

SOMMAIRE

Editorial

Pilules de 3^{ème}/4^{ème}
génération : les
enseignements à en tirer 1

Vos questions

Réintroduction d'un
neuroleptique chez un
patient ayant présenté un
syndrome malin 2

A suivre

Arrivée en force des
nouveaux anticoagulants 3

Littérature

Angioedèmes et IEC : ne
pas négliger le rôle des
interactions
médicamenteuses 3

Vos observations

Fluindione :
une interaction complexe 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
J. Caron
J. Dekemp
L. Ferret
J. Fulcrand
S. Gautier
C. Haeck
L. Linder
S. Meguig
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 39, Janvier – Mars 2013

EDITORIAL- Pilules de 3^{ème}/4^{ème} génération : les enseignements à en tirer

En ce début d'année, les médias se sont emparés de la polémique concernant le risque thromboembolique veineux (et artériel non évoqué ici) des pilules de 3^{ème} et « 4^{ème} » génération. L'historique de la contraception orale oestro-progestative, dite combinée (COC), est riche d'enseignements qui méritent d'être partagés :

- Les premiers COC arrivent sur le marché en 1960. Ils sont alors composés d'éthinylestradiol (EE) et de noréthistérone. Leur risque thromboembolique veineux (TEV), soupçonné et rapidement confirmé par des cas rapportés, amène très vite à contre-indiquer leur utilisation en cas d'antécédent TEV. Au fil du temps, la composition des COC évolue : les concentrations en œstrogènes ont tendance à diminuer (pour minimiser le risque TEV) et les progestatifs associés se diversifient pour devenir de moins en moins androgéniques : norgestrel ou lévonorgestrel pour la 2^{ème} génération, puis désogestrel ou gestodène pour la 3^{ème} génération, et enfin drospirénone et autres (antiandrogéniques) pour ce qu'il est convenu d'appeler à tort la « 4^{ème} » génération ; Malheureusement les COC de 3^{ème} génération se révéleront majorer le risque TEV par rapport aux COC de 2^{ème} générations, tout comme la drospirénone pour la 4^{ème} génération !

- En effet, dès 1995, les conclusions de 3 études avaient montré que le risque thromboembolique veineux des COC de 3^{ème} génération était supérieur à celui des COC de 2^{ème} génération. En 2001, une évaluation de ces COC de 3^{ème} génération par l'Agence Européenne du Médicament avait conduit à estimer que leur rapport bénéfice/risque (B/R) restait favorable mais qu'il était nécessaire de mentionner leur sur-risque TEV par rapport au COC de 2^{ème} génération dans les monographies des produits. En 2007 la HAS, à la suite d'une saisine du ministère de la Santé, avait estimé que le Service Médical Rendu (SMR) des COC de 3^{ème} génération restait important, tout en conseillant de privilégier en première intention la prescription des COC de 1^{ère} et de 2^{ème} génération. En 2009, les négociations sur le prix des COC de 3^{ème} génération (débutées en 2002 !), aboutissent, entraînant le remboursement de certaines d'entre-eux. En 2012 enfin, à la suite d'une demande de la DGS, la HAS réévaluera le rapport B/R des COC de 3^{ème} génération, estimera que leur SMR est désormais insuffisant, amenant à envisager le déremboursement de ces produits un an plus tard. La suite de l'histoire des COC de 3^{ème} (et de 4^{ème}) génération, vous est connue : elle fait l'actualité depuis 4 mois.

Sans vouloir prendre part à la polémique sur l'influence des Laboratoires pharmaceutiques dans la prescription médicamenteuse, ou revenir sur les raccourcis médiatiques soulignant les limites de la pharmacovigilance française, ravivés par cette nouvelle « affaire », quelques enseignements semblent importants à tirer de ce dossier :

