

SOMMAIRE

Editorial

Prescrire du péridopril : un
exercice désormais difficile ! 1

Littérature

Interaction entre les inhibiteurs
de la recapture de la sérotonine
et le Tamoxifène 2

A suivre...

Mucolytiques chez l'enfant 2

Vos questions

Un traitement prophylactique
par Paracétamol diminue t-il
l'efficacité vaccinale ? 3

Vos observations

PREVISCAN® et insuffisance
rénale aiguë 3

ARIXTRA® et thrombopénie 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

J. Caron
S. Gautier
S. Deheul
J. Dekemp
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 31, Avril – Juin 2010

EDITORIAL - Prescrire du péridopril : Un exercice désormais difficile !

En avril 2009, alors que les génériques du COVERSYL® se multipliaient, le laboratoire commercialisant ce princeps mettait sur le marché une nouvelle formulation destinée à améliorer la stabilité du produit. L'ancienne formulation était constituée de péridopril tert-butylamine dosé à 2 mg, 4 mg ou 8 mg, alors que la nouvelle formulation est constituée de péridopril arginine dosé à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg. Ces dosages différents sont dus au fait que les 2 sels, arginine ou tert-butylamine, ont des poids moléculaires différents, l'équivalent péridopril restant identique. Un tableau édité par l'Afssaps permet de faire la conversion.

Péridopril tert-butylamine	Péridopril arginine (COVERSYL® nouvelle formulation – alias BIOCOVERSYL®)	Equivalent en péridopril (fraction thérapeutique active)
2 mg	2,5 mg	1,67 mg
4 mg	5 mg	3,35 mg
8 mg	10 mg	6,73 mg

Par ailleurs et à ce jour, parallèlement au COVERSYL® nouvelle formulation à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, plusieurs génériques, tous constitués de péridopril tert-butylamine et donc dosés à 2 mg, 4 mg ou 8 mg, sont commercialisés, compliquant la prescription et la délivrance.

La confusion est ainsi générée, comme en témoigne une notification récente au CRPV de Lille, heureusement sans conséquence clinique, d'un patient, arrivant à la pharmacie avec une prescription de COVERSYL® 10 mg, que le pharmacien a converti en prescription de péridopril générique à 10 mg au lieu des 8 mg attendus. Cette erreur est loin d'être anecdotique et l'Afssaps a été avisée de cas de signalements d'erreurs médicamenteuses. Dans ces conditions, l'Afssaps a rappelé dans son bulletin des vigilances d'octobre 2009 que la prescription des médicaments génériques du COVERSYL® devait mentionner la DCI, suivie de la nature du sel c'est-à-dire **péridopril arginine** ou **péridopril tert-butylamine**, accompagnée du dosage correspondant selon le tableau d'équivalence ci-dessus.

Outre le fait que les médecins ont déjà des difficultés à prescrire en DCI et probablement plus encore à préciser la nature du sel de péridopril prescrit, on ne peut que s'étonner de l'arrivée sur le marché d'une « nouvelle » spécialité de péridopril qui, malgré des arguments d'amélioration de stabilité du produit, ne semble qu'un « me too » de la spécialité initiale (l'ASMR accordée par la commission de la transparence au COVERSYL® nouvelle formulation est d'ailleurs de niveau V). On s'étonne de plus que cette spécialité, dont l'AMM en France a été accordée sous le nom de BIOCOVERSYL®, se vende sur le marché sous le nom de COVERSYL®, ajoutant ainsi à la confusion.

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

Brèves de la Littérature :

Interaction entre les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et le tamoxifène

L'effet pharmacologique principal du tamoxifène est lié à son métabolite actif, l'endoxifène, dont la formation est catalysée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Il est donc logique de penser que l'utilisation concomitante de certains médicaments inhibant l'activité du CYP2D6 avec le tamoxifène puisse être susceptible de diminuer l'efficacité clinique de ce dernier. Parmi les molécules inhibitrices du CYP2D6, on trouve, entre autres, la paroxétine et la fluoxétine, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Or les IRS sont fréquemment prescrits chez les femmes atteintes d'un cancer du sein pour traiter bien sûr une dépression associée à cette pathologie, mais aussi parfois pour traiter les bouffées de chaleur qui sont un effet indésirable classique du traitement du cancer du sein par le tamoxifène.

