

## Courrier du lecteur

Dans l'article "Indications et **contre-indications de la metformine**" paru dans les Folia de décembre 2008, il est mentionné que l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 60 ml/minute) ne devrait plus être considérée comme une contre-indication absolue de la metformine.

Un lecteur nous pose une question à ce propos. Pour être tout à fait clair, nous traduisons la phrase de l'article de référence: "Il peut être conclu pour le moment que tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 60 (et probablement supérieure à 40) ml/min, la metformine peut être débutée ou poursuivie sans crainte."

## En bref

- L'**Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé** (AFMPS) a mis en ligne son **nouveau site Web**: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Les professionnels de la santé sont invités à s'inscrire aux "News de l'AFMPS" grâce auxquelles ils pourront être avertis rapidement de la publication d'un communiqué dans le domaine qui les intéresse et aussi être alertés de la survenue éventuelle d'un problème d'innocuité, de qualité, d'utilisa-

tion ou de disponibilité d'un médicament ou d'un produit de santé.

Dans ce même souci d'ouverture au dialogue avec ses partenaires, l'AFMPS a profité du lancement de son nouveau site pour se doter d'une adresse e-mail générale [welcome@fagg-afmps.be](mailto:welcome@fagg-afmps.be)

Celle-ci peut dorénavant être utilisée tant par le grand public que par les professionnels de la santé pour entrer en contact avec l'Agence.

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### FACTEURS GENETIQUES ET SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES

On accorde de plus en plus d'attention ces temps-ci au rôle de facteurs génétiques dans la survenue d'effets indésirables. Les gènes actuellement connus qui peuvent être associés à la survenue d'effets indésirables se subdivisent de la façon suivante: (1) les gènes codant pour des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments, (2) les gènes codant pour des protéines de transport et (3) les gènes codant pour des antigènes leucocytaires humains

(HLA) [*New Engl J Med* 2008;359:856-8].

- En ce qui concerne les gènes codant pour des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments, le polymorphisme génétique au niveau du CYP2D6 est un exemple connu. Les personnes dont le gène codant pour le CYP2D6 est inactif ou absent (« poor metabolizers ») métabolisent plus lentement que les « extensive metabolizers » les médicaments qui sont des substrats de

cette enzyme (p.ex. certains antiarythmiques et antiépileptiques, voir tableau dans l'Introduction du Répertoire), ce qui peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques et de la toxicité [voir Folia d'août 2003]. Des variantes génétiques au niveau des gènes codant pour les isoenzymes CYP impliqués dans le métabolisme du clopidogrel et de la warfarine, peuvent être responsables d'une réponse variable à ces antithrombotiques (voir p.13 dans ce numéro).

- En ce qui concerne les gènes codant pour des protéines de transport, des données récentes suggèrent que des variantes du gène *SLCO1B1*, un gène codant pour une protéine de transport anions organiques, seraient associées à un risque accru de *toxicité musculaire* due à la *simvastatine*, en tout cas en ce qui concerne ses formes légères et réversibles [*New Engl J Med* 2008;359:789-99]. On ignore actuellement si ces variantes ont aussi un rôle dans la survenue de la rhabdomyolyse, la forme rare mais grave de toxicité musculaire due aux statines.
- En ce qui concerne le HLA, les réactions suivantes ont été signalées récemment.
  - Avec l'*abacavir* (Ziagen®), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé dans les infections par le VIH, les *réactions d'hypersensibilité* paraissent beaucoup plus fréquentes chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B5701 que chez les patients qui n'en sont pas porteurs: fréquence d'environ 60% par rapport à environ 4%. On estime que 5 à 7% de la population d'Europe Occidentale est porteuse de cet allèle. Ces réactions, parfois très graves, se caractérisent par

de la fièvre, des éruptions cutanées, des troubles gastro-intestinaux et/ou des problèmes respiratoires. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Ziagen® recommande de vérifier la présence de l'allèle HLA-B5701 avant d'initier le traitement. Ce n'est qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques qu'un traitement par l'abacavir peut être initié chez les patients porteurs de cet allèle, en surveillant bien sûr de près l'apparition d'une toxicité [plus d'informations via [www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/abacavirHCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/abacavirHCP.htm)].

- Avec la *carbamazépine*, les *syndromes de Stevens-Johnson* ou de *Lyell* paraissent plus fréquents chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B1502 que chez ceux qui n'en sont pas porteurs: fréquence d'1 à 10 pour 1.000 par rapport à 1 à 6 pour 10.000. Seules les personnes originaires d'Asie en sont porteuses. La *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis recommande de vérifier la présence de l'allèle HLA-B1502 chez les patients asiatiques chez qui on envisage un traitement par la carbamazépine [[www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm)]. Cette recommandation ne figure pas dans le RCP des spécialités en Belgique (situation au 15/01/2009).