- Certains de nos collègues ont insistés sur la nécessité d'un système de surveillance renforcé qui, dans les faits depuis l'Affaire Médiateur, se met progressivement en place et permet l'analyse de diverses bases de données, parfois sous-exploitées (bases de données de l'assurance maladie, des ventes et du remboursement des médicaments, des hospitalisations...). La nécessaire éducation au risque médicamenteux a également été soulignée, tant au niveau des professionnels de santé, où elle est insuffisante, qu'au niveau populationnel, où elle est absente (1).
- Nous ajouterons 2 réflexions plus terre à terre, sur la nécessité :
 - De ne pas multiplier les sources d'information : le message de la HAS de 2007 n'a pas été perçu par les professionnels de santé qui demandent de hiérarchiser les messages qui leur sont adressés, et de ne pas multiplier les sources émettrices (ANSM, HAS ...). Dans l'idéal (mais est-ce réaliste ?), un outil unique de communication auprès des professionnels, permettant de vérifier que l'information est arrivée à bon port, serait nécessaire ;
 - D'amplifier les messages, dès que cela s'avère possible, notamment par l'intermédiaire des Sociétés Savantes quand l'information doit également être plus spécifiquement délivrée aux praticiens spécialistes.

1) Le Monde - Sciences et Techno ; 31 janvier 2013

Vos Questions

Peut-on envisager la réintroduction d'un neuroleptique chez un patient ayant présenté un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ?

Le SMN a été décrit en 1960 par J. Delay, sous le nom de syndrome akinétique et hypertonique. Il représente un accident « rare » (incidence variable, estimée entre 0,02 et 3,3%) mais redoutable et engageant parfois le pronostic vital. Son expression clinique la plus complète associe une hyperthermie, des troubles du tonus musculaire représentés par une rigidité extrapyramidale, une dysrégulation du système nerveux autonome (tachycardie, pression artérielle labile, tachypnée, diaphorèse) et des troubles de la conscience. Sa physiopathologie n'est pas entièrement connue mais serait en rapport avec le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 centraux.

Dans la majorité des cas, le SMN survient dans les deux semaines qui suivent l'introduction du neuroleptique ou l'augmentation de sa posologie. Cependant, il existe des cas de SMN apparaissant plus tardivement, parfois même après plusieurs années de traitement à la même posologie.

La symptomatologie présente des similitudes avec d'autres troubles (syndrome sérotoninergique, hyperthermie maligne, catatonie maligne, pseudo-syndrome malin dans la maladie de Parkinson) et le diagnostic différentiel sera fait sur la base de la maladie sous jacente et des traitements pris par le patient. Lorsque le diagnostic de SMN est posé, le transfert en réanimation est nécessaire avec monitoring des paramètres vitaux, mise en route d'une hydratation veineuse, et tous les traitements neuroleptiques ainsi que les autres traitements psychotropes associés doivent être interrompus. Il faut penser à tous les médicaments antagonistes dopaminergiques « cachés » tels que le métoclopramide, certains dérivés phénothiaziniques : antihistaminiques H1 (prométhazine, hydroxyzine...), hypnotiques ou antitussifs (alimémazine...). Le SMN peut durer 5 à 10 jours après l'arrêt du neuroleptique en raison de la longue demi-vie de certaines molécules. Lorsque le patient a récupéré, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées, le taux de récurrence étant élevé (il varie selon les études et les populations étudiées mais peut aller jusqu'à 30%⁽¹⁾, certains auteurs évoquant même 90%⁽²⁾). Si aucune autre alternative thérapeutique n'est possible, la réintroduction d'un neuroleptique pourra se faire à condition de respecter certaines règles :

- dépister et traiter les facteurs de risque de déclenchement d'un SMN (déshydratation, agitation...) ;
- respecter un délai de 14 jours entre la résolution du SMN et la réintroduction d'un neuroleptique. En effet, une étude de réintroduction chez 15 patients⁽³⁾ a montré que le facteur significativement corrélé à une réussite était le délai entre la résolution du SMN et la réintroduction d'un neuroleptique. Un délai supérieur à 14 jours était associé à un taux de réussite plus important comparé aux délais plus courts et ni la puissance du neuroleptique (pouvoir d'antagonisation du récepteur dopaminergique D2), ni son dosage n'étaient significativement corrélés à la réussite de la réintroduction. Cependant, les auteurs recommandent, par prudence et en l'absence d'études prospectives de large envergure, de réintroduire des neuroleptiques de faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 (type chlorpromazine, clozapine, quétiapine)^(2, 3) par opposition aux neuroleptiques à haute affinité (type halopéridol, fluphénazine...). Il est par ailleurs recommandé d'administrer un neuroleptique d'une classe chimique différente du médicament incriminé et certains auteurs désignent les neuroleptiques atypiques comme les molécules de choix après un SMN (4) ;
- éviter la voie parentérale et ne pas utiliser de formes à libération prolongée ;
- administrer le nouveau neuroleptique à la posologie minimale préconisée en s'aidant de traitements adjuvants telles les benzodiazépines. Si cette posologie n'est pas suffisante, une augmentation prudente et lente des posologies est possible jusqu'à atteindre la posologie minimale efficace ;
- réaliser une surveillance clinique rapprochée à la recherche d'une hyperthermie, de signes de dysfonctionnement neurovégétatif, de signes neurologiques (...) évocateurs d'une récurrence de SMN ;
- le patient et sa famille devront par ailleurs être informés des signes d'appel du SMN, afin de réagir au plus vite en cas d'apparition de signes évocateurs.

