

## SOMMAIRE

### Editorial

Interactions Médicamenteuses  
et aliments 1

### Littérature

Etude EUROSCAR 2008 2

### A suivre...

4

### Vos questions

3

Interaction clopidogrel –  
inhibiteurs de la pompe à H<sup>+</sup>

### Vos observations

4

Carbimazole pendant la  
grossesse

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Caron  
M. P. Cossevin  
S. Gautier  
S. Deheul  
J. Dekemp  
M. Devémy  
C. Leleu  
J. Pamart  
C. Peinte  
G. Personne

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](mailto:crpv@chru-lille.fr)

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 25, novembre – décembre 2008

## **Editorial : Interactions médicamenteuses et aliments : des informations utiles mais incomplètes.**

L'Afssaps a mis en ligne sur son site un point d'information sur les interactions que l'on peut observer entre aliments et médicaments et pouvant conduire à une diminution de l'efficacité d'un traitement, ou à une augmentation de ses effets indésirables (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>)

Certaines de ces interactions sont bien connues des médecins, des pharmaciens et même parfois des patients eux mêmes, comme :

- Le risque d'une diminution de l'efficacité des antivitaminiques K par la consommation d'**aliments riches en vitamine K** (choux, brocolis, épinards, avocats, laitue, persil, abats)
- Le risque de somnolence majoré lié à la prise concomitante de psychotropes, d'analgésiques opioïdes, ou d'antitussifs et d'**alcool**
- Les brûlures d'estomac ou reflux acides avec les traitements antiinflammatoires et/ou aspirine favorisés en cas de consommation d'**alcool ou d'agrumes (citron, pamplemousse, orange)**

Mais à côté de ces interactions, d'autres interactions beaucoup moins connues du grand public (et peut être des médecins ou pharmaciens !) sont présentes :

- le risque de palpitations, tremblements, sueurs (voire hallucinations) en cas de consommation concomitante de caféine (café, thé, soda) avec **certaines antibiotiques comme la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'énoxacine** (qui diminuent l'élimination de la caféine).
- la majoration des effets indésirables dose-dépendants de certains médicaments en cas de consommation de **jus de pamplemousse**. En effet, le jus de pamplemousse contient certaines substances fortement inhibitrices du CYP3A4 (impliqués dans le métabolisme intestinal et hépatique de nombreux médicaments) et/ou de la P-gp (transporteur régulant la résorption intestinale de certains médicaments). L'inhibition du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut donc conduire à une augmentation de l'absorption intestinale de certains médicaments à l'origine d'un surdosage dont les conséquences seront d'autant plus graves que l'index thérapeutique de la molécule est étroit. Ainsi, sont majorés les risques de torsade de pointes sous cisapride, la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, les risques de surdosage de la carbamazépine et le risque de rhabdomyolyse avec les statines.

Le rappel (ou une découverte pour certains ?) de l'existence de ces interactions nous semble effectivement approprié, à l'heure où le patient est de plus en plus acteur dans sa prise en charge.

Mais, dans ces conditions, il nous semble que des interactions importantes (comme l'effet antabuse de nombreux médicaments avec l'alcool ; le risque, rarement signalé aux patients, d'une prise occasionnelle d'aliments fortement salés chez l'insuffisant cardiaque traité et bien équilibré; le risque du millepertuis, souvent considéré par nos patients comme une banale tisane...) auraient mérité de figurer dans ce communiqué ...

**Le CRPV Nord-Pas de Calais vous souhaite une  
excellente année 2009**

## **Brèves de la Littérature :**

### **EuroSCAR 2008**

Les résultats de l'étude EuroSCAR, relative aux réactions cutanées sévères induites par les médicaments, ont récemment été publiés. Cette étude cas-témoins, conduite entre 1997 et 2001 dans 6 pays, donne lieu à deux publications :

#### **La 1<sup>ère</sup> publication a pour objectif de préciser les médicaments qui peuvent être responsables d'un syndrome de Lyell (Lyell) ou de Stevens-Johnson (SSJ)<sup>1</sup>.**

Le Lyell et le SSJ représentent des toxidermies bulleuses graves, caractérisées par un décollement épidermique (« épidermolyse bulleuse ») et des érosions des muqueuses. La principale différence entre les deux entités réside dans l'extension des lésions, relativement limitée dans le SSJ et beaucoup plus étendue dans le Lyell. Ces syndromes, heureusement rares, peuvent se compliquer d'infections, de lésions viscérales ou encore d'hypovolémie sévère pouvant évoluer vers une insuffisance rénale ou une défaillance multiviscérale. Il en résulte une mortalité élevée touchant 20 à 25% des patients.

