

SOMMAIRE

Editorial

Interactions médicamenteuses
avec le millepertuis 1

Littérature

Effets tendineux des statines 2

A suivre...

Antiépileptiques et risque de
suicide 4

Vos questions

Toplexil et hallucinations 3

Syndrome des cris persistants
après vaccination 3

Vos observations

Esomeprazole/itraconazole :
interaction médicamenteuse ? 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

J. Caron
S. Gautier
S. Deheul
J. Dekemp
M. Devémy
MP. Cossevin
M. Vanseymortier
DL. Smal
J. Morawiec
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 26, Janvier - avril 2009

EDITORIAL : Interactions médicamenteuses avec le millepertuis

Dans les dernières brèves, nous avons regretté que le communiqué de l'Afssaps sur les interactions entre médicaments et aliments ne contienne pas d'informations sur les risques d'interaction avec le millepertuis. Nous vous proposons donc, dans cet éditorial, un complément d'information puisque nous avons déjà évoqué le sujet en 2003.

Comme vous le savez, le millepertuis (*Hypericum perforatum*, ou « St John's Wort » en anglais) est utilisé, sous forme de tisanes, de gélules ou de comprimés, dans les troubles de l'humeur discrets à modérés, avec une efficacité qui reste controversée (1). En terme de risque, l'utilisation de cette plante n'est pas sans conséquence puisque le millepertuis est un puissant inducteur enzymatique des cytochromes P450 (CYP) et de la glycoprotéine P (P-gp) qui peut conduire à réduire l'efficacité de traitements co-administrés dont la résorption digestive et/ou le métabolisme passent par la P-gp et/ou les CYP (2, 3). Ce risque justifie que le millepertuis soit contre-indiqué avec des médicaments à marge thérapeutique étroite tels les antivitamines K, la digoxine, la théophylline, l'irinotécan, certains immunosuppresseurs ou anticonvulsivants, mais aussi avec les contraceptifs oraux, les inhibiteurs des protéases du VIH (sans parler des associations déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi).

La question de la relation entre la dose et/ou la durée du traitement par le millepertuis et l'apparition de son effet inducteur (au niveau enzymatique ou de la P-gp) se pose, sachant que ces phénomènes d'induction à l'origine de conséquences thérapeutiques se mettent en place progressivement et atteignent leur maximum en une quinzaine de jours.

Une revue de la littérature a dernièrement repris les principales études sur ce sujet (4) :

- à la dose de 900 mg/jour, aucun effet inducteur sur le CYP3A4 n'a été observé après 3 à 4 jours de traitement par le millepertuis, et seule une tendance à l'induction du CYP3A4 a été rapportée après 8 jours de traitement.
- à la dose de 750 mg/jour chez des volontaires sains, il a été mis en évidence une augmentation de l'expression de la P-gp et du CYP3A4 après 7 jours de traitement.
- dans une étude portant sur 11 patients transplantés avec surveillance de la ciclosporinémie, l'utilisation de millepertuis à raison de 600 mg/jour a conduit à augmenter la posologie de la ciclosporine chez la totalité des patients, dès le 3^{ème} jour de traitement.
- à la dose de 600 mg/jour pendant 14 jours, le millepertuis induit une nette diminution des concentrations plasmatiques de tacrolimus.
- à la dose de 500 mg/j pendant 14 jours, le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

En fait, la relation entre la dose et/ou la durée du traitement par le millepertuis et l'apparition de son effet inducteur est difficile à établir en raison de la multitude des préparations contenant du millepertuis en quantités diverses (5). Les tisanes contiennent par exemple 20 à 30 g de sommités fleurales de la plante, à boire trois ou quatre fois dans la journée, alors que les gélules contiennent des extraits hydro-alcooliques de millepertuis dosés entre 100 et 300 mg, à prendre deux ou trois fois par jour. Le pouvoir inducteur du millepertuis pourrait par ailleurs être lié à la concentration en hyperforine, notamment présente dans l'extrait hydro-alcoolique de la plante : (suite page suivante)

en effet, plus la concentration de ce composé est importante, plus le risque d'interaction médicamenteuse cliniquement significative serait important (6). Une récente étude pharmacocinétique semble le confirmer puisque l'utilisation d'un millepertuis faiblement dosé en hyperforine n'interagit pas avec les contraceptifs oestroprogestatifs oraux minidosés (7).

Il est donc actuellement très difficile de déterminer la dose et la durée d'utilisation à partir desquelles le millepertuis, en tisanes, en gélules ou en comprimés, peut conduire à des modifications significatives de la pharmacocinétique des médicaments qui lui sont associés. En pratique, la prudence s'impose et avant toute consommation d'une préparation contenant du millepertuis, les patients sont invités à vérifier, auprès de leur médecin ou de leur pharmacien, que l'utilisation de cette plante n'aura pas de conséquences sur leur traitement.

