



Pharmacovigilance

Rev Med Suisse 2008; 4: 150-4

**F. Livio
T. Buclin
J. Biollaz**

**Drs Françoise Livio et Thierry Buclin
Pr Jérôme Biollaz
Division de pharmacologie
et toxicologie cliniques
CHUV, 1011 Lausanne
francoise.livio@chuv.ch**

Pharmacovigilance Update

The observations of pharmacovigilance reported during 2007 reflect an increasing attention towards drug-induced augmentation of the incidence of common disorders. New substances are thus to be added to the list of risk factors susceptible to favour cardio-vascular events (tegaserod, rosiglitazone, erythropoietin, aprotinine) or psychiatric disorders (dopaminergic agonists, rimonabant). The evaluation of the security profile of new medicines remains challenging. Besides biological investigations of questionable relevance and clinical trial of inconstant efficiency towards safety outcomes, the role of pharmacovigilance notifications by practitioners remains of paramount importance.

Les observations de pharmacovigilance relevées en 2007 reflètent une attention croissante à la modulation par les médicaments du risque de développer certaines pathologies courantes. De nouvelles substances viennent ainsi allonger la liste des facteurs de risque d'accidents cardiovasculaires (tegaserod, rosiglitazone, érythropoïétine, aprotinine) ou de troubles psychiatriques (agonistes dopaminergiques, rimonabant). L'évaluation du profil de sécurité des médicaments continue à représenter un véritable défi. A côté d'investigations biologiques de portée incertaine et d'essais cliniques pas toujours probants, le rôle des annonces de pharmacovigilance par les prescripteurs garde toute son importance.

INTRODUCTION

Les effets indésirables, source d'inquiétude qu'on préférerait pouvoir ignorer, se rappellent inlassablement à la conscience du prescripteur. Si certains se manifestent bruyamment et se diagnostiquent assez facilement (éruptions cutanées, hépatites, atteintes rénales, troubles neuropsychiatriques aigus, etc.), d'autres sont nettement plus difficiles à identifier comme résultant d'une cause médicamenteuse. Ainsi en est-il de pathologies relativement communes dont l'incidence peut simplement être augmentée par des traitements spécifiques. Tel fut typiquement le cas des accidents cardiovasculaires sous anti-inflammatoires ciblant spécifiquement la cyclo-oxygénase de type II, et qui conduisirent au retrait du rofécoxib (Vioxx) en 2004. L'opinion médicale reste marquée par le nombre d'années qui furent nécessaires à identifier ce risque et par les tentatives du fabricant de le passer sous silence. Le risque cardiovasculaire est ainsi récemment apparu augmenté par l'aprotinine, le tegaserod, la rosiglitazone ou l'érythropoïétine. De son côté, le risque de troubles psychiatriques est accru par des médicaments aussi dissemblables que les spasmolytiques vésicaux,¹ les rétinoïdes, les antiparkinsoniens ou le rimonabant, un médicament de l'obésité, commercialisé en 2007. Les actualités de pharmacovigilance de cette année mettent en évidence une sensibilisation croissante à de tels «effets de terrain».

TÉGASEROD ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Le tegaserod (Zelmac) est un agoniste des récepteurs 5HT₄ de la sérotonine, enregistré aux Etats-Unis à la fois pour le traitement du côlon irritable à prédominance de constipation chez la femme et pour la constipation chronique idiopathique chez les sujets de plus de 65 ans. La vente de ce médicament a été suspendue à la demande de la FDA² en mars 2007, une analyse rétrospective ayant montré une augmentation modeste mais statistiquement significative du nombre d'événements cardiovasculaires chez les patients sous tegaserod par rapport au placebo. Cette analyse de quelque 18000 patients a révélé que treize patients sur 11 614 (0,11%) traités par tegaserod ont présenté un événement cardiovasculaire, contre un cas sur 7031 patients (0,01%) sous placebo. Les événe-



ments cardiovasculaires répertoriés comprennent des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et des angors instables. Les quatorze patients concernés avaient une pathologie cardiovasculaire préexistante et/ou des facteurs de risque.