(1) bulletin information CAPP info n°55- (2009) <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo.html>; (2) B J Clin Pharm (2009) 1 :203-5 ; (3) J Clin Psychiatri. (1989) 50(8):295-298 ; (4) Nervure Journal de psychiatrie (2004) n° www.nervure-psv.com/pages_archives/.../nervure_09_2004.pdf

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

N'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

Littérature :

Angioedèmes et IEC : ne pas négliger le rôle des interactions médicamenteuses !

Un cas d'œdème laryngé nous a été rapporté chez une patiente traitée depuis une soixantaine de jours par 10 mg/j d'évérolimus (inhibiteurs de la mTOR), dans un contexte de cancer métastatique. Elle était également traitée au long cours par de nombreux médicaments parmi lesquels du lisinopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Les deux traitements ont été initialement arrêtés et l'évérolimus finalement réintroduit, sans récurrence de l'œdème laryngé.

L'évérolimus, par un mécanisme non élucidé sur la bradykinine, peut potentiellement entraîner des angioedèmes, mais la présence d'un IEC (molécules bien connues pour être à l'origine d'angioedèmes bradykininiques) dans le traitement de la patiente représente peut être également une association à risque⁽¹⁾.

Un article rapporte ainsi neuf cas d'angioedèmes chez des patients traités par inhibiteurs de la mTOR et IEC (sur 137 patients, après en moyenne 126 jours de traitement). En comparaison, le groupe de patients (n=172) traités par inhibiteurs de la mTOR et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (molécules moins concernées par le problème des angioedèmes, en raison d'une absence d'interaction avec la voie de la bradykinine) n'a présenté que deux cas d'angioedèmes. De même, six cas d'œdèmes de la langue parmi 114 patients traités par évérolimus après transplantation cardiaque et présentant une insuffisance rénale chronique sont publiés⁽²⁾ ; Tous ces patients étaient également traités par IEC et aucun d'entre eux n'avait d'antécédent d'angioedème. Les symptômes apparaissaient entre 2 et 41 jours après l'instauration du traitement par évérolimus. Les six patients ont été hospitalisés et ont reçu des corticoïdes par voie injectable et des antihistaminiques. Les IEC ont été maintenus tout comme l'évérolimus dans cinq cas, au vu de sa bonne efficacité, sans réapparition d'angioedème. Le dernier patient a présenté deux autres épisodes d'angioedèmes avec dyspnée nécessitant l'arrêt de l'évérolimus.

Dans la littérature, d'autres médicaments tels que les gliptines, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), pourraient également majorer le risque d'angioedème sous IEC⁽³⁾. L'inhibition de la DPP-IV aboutit en effet à une diminution du catabolisme de la substance-P. Pour rappel, cette substance-P a un rôle pro-œdémateux démontré chez l'animal ; elle potentialise par ailleurs les effets de la bradykinine

et favorise ainsi la survenue d'angioedème par fuite vasculaire. Ces mécanismes expliqueraient le risque d'angioedèmes observé avec les gliptines seules mais également l'augmentation de ce risque lors d'un traitement concomitant par IEC. Une observation d'angioedème sous ces deux traitements, reçue récemment dans notre CRPV, nous incite à recommander également la prudence vis-à-vis de cette association.

(1) Duerr M et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 ;(2) Fuchs U et al Transplantation. 2005 ; (3) Grouzmann E et al. Hypertension. 2009.

A suivre ...

