

SOMMAIRE

Editorial

A propos de la sélectivité en pharmacologie, l'exemple du mirabégron 1

Vos questions

Est-ce que prendre la doxycycline le soir réduit le risque de phototoxicité ? 2

Anticoagulants oraux directs et vaccins administrés par voie IM 3

A suivre

Effets indésirables du paracétamol 4

Littérature

Troubles gastro-intestinaux sous AINS chez l'enfant 3

Vos observations

Bolus intra-veineux de méthylprednisolone et hépatotoxicité 3

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
R. Bordet
J. Dekemp
M. Denis
L. Gaboriau
S. Gautier
J. Pamart
E. M. Thillard

EDITORIAL – *A propos de la sélectivité en pharmacologie, l'exemple du mirabégron ...*

La sélectivité d'une molécule sur ses cibles d'action est une notion que les laboratoires mettent souvent en avant pour expliquer des effets secondaires moindres pour leurs spécialités. Une molécule est ainsi dite « sélective » lorsqu'elle présente une interaction préférentielle avec une cible particulière. Cependant, cette sélectivité n'est en aucun cas absolue, contrairement à ce que certaines informations laissent à penser...

Voici un nouvel exemple avec le mirabégron, nouvel agoniste « puissant et sélectif » des récepteurs bêta-3, récemment commercialisé sous le nom de Betmiga® dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité. En réalité, cette sélectivité pour les récepteurs bêta-3 ne signifie pas que la molécule ne stimule pas les autres récepteurs bêta (bêta-1 et bêta-2), pouvant amener à des effets cardiovasculaires et respiratoires notamment. Nous avons ainsi eu cet été le cas d'un patient qui a présenté dès le début du traitement par mirabégron, une élévation de la pression artérielle nécessitant un traitement anti-hypertenseur par péridopril à 4 mg/j puis 8 mg/j sans succès conduisant à la majoration du traitement anti-hypertenseur avec de l'amlodipine. Le mirabégron a finalement été arrêté au bout de 25 jours de traitement. Cette observation concernant le mirabégron n'est pas isolée et plusieurs agences du médicament (japonaise, anglaise et européenne) se sont inquiétées du profil de tolérance cardiovasculaire du mirabégron. La monographie française recommande d'ailleurs une surveillance de la pression artérielle lors du traitement...

Un exemple de plus, s'il en manquait, du principe de sélectivité (démontrée in vitro) cher aux laboratoires, mais qui ne correspond en fait pas à grand-chose en clinique et sur le plan pharmacologique. Attention donc aux nouvelles classes pharmacologiques dites « puissantes » et « sélectives » de leur cible et gardons toujours un œil critique !

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;203:167–72.; Eur Urol. 2016;69(2):311–23.; Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2014;21(10):960–7.; BIP.fr 2015, 22(3):32

**Petit rappel : la date de la
6ème Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance
est le 6 octobre 2016 de 9h00 à 17h00 sur le thème
« Pharmacovigilance et Psychiatrie ».**

N'oubliez pas de vous inscrire

Question : Est-ce que prendre la doxycycline le soir réduit le risque de phototoxicité ?

Pour rappel, la doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines, commercialisé depuis 1982, indiqué dans le traitement par voie orale de l'acné et dans le traitement préventif du paludisme dans les pays appartenant au groupe 3 (zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou de multirésistance). Cette molécule est bien connue pour son risque de phototoxicité, qui peut être problématique notamment lors de son utilisation en prophylaxie du paludisme. Cette phototoxicité semble dose-dépendante pour la doxycycline : des études ont en effet retrouvé un risque de phototoxicité respectivement de 3, 20 et 42 % pour des doses de doxycycline de 100, 150 et 200 mg (1,2).