En Suisse, le tégaserod, dont l'indication officielle est le traitement du côlon irritable à prédominance de constipation chez la femme, n'est plus disponible que pour les patients qui en retirent un bénéfice clair et qui n'ont pas de facteurs de risque ou d'antécédent cardiovasculaire.

SUSPENSION DE L'APROPTININE EN RAISON D'UNE SURMORTALITÉ

L'aprotinine (Trasylo) est un inhibiteur des sérines protéases utilisé depuis plus de vingt ans pour limiter les hémorragies périopératoires lors de pontage aorto-coronarien en circulation extracorporelle.

En octobre 2007, une étude canadienne (BART: Blood conservation using Antifibrinolytics: a Randomized Trial in a cardiac surgery population study) a été interrompue prématurément en raison d'une surmortalité chez les sujets traités par aprotinine. Cette étude a mis en évidence un risque une fois et demi supérieur de décès à 30 jours lors d'opération cardiaque chez des patients sous aprotinine, comparés à des patients sous acide ϵ -aminocaproïque ou acide tranexamique. Sur cette base et dans l'attente d'une analyse plus complète de cette étude, l'aprotinine a été suspendue du marché mondial en novembre 2007.

Une mise en garde avait déjà été diffusée en 2006 concernant l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires, cérébro-vasculaires et d'insuffisance rénale chez les patients sous aprotinine par rapport aux patients traités par acide tranexamique ou acide ϵ -aminocaproïque.^{3,4}

ERYTHROPOÏÉTINES ET AUGMENTATION DE LA MORTALITÉ

Les études CHOIR (Correction on Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency)⁵ et CREATE (Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta)⁶ suggèrent que l'érythropoïétine humaine recombinante (rhu-EPO) administrée aux patients insuffisants rénaux accroît le risque de complications cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour insuffisance rénale) lorsque les valeurs d'hémoglobine atteintes dépassent 120 g/l. De telles valeurs étant fréquemment obtenues chez les patients traités,⁷ ce risque ne saurait être minimisé. Une méta-analyse⁸ de neuf essais cliniques contrôlés randomisés portant sur 5143 patients confirme une augmentation de la mortalité sous ce traitement. Les autorités sanitaires rappellent donc ce qui est connu depuis fort longtemps des spécialistes du domaine, à savoir qu'il faut viser une correction ni trop rapide ni trop complète de l'anémie.

L'utilisation de rhu-EPO en oncologie soulève les mêmes risques sur le plan cardiovasculaire mais en ajoute d'autres. De manière simplificatrice, l'EPO a été considérée n'avoir d'effet que sur le système hématopoïétique. Son effet anti-apoptotique a pourtant été démontré depuis

fort longtemps, pour ne pas mentionner ses effets possibles sur les cellules endothéliales et l'angiogenèse, et les autorités sanitaires étaient déjà sensibilisées au risque de stimuler la croissance tumorale lors de l'autorisation de mise sur le marché de la première rhu-EPO. Quatre études récentes,^{9,10} dont deux prématurément interrompues^{11,12} et deux non publiées confirment cette crainte, avec une accélération de la croissance tumorale et une diminution de la survie médiane dans le groupe de patients traités par rhu-EPO par rapport au groupe contrôle.

La pression du marketing pour accroître l'utilisation et/ou les doses de rhu-EPO, bien que camouflée sous l'objectif combien «honorable» d'améliorer la qualité de vie des patients, les aura une fois de plus desservis. Les patients méritent une information complète sur les risques associés à une amélioration potentielle de leur qualité de vie.

ROSIGLITAZONE

La rosiglitazone, une thiazolidinedione, agoniste des récepteurs nucléaires PPAR- γ , est utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Son action pharmacologique améliore la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques.