L'arrivée en force des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et apixaban (Eliquis®) ainsi que l'élargissement de leurs indications, rend nécessaire d'être particulièrement attentif au suivi d'événements indésirables avec ces produits. Les NACO amènent actuellement, comme c'est habituellement le cas dans la première année de commercialisation d'un produit, à de nombreuses déclarations de pharmacovigilance. Sur 199 déclarations du suivi national de pharmacovigilance réalisé par les CRPV de PARIS-HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou) et Angers au niveau national, 93 cas d'accidents hémorragiques (événement indésirable attendu le plus fréquent) ont ainsi été rapportés depuis début 2012 pour le Xarelto® et 16 cas d'accidents thrombotiques traduisant un manque d'efficacité. Pour le Pradaxa®, 99 déclarations sont répertoriées depuis début 2012 dont 35 cas d'accidents hémorragiques et 12 cas de manque d'efficacité.

A ce jour, il n'existe aucun test de surveillance biologique validé pour le suivi de ces traitements. Les tests usuels (Temps de Céphaline Activé, Temps de Quick et INR) ne sont pas appropriés, même si leurs résultats sont modifiés. Pour le suivi du dabigatran, il semble possible de mesurer le temps d'écarine ou d'effectuer un test fondé sur le temps de thrombine avec du plasma dilué (Hémoclot®). En ce qui concerne le suivi du rivaroxaban et de l'apixaban, l'activité Xa pourrait être un bon indicateur.

De plus, il n'y a pas actuellement d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique, de chirurgie urgente ou d'acte interventionnel non programmé bien que 3 agents soient en cours d'étude : le facteur VIIa recombinant, un complexe prothrombique activé (Feiba®) et un concentré de quatre facteurs de coagulation humains : facteurs II, VII, IX et X (Kanokad®).

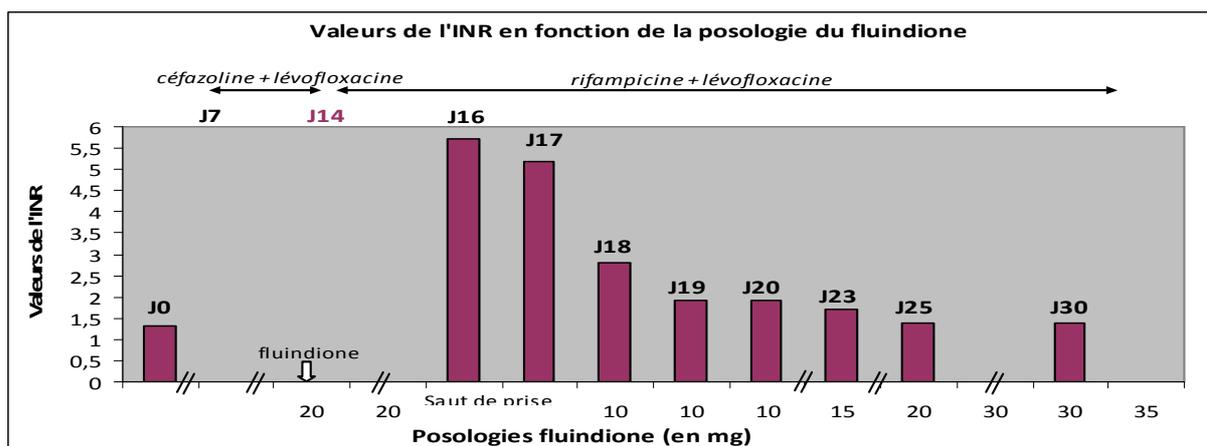
Il convient dans ces conditions de respecter scrupuleusement les facteurs de risque liés à l'utilisation de ces molécules, notamment représentés par : le sujet de plus de 75 ans, l'insuffisance rénale, un faible poids corporel, et des comorbidités associées à un risque hémorragique élevé. Une certaine prudence est donc requise concernant l'utilisation de ces molécules étant donné le peu de recul disponible, et en particulier, il n'y a actuellement pas d'argument pour modifier le traitement d'un patient correctement stabilisé sous AVK (1).

