pour mission de la « blanchir » ou non. Il y a pour cela une enquête de l'IGAS et une enquête judiciaire, qui établiront les responsabilités des différents protagonistes. Ce groupe de travail a avant tout pour mission d'analyser les données disponibles sur la molécule utilisée au cours de l'essai BIA-102474-101 mais aussi sur celles des autres médicaments de cette famille : le drame qui est survenu est-il lié uniquement au médicament de cet essai ? Doit-on craindre que cela se reproduise avec d'autres médicaments de la même famille, pour lesquels il y a des essais en cours ?

Quant au fait que certains des experts du groupe de travail « touchent de l'argent » de l'ANSM, ce sont les structures qu'ils dirigent qui reçoivent cet argent, pas eux ! Les dites structures, financées par de l'argent public, sont au service du public, des professionnels de santé et des malades, notamment pour améliorer la sécurité du médicament.

Je trouve plutôt rassurant que le directeur général de l'ANSM ait choisi des pharmacologues, parmi les meilleurs de France, et d'autres experts pour essayer de décortiquer ce qui a pu se passer au cours de l'essai BIA-102474-101 ayant abouti à un tel drame. L'analyse des données est complexe (rappelons qu'un tel accident ne s'est jamais produit au cours des essais cliniques) ; des mesures urgentes pour augmenter la sécurité des personnes participant à des essais cliniques sont indispensables, sans attendre les conclusions de l'IGAS et de la justice, complètement indépendantes de l'ANSM et de ses experts. *Françoise Haramburu*

1. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/31/24802-essai-clinique-lagence-medicament-blanchie-par-ses-propres-experts>

Olmésartan : non remboursé à partir du 3 juillet 2016

L'arrêté de déremboursement de l'olmésartan est enfin paru au JO, presque un an après l'avis de la transparence. Malgré plusieurs messages d'information diffusés par l'ANSM² des cas d'entéropathie grave se sont multipliés. Le tableau comporte une diarrhée chronique, pouvant entraîner une perte de poids importante (souvent entre 10 et 20 kg), des troubles électrolytiques et se compliquer d'une déshydratation aiguë avec insuffisance rénale, parfois d'une acidose métabolique, voire d'un collapsus. Les biopsies faites chez certains malades montraient une atrophie villositaire. Une des caractéristiques de ces entéropathies est une survenue tardive, parfois des années après le début du traitement. Ce délai de survenue très long, le fait

que peu de médicaments ont jusqu'ici été mis en cause dans la survenue d'une pseudo-maladie cœliaque, expliquent que le diagnostic d'effet indésirable peut être difficile ou porté tardivement, avec des hospitalisations, parfois multiples, après reprise du traitement. Ce risque n'a pas été mis en évidence pour les autres sartans commercialisés en France. La HAS³ fait des recommandations pour les malades actuellement traités. FH

2. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68573412>

3. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2620725/fr/medicaments-de-l-hypertension-arterielle-a-base-d-olmesartan-pourquoi-ne-sont-ils-plus-rembourses-quelle-conduite-a-tenir

Statines et interactions

Un cas de rhabdomyolyse majeure (CPK > 166 000 UI/L) avec insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse est survenu récemment au cours d'un traitement par atorvastatine à la posologie de 80 mg/j. Le malade était traité par acide fusidique depuis un peu plus de 1 mois pour suspicion d'ostéomyélite quand sont apparus les premiers signes cliniques : douleurs abdominales, nausées, vomissement et syndrome myogène (myalgies, faiblesse musculaire des membres). La survenue de l'effet indésirable était chez ce patient liée à l'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'acide fusidique. L'acide fusidique est à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de statines et donc de leurs effets indésirables dose-dépendants.

Ce cas permet de rappeler que toutes les statines peuvent faire l'objet d'interactions graves, potentiellement fatales. Les principaux médicaments à l'origine d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec les statines sont :

des antibiotiques : acide fusidique, daptomycine, les macrolides, en particulier, clarithromycine, érythromycine, télichromycine

des antifongiques : en particulier, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole

des médicaments contre le VIH ou contre l'hépatite C : cobicistat, inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, ombitasvir, paritaprèvir

des anticancéreux : crizotinib, idélalisib

d'autres médicaments tels que stiripentol, danazol, dronédarone, fibrates (association réservée à certaines hyperlipidémies mixtes sévères, ciclosporine (pour la rosuvastatine), ainsi que parmi les aliments, le jus de pamplemousse.

Si un traitement par l'un de ces médicaments devait être débuté, il est recommandé de vérifier dans le thesaurus des interactions médicamenteuses⁵ s'il s'agit d'une association contre-indiquée ou déconseillée avec les statines, le risque d'interaction pharmacocinétique étant plus important avec certaines statines (atorvastatine, simvastatine et rosuvastatine).

De façon générale, il est recommandé soit de choisir une alternative thérapeutique à ces médicaments (un autre antibiotique, etc.), soit d'interrompre le traitement par statine avant de commencer le traitement par un de ces médicaments à risque d'interaction, ou d'utiliser une autre statine, quand il s'agit d'une interaction spécifique avec l'atorvastatine, la simvastatine et la rosuvastatine.

Dans certaines situations, si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique (signes musculaires) et biologique (dosage des CPK au moins une fois par semaine) devra être réalisée.

Hélène Théophile & Antoine Pariente

5. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>

Opiacés et risque mortel : pas de banalisation

Rappelons que tous les médicaments opiacés peuvent induire une insuffisance respiratoire, parfois mortelle. Certains opiacés parfois dits « faibles » et trop souvent considérés comme sans danger ne sont pas sans risque, notamment en cas d'erreur entraînant un surdosage. Aucun opiacé n'est faible ou banal ; tous ont une marge thérapeutique étroite. Au-delà des surdosages liés à des profils génétiques particuliers des patients pour les cytochromes hépatiques, des cas de surdosages accidentels d'issue fatale sont rapportés chaque année, qui doivent être gardés en mémoire au moment de prescrire de la codéine ou du tramadol. N'oublions pas de rappeler à tous les malades, à leurs parents pour les enfants et à l'entourage chaque fois que nécessaire, que codéine ou tramadol sont des dérivés de la morphine et que pour ces médicaments antalgiques, un surdosage peut être fatal. FH

Pour tout renseignement sur les médicaments et notification d'effet indésirable :

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex - Tél. : 05 56 98 16 07 - 05 56 7(9 55 08) - Fax : 05 57 57 46 60
mail : pharmacovigilance@u-bordeaux.fr

Pour recevoir INFOS, envoyez un message en précisant vos coordonnées professionnelles (objet du message : « abonnement INFOS »).