Une méta-analyse¹³ de 42 essais cliniques réalisés avec la rosiglitazone a mis en évidence une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (hazard ratio 1,43; intervalle de confiance 1,03-1,98) et de mortalité cardiovasculaire (1,64; 0,98-2,74). Suscitée par ces résultats, une analyse intermédiaire¹⁴ pratiquée sur une étude en cours (RECORD study) n'a pas confirmé ces craintes, mais a révélé une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque. Une revue systématique et méta-analyse¹⁵ de sept études a confirmé l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, sans montrer toutefois d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Une méta-analyse pratiquée par la FDA sur les 42 études soumises par le fabricant retrouve cependant une augmentation du risque d'ischémie myocardique sous rosiglitazone (hazard ratio 1,4; intervalle confiance 1,1-1,8).¹⁶

Il convient de rappeler que les thiazolidinediones ont montré une efficacité uniquement sur le contrôle glycémique (hémoglobine glyquée), un marqueur nettement insuffisant en termes d'outcomes cardiovasculaires. Elles entraînent par ailleurs un risque de prise de poids et d'insuffisance cardiaque, une élévation du cholestérol LDL et une incidence accrue de fractures chez les femmes.¹⁷ La prescription de médicaments de cette famille mérite pour le moins une évaluation soignée de leur rapport utilité/risque et une information adéquate des patients.¹⁸

STATINES, MALADIES NEUROMUSCULAIRES DÉGÉNÉRATIVES ET SYNDROME MIMANT UNE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

La base de données de l'OMS a reçu d'innombrables rapports de cas associant les inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase (statines) avec la survenue d'atteintes musculaires, y compris des rhabdomyolyses, et de neuropathies périphériques. Récemment, un nouveau signal émerge de



cette même base de données concernant une association particulièrement élevée entre des lésions du motoneurone supérieur et la prise de statines.¹⁹ Le tableau clinique évoque une sclérose latérale amyotrophique (SLA), parfois atypique. Malgré la rareté de cet effet indésirable et l'absence de preuve formelle de relation causale, le pronostic sombre de cette affection impose malgré tout de considérer les statines comme une étiologie potentielle et d'interrompre ce traitement chez tout patient présentant une maladie neuromusculaire grave, telle qu'un syndrome évoquant une SLA.

PERGOLIDE ET VALVULOPATHIES

Le risque d'atteinte valvulaire sous agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, tels que le pergolide (Permax) est connu depuis plusieurs années.

Le pergolide a été retiré du marché américain en mars 2007 en raison d'une incidence accrue de régurgitation valvulaire chez des parkinsoniens traités avec ce produit (accroissement de 23%, soit un risque sept fois plus élevé que dans la population contrôlée).^{20,21} L'incidence de valvulopathie sous cabergoline (Cabaser) est comparable. Cet effet indésirable n'a en revanche pas été observé chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot.

Il s'agit d'un effet probablement dose-dépendant. Le mécanisme de la fibrose valvulaire à l'origine de ces régurgitations pourrait impliquer la sérotonine, dont les dérivés de l'ergot sont des agonistes.

En Europe, pergolide et cabergoline restent disponibles sur le marché comme traitements de seconde intention pour des parkinsoniens sans anomalies valvulaires préexistantes, avec la recommandation d'effectuer au moins un contrôle échographique annuel.

ANTIPARKINSONIENS ET JEU PATHOLOGIQUE

Durant ces dernières années, quelques publications ont fait état de comportements impulsifs chez des parkinsoniens recevant des agonistes dopaminergiques tels que le pergolide, le pramipexole ou le ropinirole. En particulier, des cas de jeu compulsif conduisant à des endettements catastrophiques et à des actions judiciaires ont émaillé la presse américaine.²² La propension au jeu pathologique paraît déjà accrue par la maladie de Parkinson, mais augmente au moins d'un facteur de 2 suite à l'association de ces médicaments à la lévodopa, elle-même apparemment dénuée de tels effets. L'administration d'agonistes dopaminergiques dans les insomnies liées au syndrome des jambes sans repos peut occasionner des problèmes similaires. Des achats inconsidérés, une hypersexualité et une boulimie ont aussi été rapportés. Les victimes de ces effets indésirables comportementaux sont volontiers relativement jeunes, impulsifs, enclins à la prise de risque, avec des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.²³ Rappelons que les dopaminergiques sont parfois aussi l'objet de consommation abusive. Le risque d'altération du comportement mérite d'être pris en compte lors de la prescription de ces agents.