Parmi les mesures de prévention de la phototoxicité, des professionnels de santé recommandent parfois la prise du médicament le soir au cours du repas, au moins 1 h avant le coucher (3). Cette stratégie peut effectivement s'appliquer aux médicaments à risque de photosensibilité dont la pharmacocinétique est adaptée (4). Ainsi, une étude a été réalisée avec un antibiotique de la famille des fluoroquinolones, la loméfloxacin, connue pour ce type d'effets indésirables (5). Le pic plasmatique de loméfloxacin est obtenu 1 à 2 heures après la prise du médicament et un état d'équilibre est obtenu au bout de 2 jours de traitement. La demi-vie d'élimination est quant à elle de 8 heures. Les auteurs de cette étude ont comparé le risque de phototoxicité dans deux groupes : le premier groupe prenait la loméfloxacin le soir, soit 16 heures avant une exposition aux UVA et le second groupe le matin deux heures avant une exposition aux UVA. Le risque de phototoxicité était évalué par un indicateur qui s'appelle le MED (minimal erythema doses) et par la sévérité des réactions cutanées locales. Ce risque était statistiquement plus important dans le second groupe. Les auteurs concluaient ainsi que la prise de loméfloxacin le soir réduisait le risque de phototoxicité.

Par précaution, ce même principe pourrait être appliqué à la doxycycline (dont le pic

plasmatique est obtenu au bout de 2 à 4 heures mais dont la demi-vie d'élimination est de 18 à 22 heures). L'efficacité de cette mesure de prévention n'a à ce jour jamais été évaluée avec cette molécule (6). L'Institut Pasteur recommande néanmoins dans leurs conseils aux voyageurs cette mesure préventive. Bien évidemment, en l'absence de données complémentaires, les autres mesures de prévention secondaire habituelles sont indispensables : ne pas s'exposer entre 12 et 16 heures, éviter toute surexposition solaire, porter des lunettes de soleil, des chapeaux et des vêtements (t-shirt), utiliser une protection topique solaire adaptée. D'autres mesures, moins connues ou plus récentes, peuvent être entreprises, comme un régime alimentaire supplémenté en antioxydant, du fait de l'augmentation de radicaux libres impliqués dans le mécanisme de photosensibilité.

(1) *Journal of Dermatological Treatment* (1), 1989; (2) *Clinical and Experimental Dermatology* 1993; 18: 425-427; (3) *Bulletin épidémiologique hebdomadaire - BEH hors-série - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016 - 31/05/2016*; (4) *Drug Saf.* 2011;34:821-37; (5) *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(5):587-91; (6) *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):e69-e71

A suivre ...

Une revue de la littérature, récemment publiée (1), s'est intéressée aux effets indésirables en rapport avec l'utilisation du paracétamol, notamment chez les patients qui en prennent régulièrement. En effet, en plus de l'hépatotoxicité bien connue et possible dès la posologie de 3 à 4 g/j, les auteurs de cette revue ont retrouvé, de manière significative, des manifestations indésirables d'ordre cardiovasculaire (infarctus du myocarde, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral), gastro-intestinal (saignements gastro-intestinaux) et rénal (diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation des concentrations sériques de créatinine, survenue d'insuffisance rénale aiguë), dont le risque augmenterait avec la dose journalière reçue. Ces données à confirmer soulignent cependant l'importance de bien informer nos patients sur les risques à augmenter les doses de paracétamol et sur la nécessité, en cas d'inefficacité, de reconsulter pour adapter le traitement antalgique.

