

PV INFO

N° 11- Aout 2001

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo)

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ALSACE**
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG CEDEX
☎ ligne directe : 16480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17056)
fax : 03.90.24.34.15
E-mail : pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspetMK,
ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers). Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



Les **liens hypertexte** sont en rouge: __@__ et un clic de souris sur ces liens permet d'accéder directement au **site internet** ou **au paragraphe concerné**.

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Conséquences inattendues d'un effet indésirable attendu de la cérvastatine (CHOLSTAT® ou STALTOR®)

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en bleu foncé. Le sigle (USA) précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Conséquences inattendues d'un effet indésirable attendu de la cérivastatine (CHOLSTAT® ou STALTOR®)

Les statines inhibent la HMG-CoA réductase, enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol. Cette inhibition au niveau des hépatocytes induit une augmentation de la captation des lipoprotéines de basse densité ou LDL, athérogènes. L'action hypolipémiante correspond à une efficacité inespérée sur la prévention cardio-vasculaire avec une sécurité d'emploi relativement bonne, bénéficiant d'un recul important et de l'expérience acquise chez des dizaines de millions d'individus.

Outre les interrogations sur son coût pour la santé publique, ce succès thérapeutique a incité les firmes à évoluer dans deux directions :

a) L'augmentation des posologies

A des doses entraînant une inhibition comparable de l'enzyme, les différentes statines ont sensiblement la même activité hypolipémiante. Cette activité est, pour chacune d'entre-elles, dose-dépendante. C'est ainsi que s'est produite une évolution vers l'emploi de plus fortes doses. Le tableau ci-dessous, modifié à partir de l'article de Maron D.J. et al. (Circulation, 2000, 101: 207-213) en témoigne.

TAHOR atorvastatine	LODALES ZOCOR simvastatine	lovastatine	ELISOR VASTEN pravastatine	FRACTAL LESCOL fluvastatine	CHOLSTAT STALTOR cérivastatine	Variations des taux de :			
						cholestérol			triglycérides
						Total	LDL	HDL	
	10	20	20	40	0,2	-22%	-27%	-4-8%	-10-15%
10	20	40	40	80	0,4	-27%	-34%	4-8%	-10-20%
20	40	80				-32%	-41%	4-8%	-15-25%
40	80					-37%	-48%	4-8%	-20-30%
80						-42%	-55%	4-8%	-25-35%

Activité hypolipémiante de doses croissantes (en mg) de statines chez des patients sans hypertriglycéridémie.

Remarquez que les quantités de produit actif par prise sont adaptées à l'affinité de la statine pour l'enzyme HMG-CoA réductase. La cérivastatine est la plus affine, donc la plus puissante, mais son dosage (inférieur au mg) est adapté de façon à obtenir la même activité que les autres médicaments de la classe. Il doit en être ainsi car les effets indésirables sont proportionnels à l'effet biochimique (inhibition de l'enzyme et ses répercussions sur l'homéostasie de la cellule).

b) Les associations à d'autres hypolipémiants

La combinaison statine et colestyramine (Questran®) a été utilisée pour normaliser des hypercholestérolémies-LDL sévères. L'association avec les margarines enrichies en phytostérols (par ex. PRO-ACTIV) pourrait peut-être éviter de majorer les doses de statine (mais soulève la question non résolue du risque chez la femme d'un effet oestrogénique sur l'endomètre ou le sein). L'intérêt de la combinaison avec les fibrates (dont le gemfibrozil ou LIPUR®) peut répondre au traitement des dyslipémies mixtes en ajoutant une action plus spécifique sur le HDL et les triglycérides. Des essais cliniques étaient en cours pour analyser les bénéfices potentiels d'une telle association.

Ces deux démarches n'auraient pas dû se faire sans tenir compte du **risque de majorer les effets indésirables musculaires des statines**. Bien que leur mécanisme reste inconnu (diminution de la synthèse de Coenzyme Q10 proportionnelle à l'inhibition de la HMG-CoA réductase ?), les atteintes musculaires sont un effet de classe commun à toutes les statines.

Dose-dépendantes, comme la plupart des effets indésirables des statines, elles sont directement reliées au mécanisme biochimique du médicament et résultent de l'inhibition réversible d'un enzyme intervenant dans l'homéostasie de la cellule (Hamelin BA. et Turgeon J., TIPS, 1998, 19: 26-37). Aux doses faibles ou moyennes, leur fréquence est faible ; pour les doses élevées elle s'accroît logiquement. Cette notion simple a sans doute été oubliée dans l'enthousiasme de résultats obtenus avec de fortes doses (par ex. Pitt B. et al. : aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 1999, 341: 70-76, montrant que de fortes doses d'atorvastatine étaient aussi efficaces que l'angioplastie dans la prévention secondaire des accidents coronariens).