RIMONABANT : BÉNÉFICE MODESTE ET RISQUE DE DÉPRESSION

Le rimonabant (Acomplia) est le premier antagoniste commercialisé des récepteurs cannabinoïdes de type I. Une implication de ces récepteurs dans le métabolisme énergétique et la régulation de la prise de nourriture a été mise en évidence dans des modèles animaux. Le rimonabant a récemment reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou de la surcharge pondérale ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) avec facteurs de risque cardiovasculaires, en complément à des mesures diététiques et à une activité physique. La FDA n'a pas approuvé sa mise sur le marché aux Etats-Unis.

Les essais cliniques^{24,25} ont montré une efficacité modeste sur la perte pondérale durant la première année de traitement (perte de poids supplémentaire de 4 à 5 kg par rapport au placebo). L'amélioration pondérale s'estompe durant la deuxième année de traitement, toutefois sans effet rebond. Un gain clinique en termes de morbidité ou de mortalité n'a pas été démontré. Dans ces études, des troubles dépressifs ont été relevés deux fois plus fréquemment dans le groupe rimonabant que dans le groupe placebo et ont été la cause d'interruption du traitement chez 7% des patients.²⁶ Ces données sous-estiment vraisemblablement le potentiel d'effets indésirables psychiatriques dans des conditions réelles de prescription, du fait que les patients psychiatriques étaient exclus des essais cliniques.²⁷ Des cas de dépression avec idées suicidaires ou tentative de suicide ont été rapportés depuis la récente mise sur le marché du rimonabant.

Dans ce contexte et à la demande des autorités sanitaires, les mises en garde suivantes figurent désormais dans l'information produit :

- Le rimonabant est contre-indiqué chez des patients souffrant de dépression.
- Le rimonabant est contre-indiqué chez les patients sous antidépresseurs.
- Chez les patients sous rimonabant, les signes précoces de dépression doivent être recherchés et, s'ils sont présents, le traitement doit être interrompu.

CODÉINE CHEZ MÉTABOLISSEURS ULTRA-RAPIDES : RISQUE DE TOXICITÉ CHEZ LES NOUVEAU-NÉS ALLAITÉS

La codéine est un opiacé généralement considéré comme compatible avec l'allaitement. Suite au décès d'un nouveau-né allaité par une mère traitée par codéine, les autorités sanitaires ont informé les professionnels de la santé du risque d'effet indésirable rare, mais grave : le surdosage en morphine chez des bébés allaités par des mères traitées par codéine et présentant un métabolisme ultrarapide.

Environ 10% de la codéine est déméthylée via le cytochrome P450 CYP2D6 en morphine, cette dernière étant responsable de la quasi-totalité des effets analgésiques et dépresseurs centraux. Le CYP2D6 est caractérisé par un polymorphisme génétique : on savait déjà que la codéine n'était pas capable d'agir chez les métaboliseurs lents (7% des Caucasiens), plus récemment, on a montré l'existence



de métaboliseurs ultrarapides, représentant une fraction variable de la population selon l'ethnie (1% en Finlande et Danemark, 10% en Grèce et au Portugal, 29% en Ethiopie). Chez ces derniers, la codéine est transformée plus rapidement et plus extensivement en morphine, faisant courir le risque de surdosage en morphine non seulement chez des patients traités,²⁸ mais aussi chez des nouveau-nés allaités par une mère recevant de la codéine à dose standard.^{29,30} Le génotype n'est a priori pas connu, du fait que le génotypage n'est pas un test de routine; il est donc recommandé de ne prescrire la codéine aux mères qui allaitent que pour une durée limitée et à la dose la plus faible efficace. Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux signes de surdosage, et les mères préalablement informées.

