



EN DIRECT DES AGENCES "A travers le monde"

Anagrélide et effets cardiovasculaires

L'anagrélide (Xagrid®) est un anticancéreux indiqué dans le traitement en deuxième intention de la thrombocytémie essentielle. Cette substance, dont le mécanisme d'action pour diminuer la formation des plaquettes est mal connu, est un inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III lui conférant des effets inotropes positifs. L'analyse des effets indésirables cardiovasculaires graves survenus chez des patients jeunes, sans antécédent cardiovasculaire et dont le syndrome myéloprolifératif était contrôlé, a conduit à renforcer les mises en garde et précautions d'emploi du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Des cardiomyopathies, des insuffisances cardiaques congestives et des arythmies ont été rapportées. En conséquence, l'anagrélide doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit leur âge.

Allopurinol et réactions cutanées graves

L'allopurinol est indiqué dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, des hyperuricuries, hyperuraturies et de la lithiase urique ainsi que dans la prévention de la lithiase urique et calcique. L'analyse des observations notifiées entre 2008 et 2010 a mis en évidence une incidence élevée (1 cas pour 2000 nouveaux patients traités) de toxidermies bulleuses type syndrome de Lyell, Stevens-Johnson et des DRESS survenant dans les 2 premiers mois de traitement et parfois d'issue fatale. Les résultats ont aussi montré que 60% de ces effets indésirables (EI) étaient jugés évitables en raison d'un non-respect des

ACTUALITES EN PHARMACOVIGILANCE

N° 50 Avril 2013

Bulletin d'information du
CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'ANGERS
Service de Pharmacologie-Toxicologie

indications et des recommandations d'adaptation de la posologie à la fonction rénale. Ainsi, l'ANSM rappelle pour l'allopurinol la nécessité de :

- ▶ respecter les indications citées ci-dessus et ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique
- ▶ commencer le traitement par une dose de 100 mg/j, puis augmenter progressivement la posologie dans l'objectif d'atteindre une uricémie < 420 µmol/l (chez l'adulte : posologie usuelle de 2 à 10 mg/kg/j soit 100 à 200 mg/j dans les cas légers, 300 à 600 mg/j dans les cas modérés et 700 à 900 mg/j dans les cas sévères; chez l'enfant : posologie usuelle de 10 à 20 mg/kg/j sans dépasser 400 mg/j en 3 prises)
- ▶ adapter la posologie usuelle à la fonction rénale (cf. RCP)
- ▶ connaître et informer les patients du risque de survenue de réactions cutanées graves qui doit être un motif d'arrêt immédiat du traitement.

Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde

La levure de riz rouge est un champignon microscopique (*Monascus purpureus*) traditionnellement utilisé dans la médecine chinoise et disponible en France sous forme de complément alimentaire. Elle contient de la macoline K, autrement appelée Lovastatine, un hypocholestérolémiant inhibiteur de HMGCoA réductase non commercialisé en France. Ces compléments alimentaires sont susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques et des effets indésirables similaires aux médicaments contenant des statines, sans apporter les garanties en termes de qualité (teneur en lovastatine variant d'un facteur de 1 à 7 selon le fabricant, présence de contaminants). Ainsi, les compléments à base de levure de riz rouge ne doivent pas être considérés comme une alternative à la prise en

charge médicale de l'hypercholestérolémie. L'ANSM recommande d'éviter leur consommation :

- ▶ chez les patients déjà traités par statine (risque de surdosage)
- ▶ chez les patients traités par un médicament interagissant avec les statines
- ▶ chez les patients ayant arrêté un traitement par statine en raison d'effets indésirables
- ▶ chez les femmes enceintes et allaitantes.

Télaprévir et réactions cutanées graves

Le télaprévir (Incivo®) est un inhibiteur de la sérine protéase du VHC indiqué en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée.

Deux cas de syndrome de Lyell dont 1 cas fatal ont été rapportés chez des patients traités par télaprévir.

L'arrêt immédiat et définitif d'Incivo® est donc recommandé en cas de survenue d'une éruption cutanée sévère. Dans certains cas (atteinte systémique associée, éruption bulleuse généralisée, syndrome de Lyell, érythème polymorphe ou pustulose exanthématique aiguë généralisée), il convient d'arrêter également le peginterféron alpha et la ribavirine.

Dénosumab et risque de fracture fémorale atypique

Dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude Pivot de phase 3 testant le Dénosumab (Prolia®) dans la prévention des fractures (FREEDOM), des fractures fémorales atypiques ont été confirmées chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. Les principales caractéristiques de ces fractures sont :

- ▶ fractures mono ou bilatérales des régions sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur
- ▶ survenant suite à un traumatisme minime voire sans traumatisme,
- ▶ après une exposition moyenne au traitement lors du diagnostic de 2 ans et demi
- ▶ et de fréquence rare.

Il est donc recommandé de :

- ▶ sensibiliser les patients au signalement de toute douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne
- ▶ examiner le fémur controlatéral chez les patients qui ont présenté une fracture de la diaphyse fémorale
- ▶ envisager l'arrêt du traitement selon le rapport bénéfice/risque chez les patients suspects de fracture fémorale atypique.