La cohorte EuroSCAR a inclus tous les patients hospitalisés entre 1997 et 2001 pour un SSJ ou un Lyell dans six pays. Chaque cas était apparié sur l'âge, le sexe, la localisation géographique et la date de survenue plus ou moins deux mois, à 3 témoins hospitalisés dans le même hôpital pour une autre cause. Ainsi, 379 cas (134 SSJ, 109 Lyell et 136 cas frontières SSJ/Lyell) ont été appariés à 1505 témoins.

Les résultats confirment la responsabilité de médicaments anciens dans la survenue d'un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson : **sulfamides antibactériens** (dont bien sûr le cotrimoxazole), **antiépileptiques** (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne) ; **AINS (oxicams : méloxicam, piroxicam et ténoxica)** et **allopurinol**, mais démontrent aussi la responsabilité de certains médicaments plus récents. Ainsi, la **névirapine** et la **lamotrigine** sont associées à un risque accru de Lyell ou SSJ et des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le risque avec la sertraline, le pantoprazole ou le tramadol.

Un fait intéressant, et à garder en mémoire, est que pour la plupart de ces médicaments, le risque est surtout présent en début de traitement, dans les 8 semaines qui suivent son instauration (un délai de survenue de ces toxidermies bulleuses de 4 à 28 jours après le début du traitement est considéré Brev Pharmacovig 2008 ; novembre-décembre ; 25

comme très suggestif de la responsabilité du médicament). La gravité de ces effets indésirables impose, dès les premiers signes cliniques cutanés, d'hospitaliser le patient et d'arrêter immédiatement le ou les médicament(s) suspect(s) car **chaque jour d'exposition supplémentaire entraîne une augmentation du risque de décès**. Il est bien sûr essentiel de veiller à ne jamais réadministrer le médicament en cause (le tableau clinique étant alors souvent « explosif » et d'une grande gravité) ou des médicaments de structure chimique proche.

#### **La 2<sup>ème</sup> publication évalue les médicaments associés à une augmentation du risque de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)<sup>2</sup>.**

La PEAG se caractérise par un érythème diffus sur lequel de nombreuses pustules stériles vont se développer brutalement. L'éruption est prédominante dans les grands plis, la confluence des pustules peut provoquer un décollement cutané, et des complications diverses (oedème, purpura, surinfections ...) peuvent apparaître ainsi que des réactions générales (fièvre, hyperleucocytose). Néanmoins, les complications sont rares et l'évolution est habituellement favorable en quelques jours à l'arrêt du traitement. L'étiologie est médicamenteuse dans 60 à 80% des cas.

Pour cette étude, 97 patients présentant une PEAG ont été enregistrés sur la période 1997-2001, et appariés selon la même méthodologie que précédemment à 1009 témoins.

L'analyse des résultats montre un risque élevé de PEAG pour **certains antibiotiques (pristinamycine, ampicilline, amoxicilline, fluoroquinolones et sulfamides antibactériens)**. Par ailleurs, un risque est également retrouvé avec certains antipaludéens (chloroquine et hydroxychloroquine), avec la terbinafine et le diltiazem. Le délai d'apparition des symptômes est très variable, parfois très précoce, de quelques heures pour les antibiotiques, jusqu'à 1 à 2 semaines pour les autres médicaments.

Comme lors de la survenue d'un SSJ ou d'un Lyell, la survenue d'une PEAG contre-indique l'utilisation ultérieure du traitement responsable. En cas de prise de plusieurs traitements de façon concomitante, des tests cutanés en milieu spécialisé peuvent être réalisés (notamment en dermatologie au CHRU de Lille) pour aider au diagnostic.

(1) J Invest Dermatol 2008;128:35-44

(2) Br J Dermatol 2007;157:989-996.

## **Question : Interaction clopidogrel (PLAVIX®) – Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)**

Cette possible interaction, aux conséquences cliniques incertaines en l'état, donne lieu depuis quelques années à des publications, et donc questions de praticiens, notamment de cardiologues.

Pour mémoire, le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire auquel est fréquemment associé de l'aspirine et un IPP en prévention des saignements gastro-intestinaux. C'est un pro-médicament, au métabolisme complexe. L'isoenzyme CYP2C19, soumis à un polymorphisme génétique, semble jouer un rôle important dans la biotransformation du clopidogrel en son métabolite actif, qui bloque de façon irréversible les récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub> à l'ADP.

Les IPP, qui sont métabolisés par le CYP2C19, possèdent in vitro et à des degrés variables un pouvoir inhibiteur sur cet isoenzyme 2C19. Cette inhibition pourrait expliquer l'existence d'une interaction médicamenteuse entre IPP et clopidogrel, avec diminution de la transformation du clopidogrel en son métabolite actif et pour conséquence une diminution de l'action antiagrégante de ce dernier.