TOXINE BOTULINIQUE

Des effets indésirables graves liés à la diffusion de la toxine botulinique à distance du site d'injection, notamment des cas de faiblesse musculaire excessive, de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation, ont été rapportés. Il importe dès lors de n'administrer qu'avec extrême prudence ce médicament à des patients présentant des troubles neurologiques, des antécédents de dysphagie, de fausses routes ou de pneumopathie d'inhalation. Les patients et leur entourage doivent en particulier être informés du risque de diffusion de la toxine et de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas d'apparition de troubles de la déglutition, du langage ou de la ventilation.

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B PAR ENTÉCAVIR : RISQUE DE RÉSISTANCE EN CAS DE CO-INFECTION VIH SANS HAART

L'entécavir (Baraclude) est un antiviral enregistré exclusivement pour le traitement de l'hépatite B chronique. Aux doses recommandées, un effet inhibiteur partiel sur la réplication virale VIH a été observé. L'émergence d'un virus VIH portant une mutation conférant une résistance aux antirétroviraux (M184V) a récemment été rapportée chez un patient co-infecté par VIH et VHB, traité par entécavir pour l'hépatite B³¹ sans prescription simultanée d'antirétroviraux. Sur la base de ce cas et du rationnel pharmacologique, il est actuellement recommandé de ne pas introduire l'entécavir chez des patients co-infectés par VIH et VHB ne recevant pas d'anti-VIH.

NELFINAVIR : RAPPEL DE LOTS ET MISE EN SUSPENS DU MARCHÉ POUR CONTAMINATION

Le nelfinavir est un antiprotéase prescrit chez les patients VIH, en combinaison avec d'autres antirétroviraux. Des notifications spontanées signalant une odeur anormale du nelfinavir ont conduit à la mise en évidence d'un contaminant, l'éthyl-mésylate, présent dans certains lots. L'effet de cette classe chimique n'a pas été évalué chez l'homme; en revanche une action tératogène, génotoxique et cancé-

rigène est retenue chez l'animal.

De ce fait, un rappel de toutes les formulations de nelfinavir fabriquées par Roche a été demandé. Ce rappel ne concernait pas les Etats-Unis, le Canada et le Japon, ces pays étant approvisionnés en nelfinavir par Pfizer. Parallèlement, une surveillance attentive à la recherche d'éventuels effets indésirables du contaminant est recommandée chez tous les patients exposés, y compris chez les nouveau-nés exposés *in utero*.

Dans l'Union européenne, comme en Suisse, l'autorisation de fabrication du nelfinavir a été suspendue en juin 2007. L'Union européenne a levé cette mesure quatre mois plus tard, soit en octobre, et il est prévu de réintroduire le nelfinavir sur le marché dans les mois à venir. La Suisse devrait suivre avec quelques semaines de retard.

PRODUITS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLINIUM : FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE

En 2006, une association a été suspectée entre injection de produits de contraste à base de gadolinium pour l'IRM et fibrose systémique néphrogénique chez des patients en insuffisance rénale.^{32,33} A ce jour, plus de 200 cas de fibrose systémique néphrogénique ont été rapportés avec l'ensemble des produits de contraste à base de gadolinium, dont une majorité avec le gadodiamide (Omniscan), peut-être en raison d'une utilisation plus large de ce dernier. Ces cas n'ont été observés que chez des patients en insuffisance rénale, généralement avancée.

La fibrose systémique néphrogénique a été décrite pour la première fois en 1997. Elle se manifeste par un épaississement de la peau et du tissu sous-cutané des membres, parfois du tronc, pouvant entraîner une diminution de la mobilité articulaire et des contractures invalidantes. Dans certains cas, il existe une atteinte pulmonaire, cardiaque, hépatique ou musculaire. Il n'y a pas de traitement et l'issue peut être fatale. La fréquence et la pathogénèse ne sont pas connues.

Dans ce contexte, de nouvelles recommandations émises par les autorités sanitaires ont été diffusées au niveau international. Les produits de contraste à base de gadolinium sont contre-indiqués dans les situations suivantes, sauf si le rapport bénéfice/risque est clairement en faveur de leur emploi (apport diagnostique indispensable) :

- Insuffisance rénale aiguë ou chronique avec clairance de la créatinine < 30 ml/min.
- Patients transplantés hépatiques en période péri-opératoire, à risque de syndrome hépato-rénal.
- Enfants de moins d'un an en raison de l'immaturation rénale.