(1) [Cochrane Database Syst Rev](#) 2008;(4):CD000448 ; (2) Communiqué de presse Afssaps, 01/03/2000 ; (3) [JAMA](#) 2003;290:1500-4 ; (4) [Drug Safety](#) 2004; 27:773-97 ; (5) [Naunvn Schmiedehergs Arch Pharmacol](#) 2007;375:377-82; (6) [Toxicol Sci](#) 2003;75:25-30; (7) [Eur J Clin Pharmacol](#) 2009;65:287-94

Brèves de la Littérature :

Tendinopathies médicamenteuses : penser aux statines.

On connaissait, depuis leur mise sur le marché, le risque d'atteintes musculaires des statines, risque rare mais parfois grave, dose-dépendant et souvent rencontré dans le cadre d'interactions médicamenteuses.

Se confirme désormais le risque de tendinopathies. Les premières observations, isolées, d'atteintes tendineuses sous statines sont publiées en 2001, et en mars 2006 la FDA répertoriait dans sa base 247 cas de ruptures tendineuses associées à la prise de statines (1).

Plus récemment, en 2008, une enquête du réseau national des 31 centres de pharmacovigilance français a confirmé l'existence d'un risque potentiel de complications tendineuses chez les patients traités par statines. Ainsi, entre 1990 et 2005, 115 cas de tendinopathies associées à la prise de statines ont été déclarés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en France, avec un lien de causalité avec le traitement établi pour 96 d'entre eux (2).

L'analyse de ces 96 cas fait ressortir les éléments suivants :

- 65,6% des cas correspondaient à une tendinite et 34,4% à une rupture tendineuse.
- toutes les statines semblent être concernées bien que l'atorvastatine, la simvastatine et la pravastatine aient été le plus souvent impliquées (mais ce sont aussi les statines les plus prescrites).
- ces atteintes tendineuses ne semblent pas dose-dépendante (contrairement aux atteintes musculaires)
- le délai moyen d'apparition des complications tendineuses était de 8 mois.
- le tendon d'Achille est la localisation la plus fréquente, mais tous les sites tendineux peuvent être touchés.
- l'atteinte tendineuse est en général unilatérale.

L'évolution s'est révélée favorable à l'arrêt de la statine après 23 jours d'arrêt en moyenne. Le traitement a été réinstauré chez 7 patients et s'est accompagné dans chaque cas d'une récurrence des manifestations tendineuses. Enfin, les cliniciens qui prenaient en charge ces patients ont estimé que cette complication était sévère dans 37,5% des cas.

Des facteurs favorisant la survenue d'atteintes tendineuses ont pu être identifiés : âge avancé du patient, activité physique intense, antécédents de tendinopathies et bien sûr traitement concomitant par un médicament à toxicité tendineuse comme les fluoroquinolones.

Les mécanismes sont mal connus mais sont évoqués une action sur la croissance et la différenciation des ténocytes ou une interaction avec les métalloprotéinases, enzymes impliquées récemment dans la pathogénie de certaines atteintes tendineuses.

Ces données, qui ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique (les complications tendineuses restant extrêmement rares en regard de la large prescription de ces molécules), doivent néanmoins être présentes à l'esprit des prescripteurs et éventuellement conduire à prendre quelques précautions (2) :

- repérer l'existence éventuelle de facteurs favorisants.
- interrompre temporairement le traitement dans certains contextes à risque de survenue de tendinopathies : prévision d'un effort physique intense et inhabituel, association à un traitement par fluoroquinolone,....
- arrêter définitivement le traitement en cas de survenue de complications tendineuses et faire une déclaration au centre régional de pharmacovigilance.

(1) [Am J Cardiol](#) 2007 ;100 :152-3

(2) [Arthritis Rheum](#) 2008;59:367-72

Vos questions :

Risques psycho-comportementaux du TOPLEXIL : à garder en mémoire...

Nous avons en 2002 rapporté l'observation d'hallucinations visuelles chez un enfant de 6 ans traité pour une angine par paracétamol/prométhazine (ALGOTROPYL). Ces manifestations psychiques avaient été attribuées aux propriétés anticholinergiques de la prométhazine. Une question nous a été posée le mois dernier concernant une observation comparable chez un enfant traité par oxomémazine (TOPLEXIL), sirop antitussif, ayant présenté des hallucinations visuelles et sensorielles et des frayeurs qui ont persisté quelques jours après l'arrêt du traitement.