(1) *Ann Rheum Dis* 2016 Mar;75(3):552-9

Littérature : Troubles gastro-intestinaux sous AINS chez l'enfant

Une étude italienne récente (1) s'est intéressée, dans une population pédiatrique, à la survenue des troubles gastro-intestinaux suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces effets indésirables des AINS, déjà bien connus chez l'adulte, résultent à la fois de la diminution de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase 1 et d'une action toxique directe sur les muqueuses intestinales. Cette étude a inclus rétrospectivement, sur une période de 8 ans (de janvier 2005 à janvier 2013) auprès de 8 centres de gastroentérologie pédiatrique, tous les enfants hospitalisés pour une hémorragie gastro-intestinale supposée être en rapport avec la prise d'AINS et ayant nécessité une endoscopie. Au total, 51 enfants (moyenne d'âge : 8 ans) pour lesquels les principaux troubles rapportés étaient des hématoméses (33,3 % des cas), des douleurs abdominales et brûlures d'estomac (31,3 % des cas) et des mélénas (7,8 % des cas) ont été inclus. L'endoscopie gastro-intestinale mettait en évidence des lésions gastriques dans 62% des cas, duodénales dans 33 % des cas et œsophagiennes dans 15% des cas. Le saignement s'est pratiquement toujours résolu spontanément (94 % des cas) et une hémostase endoscopique a été nécessaire pour les 6 % de cas restant (une réapparition des saignements après 48h a été observée dans un cas). Il est intéressant de noter que les hématoméses sont apparues plus préférentiellement chez les jeunes enfants (moins de 3 ans) tout comme les lésions proximales. Lorsqu'un protecteur gastrique était associé (dans 9,8 % des cas) à l'AINS, en particulier en cas de posologie élevée et/ou de traitement long, la durée moyenne de traitement avant la survenue de l'hémorragie était deux fois plus longue.

Les AINS avec lesquels ces effets ont été observés étaient le plus souvent l'ibuprofène (68,6 %) suivi par le kétoprofène (9,8 %) puis par l'acide acétylsalicylique (7,8 %). Ils étaient utilisés dans un but majoritairement antalgique (56,9 %) et aussi antipyrétique (41 %) mais rarement anti-inflammatoire (2 %). Signalons par ailleurs que dans 47 % des cas, l'utilisation de l'AINS était inappropriée en termes notamment de dose/poids et de nombre d'administration journalière et que la prise du traitement s'était faite sans prescription médicale dans 31,4 % des cas.

Ainsi, cette étude, qui confirme les données d'une étude française plus ancienne (2), souligne le risque gastro-intestinal associé à l'utilisation des AINS en tant qu'antalgique ou antipyrétique chez les enfants, même lors de traitement de durée brève. Pour ces médicaments qui sont en vente libre et qui sont sujets à l'automédication, une information systématique des parents semble nécessaire, d'autant plus que d'autres risques, infectieux notamment, semblent être associés également lors de leur utilisation en pédiatrie.

(1) *World J gastroenterol* 2016 feb 22(5):1877-1883

(2) *Thérapie* 2007 Mars-Avril; 62 (2): 173-176

Vos Observations : Bolus intra-veineux de méthylprednisolone et hépatotoxicité

Nos confrères du CRPV de Lyon ont rapporté le cas d'une jeune fille de 26 ans, suivie pour une sclérose en plaques, qui a présenté plusieurs épisodes d'hépatite aigüe (dont un particulièrement sévère avec un taux d'alanine aminotransférase à 41 fois la normale et un taux de prothrombine à 45 %) dans les quelques jours ou semaines ayant suivi l'administration de bolus de méthylprednisolone. Initialement, ces troubles hépatiques avaient été imputés au tériflunomide (AUBAGIO®) que cette jeune fille recevait et auquel étaient ajoutés, lors de poussées plus sévères, des bolus de méthylprednisolone. Or, lorsque le tériflunomide a été interrompu, cette patiente a continué à présenter d'importantes perturbations du bilan hépatique après chaque bolus de méthylprednisolone.

Cet effet est décrit dans la bibliographie (1, 2) qui rapporte une quinzaine de cas d'hépatotoxicité à type d'hépatite survenant quelques jours à quelques semaines après l'administration de bolus de méthylprednisolone administrés dans le cadre de poussées de maladies auto-immunes. Le lien avec le traitement n'est souvent établi qu'après de nombreuses récurrences et les troubles sont en général récurrents à chaque administration. Les lésions histopathologiques retrouvées sont très variables d'un sujet à l'autre, pouvant aller d'une simple élévation asymptomatique des transaminases à la survenue d'une hépatite fulminante parfois fatale. Pour tous ces cas, les examens complémentaires effectués n'ont pas révélé d'autres étiologies possibles.