CONCLUSION

Lorsqu'un nouveau médicament est lancé, le nombre de patients traités dans le cadre des études requises pour son enregistrement demeure faible (quelques milliers), ne regroupant que des cas rigoureusement sélectionnés. Cela ne permet la détection ni de réactions rares et potentiellement graves, ni d'augmentation modeste de pathologies



communes (infarctus, hypertension, ...). Il s'en faut que toutes les recherches ciblées nécessaires à identifier ce type d'effets aient été réalisées au moment de la commercialisation. Des outils d'investigation appropriés, tels que des marqueurs biologiques prédictifs, restent à développer et à valider. On peut cependant douter qu'ils puissent se substituer avant très longtemps à l'observation attentive des événements cliniques potentiellement imputables à un traitement médicamenteux.

Ainsi en va-t-il par exemple de l'antidiabétique sitagliptine (Januvia), premier représentant tout récemment commercialisé d'une nouvelle classe pharmacologique prometteuse, dont le profil d'action pourrait cependant laisser entrevoir une augmentation de certaines réactions inflammatoires.³⁴ A l'heure actuelle, on ignore si ces considérations théoriques pourraient se traduire par de réelles répercussions cliniques. Deux démarches complémentaires

permettront à terme d'évaluer ce potentiel d'effets indésirables: d'une part la poursuite d'essais cliniques comparatifs, relevant des données non seulement d'efficacité mais aussi de sécurité, analysées en toute indépendance; d'autre part les annonces spontanées d'événements indésirables par les médecins de premier recours, recueillies par le réseau suisse et international de pharmacovigilance et permettant la génération de signaux et d'alertes par recoupement de cas.

En attendant d'être plus informé, la prudence conseille un recours tempéré aux nouveautés pharmaceutiques lorsqu'il existe des alternatives. L'évaluation de leur rapport utilité/risque tiendra compte de l'incertitude qui pèse sur le dénominateur. Toute manifestation clinique inattendue survenant sous traitement éveillera une attention perspicace à la possibilité d'une contribution médicamenteuse. ■

Bibliographie

- 1 Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455-9.
- 2 www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01597.html; consulté le 15 novembre 2007.
- 3 Mangano DT, et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
- 4 Karkouti K, et al. A propensity score case control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:327-38.
- 5 * Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
- 6 Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
- 7 Steinbrook R. Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease. *Lancet* 2006;368:2191-3.
- 8 Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet* 2007;369: 381-8.
- 9 Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
- 10 Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005;23:5960-72.
- 11 Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1027-32.
- 12 Goldberg P. Danish researchers post long-awaited Aranesp results – ever so discreetly. *Cancer Lett* 2007; 33:1-6.
- 13 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- 14 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
- 15 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370:1129-36.
- 16 The Rosiglitazone Story – Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med* 2007;357: 844-6.
- 17 Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3349-54.
- 18 Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:2522-4.
- 19 Edwards IR, Star K, Kiuru A. Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome. An analysis of individual case safety reports from Vigibase. *Drug Safety* 2007;30: 515-25.
- 20 Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Edeltraut G. Dopamine agonist and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
- 21 * Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular Heart disease and the use of dopamine agonists for parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
- 22 O'Sullivan SS, Lees AJ. Pathological gambling in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6:384-6.
- 23 Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64: 212-6.
- 24 Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardio-vascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
- 25 Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America. *JAMA* 2006;295:761-75.
- 26 Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
- 27 Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatment for obesity: Orlistat, subutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369:71-7.
- 28 Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-31.
- 29 Madadi P, Koren G, Cairns J, et al. Safety of codeine during breastfeeding – fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007;53:33-5.
- 30 Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
- 31 McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356:2614-21.
- 32 * Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007;72:260-4.
- 33 Sadowski EA, Bennet LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: Risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-57.
- 34 Grouzmann E, Buclin T, Biollaz J. Gliptins. *Lancet* 2007;369:269.

* à lire

** à lire absolument