L'oxomémazine, comme la prométhazine, est un antihistaminique H₁ phénothiazinique (dérivé donc des neuroleptiques phénothiaziniques), lipophile et qui passe bien la barrière hémato-encéphalique. Le produit possède des propriétés antitussives mais également sédatives et anticholinergiques centrales. Les risques psycho-comportementaux liés à ces effets anticholinergiques sont fréquents lors des surdosages, mais également possibles à doses thérapeutiques.

Dans la littérature internationale, nous n'avons pas retrouvé de cas d'hallucinations en présence d'oxomémazine (mais cette molécule est surtout utilisée en France). Par contre, quelques cas chez l'enfant sont publiés avec d'autres antihistaminiques H₁ sédatifs anticholinergiques, notamment avec la chlorphéniramine (1), la cyproheptadine (2), la prométhazine (3) et la diphenhydramine (4). Les troubles psychiques apparaissent rapidement après le début du traitement (quelques heures en général), disparaissent le plus souvent rapidement à l'arrêt (avec des frayeurs qui persistent cependant chez certains jeunes enfants, impressionnés par l'épisode initial) et ont été observés à nouveau lors de la reprise du traitement dans certaines observations. Dans la base nationale de pharmacovigilance, on retrouve 10 cas d'hallucinations visuelles et/ou sensorielles, associées à des confusions mentales, des délires, ou agitations, survenant chez des enfants, dans la plupart des cas dans les heures qui ont suivi la première prise de TOPLEXIL. Dans quelques dossiers, une rémanence des effets était observée dans les jours qui suivaient l'arrêt du sirop.

Ces observations, certes peu nombreuses en regard de l'utilisation importante de ce sirop contre la toux, illustrent la possibilité d'effets psycho-comportementaux chez l'enfant aux doses thérapeutiques de TOPLEXIL et le caractère parfois rémanent pendant quelques jours des frayeurs engendrées par ces hallucinations.

(1) Can Fam Phys 1992; 38:2184-6; (2) Pediatrics 1999; 103:158-60; (3) Psychosomatics 2004; 45:89-90; (4) DICP Ann Pharmacother 1991; 25:130-2

Qu'est-ce que le syndrome du cri persistant après vaccination ?

Le syndrome du cri persistant est principalement décrit chez le jeune enfant après vaccination contenant la valence coqueluche. L'avènement de vaccins anti-coquelucheux acellulaires, seuls disponibles sur le marché français désormais, a cependant nettement diminué l'incidence des réactions neurologiques à ce vaccin (syndrome du cri persistant, épisode d'hypotonie-hyporéactivité, convulsions...) par rapport à celle des vaccins à germes entiers. Quelques cas de syndromes du cri persistant ont par ailleurs été également rapportés après vaccination par les valences diphtérie et tétanos seules, ou par les valences pneumococciques.

Le syndrome du cri persistant se caractérise :

- par des cris aigus, persistants, ininterrompus, jamais entendus auparavant, assimilés par les parents à une douleur, survenant le plus souvent dans les heures qui suivent l'injection et durant de 1 à 21 heures, l'enfant étant inconsolable, ne mangeant pas et ne dormant pas ;
- ou par des pleurs incoercibles, aigus, inhabituels, jamais entendus par les parents, mais d'une durée nettement plus courte, de quelques heures.

La physiopathologie du syndrome du cri persistant reste inconnue : pour certains, une douleur locale expliquerait ces cris ou ces pleurs (la prise de paracétamol permet d'ailleurs en général de les calmer); mais pour d'autres, ces symptômes persistants d'une durée prolongée pourrait être assimilés à une possible encéphalite. Toutefois, le suivi des enfants a montré que ce syndrome n'évolue jamais vers des lésions cérébrales.

Selon les monographies des vaccins contenant la valence coqueluche, la décision de revacciner un enfant aux antécédents de « cris persistants, inconsolables pendant une durée de 3 heures ou plus, survenus dans les 48 heures après l'injection doit être soigneusement évaluée » en fonction du bénéfice escompté. Les autorités de santé européennes recommandent, dans ces conditions, l'utilisation d'un vaccin plurivalent contenant une valence acellulaire faiblement dosée comme le vaccin BOOSTRIXETRA (1). Par ailleurs, des études ont montré d'une part l'absence de séquelles après un syndrome du cri persistant et d'autre part l'habituelle bonne tolérance lors de la revaccination des patients ayant présenté ce type de troubles neurologiques post-vaccinaux (2-4). Dans la base nationale de pharmacovigilance, une trentaine de cas de « cris ou pleurs anormaux », sont enregistrés après une vaccination contenant la valence coqueluche. Dans seulement 6 dossiers, nous avons des informations sur l'injection suivante, réalisée sans réapparition du syndrome du cri persistant.

