



QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES À L'EXAMEN DES AGONISTES DOPAMINERGIQUES DÉRIVÉS DE L'ERGOT

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé un examen de la sécurité d'emploi des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, un groupe de médicaments utilisés principalement pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'examen a porté sur le risque de fibrose (formation de tissu fibreux dans certaines structures du corps) chez les patients qui prennent ces médicaments pendant des périodes prolongées, en particulier de fibrose cardiaque (épaississement anormal des valves cardiaques). Cet examen a été réalisé dans le cadre d'une «saisine au titre de l'article 31»¹.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments doivent être maintenues. Cependant, il convient d'introduire des restrictions concernant la manière dont ces médicaments sont utilisés, pour diminuer le risque de développer une fibrose.

Qu'est-ce que les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot?

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot constituent un groupe de médicaments comprenant la bromocriptine, la cabergoline, la dihydroergocryptine, le lisuride et le pergolide. Ils sont disponibles sur le marché depuis de nombreuses années et sont principalement utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments. Ils sont également utilisés pour le traitement de maladies comme l'hyperprolactinémie (augmentation des taux de l'hormone prolactine dans le sang) et le prolactinome (une tumeur non cancéreuse de l'hypophyse située à la base du cerveau) et pour supprimer la lactation (production de lait par les seins), ainsi que la migraine. Les cinq médicaments ont tous été autorisés par les autorités réglementaires des États membres.

Les agonistes dopaminergiques agissent en stimulant les cellules cérébrales et nerveuses de la même manière que la dopamine, un messenger chimique du système nerveux. Les agonistes dopaminergiques de ce groupe sont appelés «dérivés de l'ergot», parce qu'ils étaient d'abord produits à partir d'un type de champignon appelé ergot.

Quelles étaient les raisons de l'examen des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot?

La fibrose peut toucher plusieurs structures du corps, comme le cœur, les poumons ou l'abdomen. Lorsqu'il y a atteinte des valves cardiaques, il peut en résulter des problèmes de circulation du sang autour du cœur et finalement une insuffisance cardiaque (une incapacité du cœur de pomper suffisamment de sang dans l'ensemble du corps). Le développement des symptômes de fibrose est connu comme effet indésirable des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot depuis de nombreuses années, en particulier lorsque les médicaments sont utilisés pendant des périodes prolongées. Toutefois, deux études publiées dans des revues scientifiques, ont montré au moyen de l'échocardiographie (scannographie du cœur aux ultrasons) que la fibrose des valves cardiaques peut commencer à se développer bien avant l'apparition des symptômes. Cela suggère que la fibrose cardiaque peut être plus fréquente qu'on ne le pensait auparavant.

¹ Article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine au titre de l'intérêt communautaire.

En conséquence, l'autorité de régulation des médicaments du Royaume-Uni a demandé au CHMP d'examiner le risque de fibrose, notamment de fibrose cardiaque, lié à l'utilisation d'agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le CHMP a examiné toutes les informations disponibles sur le risque de fibrose et de problèmes de valves, issues d'essais cliniques, d'études observationnelles (études portant sur les effets de médicaments tels qu'ils sont utilisés par les patients) et de «rapports spontanés» d'effets indésirables transmis par les patients ou les médecins aux sociétés qui produisent les médicaments ou aux autorités sanitaires.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Sur la base des informations disponibles, le CHMP a conclu que les autorisations de mise sur le marché pour les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot doivent être maintenues, mais que des modifications doivent être introduites dans les informations de prescription de ces médicaments, afin de diminuer le risque de fibrose. Le CHMP a également estimé que le risque de fibrose, notamment de fibrose des valves cardiaques, s'avère ne pas être le même pour l'ensemble des cinq médicaments de cette classe.

Pour la cabergoline et le pergolide, le comité a constaté que le risque de fibrose des valves cardiaques est bien établi, que les informations de prescription pour les deux médicaments contiennent déjà des contre-indications précisant que les patients présentant des signes de problèmes de valves cardiaques ne doivent pas les prendre et que les médicaments ne doivent être utilisés que pour la maladie de Parkinson chez des patients ayant déjà pris ou qui ne peuvent pas prendre d'autres traitements. Par conséquent, le CHMP a recommandé que les informations de prescription pour ces deux médicaments soient mises à jour pour y inclure:

- une mise garde précisant qu'il faut surveiller les patients par échocardiographie pour rechercher les signes de fibrose avant de commencer le traitement, puis régulièrement pendant le traitement;
- une réduction de la dose maximale recommandée à 3 mg par jour;
- la «fibrose cardiaque» comme effet indésirable très fréquent (observé chez plus d'1 patient sur 10 prenant l'un ou l'autre de ces médicaments).

Le CHMP a également recommandé que les sociétés qui produisent ces deux médicaments conduisent des études pour déterminer si les médecins suivent scrupuleusement les informations de prescription mises à jour et quel effet ces modifications ont sur l'incidence de la fibrose des valves cardiaques.

En revanche, il n'y a pas suffisamment d'éléments pour déterminer si le risque de fibrose des valves cardiaques est accru chez les patients prenant de la bromocriptine, de la dihydroergocryptine ou du lisuride. Toutefois, dans la mesure où un tel risque ne peut être totalement exclu, le comité a recommandé que des mises en garde concernant un risque possible de fibrose chez les patients prenant ces médicaments à des doses élevées pendant des périodes prolongées soient incluses dans les informations de prescription. La dose de bromocriptine doit également être limitée à 30 mg par jour.

De plus, le CHMP a recommandé qu'une contre-indication pour les patients présentant des problèmes de valves cardiaques préexistants soit incluse dans les informations de prescription des médicaments contenant de la bromocriptine et de la dihydroergocryptine. Il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour permettre au comité de recommander une contre-indication similaire pour le lisuride.

Le comité a constaté qu'il existe un mécanisme plausible pour la manière dont ces médicaments peuvent provoquer une fibrose, par activation des «récepteurs 5-HT_{2B}» induisant la division cellulaire et la formation de tissu fibreux, même si d'autres mécanismes peuvent intervenir. Parmi les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, la cabergoline et le pergolide activent ces récepteurs plus fortement, ce qui peut expliquer le risque accru de fibrose observé avec ces médicaments.

Quelles sont les recommandations pour les patients et les prescripteurs?

- Les médecins doivent prescrire les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot conformément aux informations de prescription mises à jour.
- Les patients qui ont eu une fibrose du cœur, des poumons ou de l'abdomen ne doivent pas prendre des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. L'absence de fibrose du cœur doit être vérifiée avant de commencer le traitement.
- Les patients doivent être surveillés pour rechercher des signes de fibrose au niveau du cœur et d'autres parties du corps pendant toute la durée du traitement, à l'aide de tests sanguins et de radiographies de la poitrine si nécessaire.
- Pour diminuer le risque de fibrose cardiaque, il convient de prescrire aux patients une dose maximale de 3 mg par jour de pergolide ou de cabergoline, ou de 30 mg par jour de bromocriptine.
- Les patients ou leurs soignants qui se posent des questions ou ont des inquiétudes doivent en parler avec leur médecin ou leur pharmacien.