Si l'on s'en tient aux seules données de 2008 et 2009, deux publications nous présentent des résultats « ex vivo » :

- un essai prospectif, réalisé en double aveugle et randomisé versus placebo, a étudié l'action de 20 mg/jour d'oméprazole, administré chez des patients bénéficiant de la pose de stent(s) coronaire(s) et traités par aspirine et clopidogrel (dose de charge suivie de doses d'entretien), sur un index de réactivité plaquettaire (PRI) mesuré par la phosphorylation de la VASP (VASodilator Stimulated Phosphoprotein) (1). En effet, l'inhibition de la liaison de l'ADP au récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub> est associée à une déphosphorylation du VASP. Sur 124 patients traités par aspirine et clopidogrel, 64 ont reçu de l'oméprazole et 60 un placebo. Des prélèvements sanguins, effectués chez ces patients au 1<sup>er</sup> jour et au 7<sup>ème</sup> jour de traitement, ont montré que le PRI est identique dans les 2 groupes le 1<sup>er</sup> jour (respectivement 83.2% et 83.9% dans les groupes placebo et oméprazole). En revanche, au 7<sup>ème</sup> jour, une différence significative est retrouvée (51.4% dans le groupe oméprazole versus 40% dans le groupe placebo), pouvant témoigner d'un risque thrombotique plus élevé lors de l'association de l'IPP (en effet, en terme d'agrégabilité plaquettaire, les patients pourraient être considérés comme « bons répondeurs » au clopidogrel si le PRI est < 50% et comme « mauvais répondeurs » si le PRI est >50%). L'impact clinique de ces constatations n'a cependant pas été étudié dans cet essai.

- une étude récente, utilisant une méthodologie voisine, incluant notamment le PRI (et l'agrégabilité plaquettaire induite par l'ADP), n'a pas confirmé ces données pour l'ésoméprazole (isomère S de l'oméprazole !) ou le pantoprazole (2).

Deux autres études se sont intéressées aux possibles répercussions cliniques de cette éventuelle interaction :

→ Une étude rétrospective sur 1010 patients a été succinctement publiée (3). Réalisée sur une base de données médicale et pharmaceutique, elle a mesuré l'incidence de survenue des infarctus du myocarde après 1 an de traitement par clopidogrel chez 3 groupes de patients âgés de moins de 65 ans : groupe clopidogrel seul, groupe clopidogrel associé à un IPP à faible dose et groupe clopidogrel associé à un IPP à forte dose. Dans l'analyse des données tenant compte des co-morbidités des patients, une différence significative d'incidence de survenue des infarctus du myocarde est retrouvée entre le groupe IPP à forte dose (incidence de 11.38%) et le groupe placebo (incidence de 2.6%).

→ Une autre étude, présentée à la session scientifique 2008 de l'American Heart Association et émanant de chercheurs d'une compagnie américaine d'assurance santé et de distribution de médicaments (4), a montré chez 16690 patients traités par clopidogrel après dilatation coronaire avec ou sans pose de stent(s), que le risque de développer un événement cardiovasculaire majeur (notamment infarctus du myocarde et AVC) dans les 12 mois est 50% plus élevé chez les patients associant un IPP au clopidogrel par rapport aux patients traités par clopidogrel seul (4).

Bien entendu, ces études sont critiquables sur le plan de leur méthodologie et de leur signification clinique et il est bien difficile en l'état d'en tirer une quelconque conclusion, d'autant plus qu'une autre étude, elle aussi présentée à la session scientifique 2008 de l'American Heart Association, a retrouvé une possible augmentation du risque de développer un événement cardiovasculaire majeur en cas de prise d'IPP, que celle-ci soit ou non associée à la prise de clopidogrel (5). Par ailleurs, on peut rappeler que l'existence d'un polymorphisme génétique de l'isoenzyme CYP2C19 pourrait lui aussi expliquer une moins bonne efficacité du traitement chez certaines personnes en raison d'une moindre métabolisation du clopidogrel en sa forme active.

En décembre 2008, le groupe de travail « interactions » de l'Afssaps a ajouté à son thésaurus l'interaction du clopidogrel avec les IPP en général comme « à prendre en compte ». Même si des données cliniques complémentaires sont désormais nécessaires pour apporter une réponse claire à cette question et pour éventuellement dissocier l'effet des différents IPP commercialisés, il semble logique de ne prescrire un IPP, en association au clopidogrel, qu'en cas de bénéfice réel attendu pour le patient.