La fréquence et la gravité des effets indésirables musculaires des statines sont majorées par trois situations :

- i) **Association aux fibrates** : ceci est connu de longue date, autant pour le gemfibrozil ou LIPUR® (Marais GE. et Larson KK. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. Ann. Intern. Med. 1990, 112: 228-230 ; Pierce LR. et al., Myopathy and rhabdomyolysis with lovastatin taken with gemfibrozil, JAMA, 1990, 264: 2991) que pour les autres fibrates (voir les monographies du Vidal, par ex. Befizal, Lipanor, Lipanthyl).
- ii) Association avec des **médicaments capables d'inhiber le métabolisme de la statine** coprescrite, et donc d'en majorer les effets : cette interaction touche celle des statines qui sont métabolisées par les cytochromes P450 hépatiques (ou CYP) ; ainsi, les antiprotéases majorent les taux plasmatiques d'atorvastatine, de cérvastatine et de simvastatine en inhibant le CYP-450 3A4. La pravastatine et la fluvastatine échappent à ce type d'interaction (Brochure "Interactions médicamenteuses" du Vidal 2001, p. 92).
- iii) Certains **terrains** favorisent les effets indésirables : essentiellement l'âge et ses conséquences sur la fonction hépatique.

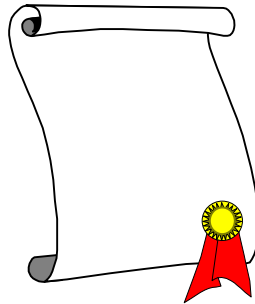
La **cérvastatine** était présentée (Stalor/Brochure pré-lancement. 26/08/1997. Bayer Pharma), lors de sa mise sur le marché en France, comme ayant une très bonne tolérance totale et en particulier musculaire ; sur l'ensemble des études (plus de 4000 patients), l'incidence de l'élévation des CPK était comparable à celle observée sous lovastatine ou simvastatine. La posologie proposée alors était de 0,1 mg/jour en début de traitement avec une posologie maximale recommandée de 0,3 mg/jour.

Quatre ans plus tard, alors qu'environ 6 millions de personnes recevaient cette statine dans le monde, le suivi régulier des données de pharmacovigilance mentionnait la survenue de cas de rhabdomyolyse chez des patients traités par l'association cérvastatine et gemfibrozil. L'Afssaps et les autres agences européennes ont alors décidé de contre-indiquer l'association cérvastatine et gemfibrozil. Cette mesure visait à renforcer l'information sur les atteintes musculaires déjà signalées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice patient de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette décision du 4 juillet 2001 s'est accompagnée d'une lettre diffusée, le 10 juillet 2001, nominativement aux médecins et pharmaciens. Par ailleurs, un communiqué disponible sur le site de l'agence (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/10000.htm>) a été diffusé à la presse le 16 juillet 2001.

De façon unilatérale, le 8 août 2001, le laboratoire Bayer a pris la décision de retirer la cérvastatine du marché mondial (à l'exception du Japon où le gemfibrozil n'est pas disponible). Il semble, et cela est logique, que le risque d'atteintes musculaires sévères est aggravé aux doses de 0,8 mg, posologie existante aux Etats Unis, double de la dose maximale actuellement recommandée en France. Cela pourrait expliquer le retrait du médicament.

Nous espérons avoir apporté dans cette "opinion" à nos lecteurs toutes les informations nécessaires pour comprendre comment cette situation aurait pu être évitée.

ENSEIGNEMENT :



Essais Cliniques

Notre service assure un diplôme inter-universitaire de médecine pour la formation à l'essai clinique avec huit autres facultés françaises

ou DIU-FIEC

Il comporte 50 heures de cours à Strasbourg par séances de 2 heures le mercredi ou le mardi de 19 h 30 à 21 h 30 sur les sujets suivants :

- *méthodologie des essais de phase III*
- *bonne pratique des essais cliniques*
- *analyse d'une étude clinique*
- *essais pragmatiques*
- *essais d'équivalence*
- *assurance de qualité*

ainsi qu'un séminaire "national" de cinq jours à Paris.

Les personnes intéressées (médecins, pharmaciens, scientifiques ou étudiants de ces disciplines en fin de cursus) peuvent s'adresser à l'Institut de Pharmacologie (☎ 03.90.24.34.14 où vous pourrez laisser un message en cas d'absence ; télécopieur 03.90.24.34.15 ; Email Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr) pour y demander une documentation ou un rendez-vous avec J.L. Imbs, responsable régional du DIU-FIEC.

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la FDA : <http://www.fda.gov/>

- sur le site internet de AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence: **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (EMA) : <http://www.emea.eu.int/>.

Abréviations - Glossaire :

AFSSa = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

CRPV = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

EMA = European Agency for the Evaluation of Medical Products

FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit (figurant dans la monographie du dictionnaire Vidal et devant être remis intégralement au prescripteur, lors de la visite médicale par la firme pharmaceutique)

PS : Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler à MK Daspét (messagerie interne : [DASPET, Marie-Kathrin](mailto:DASPET,Marie-Kathrin)) ou e-mail : Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr.

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.