D'après ces données, il n'y actuellement pas, à notre avis, d'argument pour contre-indiquer la poursuite du schéma vaccinal chez un enfant, lorsque la durée des cris a été relativement courte (< 3 heures). Lorsque les cris ont duré plus longtemps, la décision de revacciner doit être confrontée au bénéfice de la vaccination, celle-ci pouvant être particulièrement utile en cas de risque élevé de coqueluche (dans les collectivités notamment). La revaccination devra bien entendu être faite sous surveillance clinique particulière et il est judicieux d'y adjoindre de façon systématique du paracétamol.

(1) <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/rmt0205coqueluche.pdf>; (2) Arch Dis Child 2000;83:128-31; (3) BMJ 1998 ;316:902-3.; (4) Med J Aust 1998;168:491-4.

Vos Observations :

Itraconazole et ésoméprazole: interaction médicamenteuse possible

Un patient âgé de 57 ans, asthmatique et traité pour aspergillose par itraconazole (SPORANOX) du 29/06/2008 au 15/11/2008, présente fin octobre 2008 des douleurs articulaires avec tuméfaction prédominant au niveau des interphalangiennes distales et une rougeur des doigts apparaissant à la chaleur. Son traitement habituel et ancien comporte de l'ésoméprazole (INEXIUM) 20 mg/ jour, du potassium (KALEORID) 600 mg/ jour et, depuis le 26/09/2008, du tramadol (CONTRAMAL LP) 100 mg 2 fois par jour, du paracétamol (DAFALGAN) à la demande et du tiotropium (SPIRIVA).

Les pneumologues qui suivent ce patient et veulent réintroduire le SPORANOX nous demandent si cet antifongique peut être responsable de ces douleurs articulaires.

Nos commentaires

Les recherches dans la littérature médicale ainsi que dans la base nationale de pharmacovigilance n'ont pas retrouvé d'éléments en faveur de la responsabilité de l'itraconazole dans la survenue d'arthralgies.

En revanche, d'après les monographies françaises et anglo-saxonnes, l'ésoméprazole (INEXIUM) peut, dans de rares cas, être responsable d'arthralgies. En effet, la littérature rapporte des cas d'arthralgies avec l'oméprazole, dont l'ésoméprazole est l'isomère, survenant dans les semaines suivant l'introduction de ce traitement. Parmi les 5 cas décrits, un contexte de polyarthrite préexistante est présent dans 1 cas. La localisation des douleurs articulaires au niveau des doigts est signalée dans 2 cas et la présence de rougeurs au niveau des articulations est également observée dans 2 des cas. Dans tous les cas, les signes disparaissent à l'arrêt du traitement par oméprazole (1). Dans la base nationale de pharmacovigilance, on retrouve 30 cas d'arthralgies pour lesquels la responsabilité de l'oméprazole est considérée comme suspecte.

Le mécanisme de ces arthralgies en présence d'oméprazole (ou d'ésoméprazole) reste actuellement inconnu. On peut toutefois remarquer dans cette observation que l'ésoméprazole est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2E19 et que l'itraconazole, comme tous les antifongiques azolés, est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 CYP3A4, susceptible ainsi

d'augmenter les concentrations sériques des médicaments métabolisés par cette voie. On peut supposer dans ces conditions que l'introduction de l'itraconazole chez ce patient ait pu conduire à majorer les concentrations plasmatiques d'ésoméprazole et favoriser ainsi le risque de survenue d'effets indésirables, notamment le risque d'arthralgies.

En février 2009, le patient avait arrêté l'INEXIUM et repris le SPORANOX depuis deux mois sans réapparition des douleurs articulaires.

(1) *British Medical Journal* 1994;309: 1620

A suivre...

▪ **Antiépileptiques et comportements suicidaires**

La survenue de pensées suicidaires et de tentatives de suicide sous divers antiépileptiques vient de faire l'objet d'une analyse par la FDA (les suicides n'ont par contre pas été étudiés dans cette méta-analyse). Les résultats de cette méta-analyse, qui a réuni 199 études cliniques comparant les 11 antiépileptiques les plus prescrits à un bras placebo, ont montré un risque d'apparition de pensées ou de tentatives de suicide multiplié par deux chez les patients traités, soit chez 0.43 % d'entre eux. Cet effet peut s'observer dès la première semaine de traitement, et persiste pendant toute la durée du traitement. Aucune caractéristique démographique ni pharmacologique n'a pu être retrouvée parmi ces patients au comportement suicidaire

Ce risque suicidaire, rare mais potentiellement grave, justifie aux yeux de la FDA une information auprès des patients et de leurs familles. La survenue de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide doit en effet amener le patient à revoir son médecin pour une éventuelle adaptation de la prise en charge thérapeutique.

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antiepileptics.htm>

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

📧 : crpv@chru-lille.fr