(1) J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60 (2) Am Heart J 2009;157:148.e1-148.eS (3) JACC 2008; 52 :1038-9 (4) Media release: 11 nov 2008. from <http://www.medcohealth.com> (5) Circulation 2008; 118:S 815 (Abstract 3999)

## Vos Observations :

### **Un tableau malformatif sous carbimazole (NEOMERCAZOLE®)**

Un nouveau-né, né à terme, est hospitalisé dès sa naissance en unité de réanimation en raison d'une détresse respiratoire pour laquelle une intubation nasale se révèle impossible. Le bébé, finalement intubé par la bouche, présentait en fait un syndrome malformatif associant une atrésie choanale bilatérale et une fistule oeso-trachéale latéralisée à droite. Le bilan à la recherche d'autres malformations se révélera négatif. L'enfant rejoindra son domicile un mois et demi après sa naissance, après deux interventions chirurgicales. La maman de cet enfant, atteinte d'une maladie de Basedow, avait reçu pendant tout le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse du carbimazole, substitué à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre par du benzylthiouracile (BASDENE®).

#### Nos commentaires

*Le carbimazole est un antithyroïdien de synthèse, rapidement métabolisé en méthimazole, biologiquement actif. La littérature internationale rapporte une quarantaine d'observations de nouveaux-nés exposés au carbimazole ou au méthimazole pendant au moins le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et qui présentent des tableaux malformatifs homogènes à type d'aplasies circonscrites du cuir chevelu, atrésies des choanes, atrésies de l'œsophage avec fistule oesotrachéale, dysmorphies faciales et anomalies de la paroi abdominale. Ces anomalies peuvent être isolées ou associées.*

*La concordance de ces tableaux a conduit à privilégier chez la femme enceinte l'utilisation de PTU (propylthiouracil), molécule qui traverse peu le placenta et avec laquelle il n'a pas été décrit à ce jour de tableau malformatif associé (on dispose de données plus restreintes en ce qui concerne le benzylthiouracil, molécule commercialisée en France uniquement et qui par principe de précaution, n'est donc pas à prescrire en priorité lors de la grossesse)*

*Récemment, des auteurs argentins (1) ont évoqué le rôle possible de la pathologie dans la survenue de ces malformations en s'appuyant sur le fait que dans une étude cas-témoin, les atrésies des choanes ont été observées chez des bébés exposés au carbimazole à des périodes de grossesse très variables, voire très tardives (après le 7<sup>ème</sup> mois). L'hypothèse du rôle malformatif de la pathologie reposerait sur le fait que, chez les patientes hyperthyroïdiennes traitées par carbimazole/méthimazole, la conversion périphérique par la désiodase de type I de la T4 en*

*T3, très importante au cours de la pathologie, n'est pas inhibée par le traitement (ce qui n'est pas le cas lorsque la patiente est traitée par le PTU qui inhibe cette conversion); dans ces conditions, un excès de T3 pourrait traverser le placenta et se fixer au niveau cérébral (de la T3 a été effectivement retrouvée dans le tissu cérébral foetal de bébés dont les mamans sont atteintes d'hyperthyroïdie), entraînant potentiellement un effet délétère.*

*Ce dernier point, qui nécessite bien sûr d'être confirmé, ne change de toute façon pas l'attitude thérapeutique à privilégier lors de la grossesse. En effet, le PTU reste le traitement de choix chez la femme enceinte, même dans l'hypothèse où la pathologie participerait aux malformations observées.*

(1) American Journal of Medical Genetics 2008;146A:2390-5

#### **A suivre...**

Nous avons évoqué dans le dernier numéro des brèves, les récentes recommandations de l'Afssaps concernant 2 immunomodulateurs, le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) et le natalizumab (TYSABRI®) et la survenue de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients traités par ces molécules.

L'AFSSAPS a, les 10 et 14 novembre dernier, diffusé 2 nouvelles lettres aux prescripteurs (<http://agmed.sante.gouv.fr>) concernant la survenue de cas de LEMP avec 2 autres anticorps monoclonaux :

- l'éfalizumab (RAPTIVA®), pour lequel 1 cas de LEMP a été rapporté en septembre 2008 aux Etats-Unis.
- le rituximab (MABTHERA®), pour lequel un cas de LEMP d'évolution fatale a été rapporté en juin 2008, et qui s'ajoute aux 76 cas de LEMP (suspectées ou confirmées) rapportés pour 1,5 millions de sujets exposés.

Ces données engagent à la vigilance chez les patients traités par immunomodulateurs et ainsi à :

- évoquer le diagnostic de LEMP devant la survenue de symptômes neurologiques inhabituels chez un patient traité (notamment troubles cognitifs, troubles visuels, hémiparésie, altérations de l'état mental ou du comportement) ;
- réaliser, dans ces circonstances, une évaluation appropriée comportant notamment une IRM et une ponction lombaire avec recherche d'ADN du virus JC dans le LCR ;
- suspendre le traitement en cas de suspicion de LEMP.

**Le centre régional de Pharmacovigilance se tient à votre disposition pour répondre à toute question concernant le bon usage du médicament et pour recueillir vos observations d'effets indésirables graves et/ou inattendus.**