1. Point d'information de l'Afssaps (avril 2012) : Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir

Fluindione : une interaction complexe

Un patient, hospitalisé pour une chirurgie orthopédique à J0, reçoit une première antibiothérapie par céfazoline et lévofloxacine de J7 à J14, modifiée à J14 par rifampicine et lévofloxacine. Avant son hospitalisation le patient recevait 35 mg par jour de fluindione (soit 1 et $\frac{3}{4}$ de comprimé de PREVISCAN®), dans le cadre d'une fibrillation atriale. Lors de l'hospitalisation un relais par héparine de bas poids moléculaire est instauré à J0, puis la fluindione est réintroduite à J14, en association avec la nouvelle antibiothérapie (lévofloxacine et rifampicine) ; sur avis d'un infectiologue, une posologie plus faible de fluindione, à 20 mg par jour, est débutée.

L'INR du patient, qui était de 1,3 à J0, augmente à 5,7 48 heures après introduction de la fluindione, traduisant un surdosage important à venir (puisque l'activité pleine de l'AVK peut être attendue au bout de 5 à 7 jours de traitement). Il est alors décidé d'arrêter transitoirement la fluindione et deux jours plus tard (J18), l'INR atteint une valeur de 2,8. Une posologie encore plus faible de fluindione, de 10 mg par jour, est alors débutée. Dans les jours qui suivent, l'INR diminue progressivement (de J19 à J30) amenant à augmenter graduellement la posologie de fluindione jusqu'à 35 mg/jour. Devant l'absence de remontée de l'INR, un traitement par dabigatran (PRADAXA®) est alors mis en place.



Nos commentaires :

Deux interactions médicamenteuses de mécanismes différents expliquent probablement l'évolution des valeurs de l'INR chez ce patient :

- une première interaction est probablement liée à l'action antibiotique à large spectre de la fluoroquinolone. Une des caractéristiques des antibiotiques à spectre large est de pouvoir détruire la flore intestinale endogène productrice de vitamine K. Ainsi, l'action des bêta-lactamines (céfazoline) et des fluoroquinolones (lévofloxacine) sur la flore intestinale est souvent rapportée dans la littérature médicale, contrairement à celle de la rifampicine pour laquelle on dispose de peu de données^(1,2). La diminution de l'apport en vitamine K, par inhibition de sa synthèse intestinale par des antibiotiques à large spectre, a vraisemblablement potentialisé l'effet anticoagulant de la fluindione dans un premier temps et entraîné une augmentation de l'INR et du risque hémorragique (qui peut être multiplié selon certaines études jusqu'à 20 fois⁽²⁻⁴⁾). Cette première interaction expliquerait les valeurs élevées de l'INR observées en début de traitement (5,7 et 5,2).

- une deuxième interaction, d'ordre pharmacocinétique, intervient au moment où les posologies de la fluindione sont progressivement augmentées sans élévation de l'INR. En effet, la rifampicine est un inducteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450, avec notamment une induction du 2A6, 2C8, 2C9, 2B6 et de la famille des 3A (particulièrement le 3A4)⁽⁵⁾. La fluindione est un dérivé de l'indanedione. Bien que son métabolisme n'ait pas été autant étudié que celui des dérivés coumariniques, un métabolisme via les CYP2C9 est suggéré, du fait d'une analogie structurale (entre fluindione et coumarinique) et de certaines interactions médicamenteuses communes⁽⁶⁾. L'effet inducteur de la rifampicine en augmentant le métabolisme hépatique de la fluindione, a pu contribuer à diminuer son action anti-coagulante, se traduisant par les valeurs faibles de l'INR constatées. Cet effet inducteur débute 5 à 7 jours après initiation de la rifampicine⁽⁷⁾ et persisterait au moins 5 jours après son arrêt, ce qui est en effet observé chez ce patient.

Une surveillance étroite de l'INR est ainsi nécessaire pour adapter la posologie de l'AVK lors d'un traitement par antibiothérapie prolongée, en raison des interactions médicamenteuses multiples et difficiles à prévoir.

(1) Med Mal Infect. (2011) 41(5):235-4; (2) J Thromb Haemost (2008) 6(2):284-90; (3) Am J Med. (2012)125(2):183-9; (4) Eur J Clin Pharmacol (2005) 61: 439-444; (5) J Pharmacol Exp Ther (2001) 299 : 849-57 ; (6) Sang Thrombose Vaisseaux (2003)15:357-63 ; (7) Journal de Pharmacie Clinique. (2006) 25(2) : 105-9.