MISE AU POINT

5-Fluorouracile et capécitabine : éviter les toxicités potentiellement mortelles

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et la capécitabine (Xéroda®), prodrogue de 5-FU, sont des dérivés pyrimidiques largement utilisés dans le traitement des cancers notamment digestifs et mammaires. Depuis une trentaine d'années, de nombreuses publications rapportent des effets toxiques sévères, parfois mortels, survenant de façon imprévisible chez des patients traités par fluoropyrimidines et rétrospectivement attribués à un déficit complet ou partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme limitante du catabolisme du 5-FU. Devant la gravité de ces toxicités, illustrée par les cas rapportés ci-dessous, différentes équipes ont entamé des recherches visant à explorer les relations entre la sévérité des effets toxiques du 5-FU et l'activité DPD et à développer les connaissances sur les aspects pharmacogénétiques de la variabilité de l'activité de cette enzyme.

Un patient de 75 ans, en bon état général, atteint d'un adénocarcinome colique classé pT4 pN0 pM1, débute une chimiothérapie FOLFOX 6 associant oxaliplatine (85 mg/m²), acide folinique (200 mg/m²) et 5-FU (2400 mg/m² sur 48H). A partir du J2 de la première cure, le patient se plaint de

douleurs à la déglutition et très rapidement son état général se dégrade marqué par une stomatite et une diarrhée. Il est hospitalisé à J7 déshydraté et en insuffisance rénale fonctionnelle. L'hypothèse initiale d'un choc septique justifie une réhydratation, une antibiothérapie large spectre et l'utilisation de dopamine. Le jour suivant, la fonction rénale continue de se dégrader, une neutropénie sévère et une thrombopénie apparaissent. Malgré la prise en charge du patient en soins intensifs, il décède à J10. Rétrospectivement, un diagnostic de déficit complet en DPD a été posé [1].

Un patient de 70 ans, atteint d'un adénocarcinome lieberkunenien classé T3N0, est inclus dans l'essai Accord et débute une radiochimiothérapie néoadjuvante à base de capécitabine (1300 mg deux fois par jour 5 jours par semaine). A J11 du début du traitement il présente une diarrhée (4 selles par jour) et des faux besoins qui vont s'aggraver et motiver son hospitalisation à J24. Il présente alors une diarrhée profuse, des vomissements, une mucite de grade 4, une neutropénie fébrile de grade 4, un syndrome mains-pieds et une asthénie. Une acidose lactique et une insuffisance rénale aiguë complètent le tableau clinique. Diverses complications sont venues émailler l'hospitalisation de ce patient qui a duré au total 5 mois. Devant la symptomatologie évocatrice d'une toxicité de la capécitabine, une recherche de déficit en DPD a été effectuée témoignant d'une importante diminution de l'activité enzymatique [2].

Les techniques actuelles de diagnostic d'un déficit en DPD, telles qu'elles sont pratiquées au laboratoire d'oncopharmacologie de l'ICO Paul Papin, associent un phénotypage et un génotypage. Le phénotypage consiste à mesurer au niveau plasmatique la concentration d'un substrat endogène de la DPD, l'uracile (U), et celle de son métabolite, le dihydrouracile (UH₂), le rapport UH₂/U (indice de métabolisation) étant le reflet du fonctionnement de l'enzyme. Le génotypage recherche, sur le gène DYPD codant pour la DPD, les principales mutations, à l'état

homozygote ou hétérozygote, qui ont été associées à une activité diminuée de la DPD et/ou à une toxicité augmentée des fluoropyrimidines. Le couplage de ces deux approches est indispensable pour augmenter la spécificité et la sensibilité du dépistage qui sont respectivement de 98% et de 82% [3]. Les fréquences des déficits partiels ou complets dans la population générale sont estimées respectivement à 3-5% et 0,2% [4].

La gravité des accidents observés est difficilement acceptable en terme de qualité de vie des patients et totalement inacceptable dès lors que le traitement s'inscrit dans une chimiothérapie adjuvante. Bien que non recommandé actuellement dans le RCP de ces deux anticancéreux, le dépistage préthérapeutique du déficit en DPD doit devenir une nécessité afin de diminuer de façon très significative les décès ou les toxicités de grade 3 ou 4 à l'initiation du traitement.

Dans la région des Pays de la Loire, ce dépistage est tout à fait accessible.

Pour plus d'information, vous pouvez contacter le Dr Michèle Boisdron-Celle au laboratoire d'oncopharmacologie de l'ICO Paul Papin.
(michele.boisdron@ico.unicancer.fr)

Directeur de la publication : Y. Bubien,
Directeur Général, CHU Angers

Comité de Rédaction : D. Bourneau-Martin,
B. Diquet, G. Drablier, A. Jamet, L. Lagarce,
P. Lainé-Cessac

ont participé à la rédaction de ce numéro :
E. Bouquet, P. Quillet

Diffusion : S. Rabault

ACTUALITES EN PHARMACOVIGILANCE

Rédaction : Centre Régional de
Pharmacovigilance, CHU

4, rue Larrey 49933 Angers cedex 09
tél. : 02-41-35-45-54 fax : 02-41-35-55-02

Pharmacovigilance@chu-angers.fr

Bulletin tiré à 450 exemplaires et distribué
gratuitement aux professionnels des
établissements de santé du Maine et Loire,
de la Mayenne et de la Sarthe
Bulletin en ligne sur :

www.univ-angers.fr/asso/pharmacovigilance

ISSN : 1629-9639 – Dépôt légal : avril
2013

¹ Br J Clin Pharmacol 2010;70:280-3

² Gastroenterol Clin Biol 2010;34:218-23

³ Mol Cancer Ther 2006;5:2895-904

⁴ Ann Biol Clin 2012;68:27-32