Le mécanisme évoqué est incertain mais le rôle cytotoxique du TNF-alpha semble incriminé (3).

Cet événement indésirable, qui n'est décrit qu'avec les bolus intra veineux de méthylprednisolone, n'est toujours pas mentionné à ce jour dans le Résumé des Caractéristiques de la méthylprednisolone mais devrait être pris en compte prochainement. Il mérite d'être connu compte tenu de sa gravité et de la large utilisation de cette thérapeutique.

(1) *Neurologist*. 2015 Jun;19:153-4 ; (2) *Hepat Mon*. 2011 Aug;11:656-61; (3) *Med Princ Pract*. 2011;20:291-3

Vos questions : Anticoagulants oraux directs (AOD) et vaccins administrés par voie intra-musculaire?

L'immunogénicité des vaccins est meilleure lorsqu'ils sont administrés par voie intra musculaire plutôt que par voie sous cutanée. Or, la voie intramusculaire n'est pas recommandée chez les patients sous anticoagulants en raison d'un risque plus important de survenue d'hématome.

Ainsi, pour les patients traités par antivitaminiques K, il est recommandé d'administrer les vaccins par voie sous-cutanée et d'exercer une pression locale directe pendant au moins 5 minutes (1). La vaccination peut cependant être faite dans le muscle deltoïde avec une aiguille fine suivie d'une compression forte et prolongée.

En ce qui concerne les AOD, les modalités peuvent varier selon les molécules. Ainsi, le rivaroxaban (XARELTO®) qui est administré en une seule prise par jour dans la plupart de ses indications (contrairement au dabigatran et à l'apixaban) présente une demi-vie courte (comprise entre 5 et 9 heures chez le sujet jeune). Cela permettrait, selon certains auteurs et en accord avec les recommandations sur la prise en charge des patients traités par AOD nécessitant une intervention chirurgicale à faible risque hémorragique, de vacciner les patients juste avant la nouvelle prise journalière de rivaroxaban afin de minimiser le risque d'hématome (2). En cas de traitement par dabigatran ou apixaban, administrés quant à eux deux fois par jour et dont les demi-vies sont respectivement de 12 - 17 heures et de 8 - 15 heures, il est possible d'envisager le saut de la dernière prise avant de pratiquer la vaccination. Bien évidemment, toute interruption du traitement devra se faire après la prise en compte des facteurs de risque hémorragique et thrombotique propres à chaque patient (âge, poids extrême, fonction rénale et hépatique, co-médications, pathologies associées...).

Enfin, chez l'insuffisant rénal, un intervalle plus long entre la dernière prise d'AOD et l'injection IM pourrait être nécessaire : de 48 heures avec le rivaroxaban et l'apixaban et de 72 heures avec le dabigatran.

La question de la vaccination en IM chez les patients anti-coagulés se pose d'autant plus à cette période de l'année qu'arrive la campagne de vaccination antigrippale...

(1) Guide de la vaccination <http://www.inpes.santepubliquefrance.fr> ; (2) *Travel Med Infect Dis.* 2014 ;12(1):7-19

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



**INSCRIPTION à la 6^{ème} JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
/ADDICTOVIGILANCE
6 octobre 2016 à Lille
(Amphithéâtre Multimédia de la faculté de Médecine)
Thème : Pharmacovigilance et Psychiatrie**

Nom :

Prénom :

Profession :

Adresse :

.....

.....

Téléphone :

Mail :

Pas de frais d'inscription

- Souhaite participer à la journée du 6 octobre 2016
- Mangera au CROUS étudiant

Fait à, le

Signature

**Merci de faxer ce bulletin au CRPV de Lille :
03.20.44.56.87
avant le 30 septembre 2016**