Récemment, une étude ayant pour objectif d'évaluer les conséquences cliniques d'une exposition concomitante au tamoxifène et à un IRS a montré que le risque de décès par cancer du sein augmentait chez les femmes utilisant de manière concomitante la paroxétine et le tamoxifène (1). Pour réaliser cette analyse, les auteurs ont utilisé les données venant d'une base canadienne et ont ainsi sélectionné une cohorte de 2430 femmes traitées par IRS et tamoxifène entre 1993 et 2005. Parmi ces femmes, 44% sont décédées pendant le suivi qui a été de 2,4 ans en moyenne, dont 15,4% d'un cancer du sein. Après ajustement sur l'âge, la durée de traitement par le tamoxifène et sur d'autres facteurs confondants, il apparaît que le risque de décès par cancer du sein est augmenté de façon proportionnelle à la durée d'exposition au tamoxifène et à la paroxétine (augmentations respectives de 24%, 54% et 91% du risque de décès par cancer du sein pour un temps d'exposition aux deux produits de 25%, 50% et 75% du temps de traitement). Il n'a en revanche pas été trouvé de risque de décès en excès avec la prise d'autres IRS (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, citalopram). Ceci est surprenant en ce qui concerne la fluoxétine, inhibitrice elle-aussi du CYP2D6, mais le nombre plus faible de patientes sous fluoxétine (253 contre 630 sous paroxétine) explique peut être ce résultat.

Ces données sont en accord avec ce qui est attendu d'un point de vue pharmacocinétique et confirmeraient les éléments d'une étude américaine, présentée à l'ASCO, qui montrait un risque de récurrence du cancer du sein multiplié par 2 en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du

CYP2D6 et du tamoxifène (2). En revanche, elle va à l'encontre d'une étude hollandaise qui n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de récurrence de cancer du sein en cas d'utilisation d'un inhibiteur du CYP2D6 avec le tamoxifène (3).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les patientes dont le métabolisme du CYP2D6 est limité (cytochrome soumis à un polymorphisme génétique) auraient une réponse au tamoxifène moins bonne avec un risque augmenté de récurrence du cancer du sein et une rémission plus courte (4).

Ces résultats contradictoires nécessitent certes d'être mieux évalués mais ont fait l'objet néanmoins d'une expertise à l'Afssaps et à l'EMA en 2009, conduisant à déconseiller l'association entre tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine. Il faut donc privilégier dans ces circonstances des molécules faiblement inhibitrices du CYP2D6 ayant une bonne efficacité à la fois sur la dépression et sur les bouffées de chaleur comme le citalopram ou la venlafaxine (5).

(1) *BMJ* 2010 ; 340 :255-63 et 224-5; (2) *J Clin Oncol* 2009;27:CRA509 ; (3) *J Clin Oncol* 2010;28:2423- 9 ; (4) *Pharmacogenomics J* 2009 ;9 :258-64; (5) *Am J Psychiatry* 165 :10,1251-5

A suivre...

Mucolytiques chez l'enfant

Nous vous avons fait part des résultats d'une enquête de pharmacovigilance portant sur l'utilisation des mucolytiques (acétylcystéine, carbocystéine, méglumine benzoate et héliodine) chez les nourrissons dans les brèves n° 29 de novembre-décembre 2009. Les résultats de cette enquête avaient amené la Commission Nationale de Pharmacovigilance à conseiller, dans l'attente d'une décision officielle, la contre-indication de ces mucolytiques chez l'enfant de moins de 2 ans.

Une décision officielle a été prise le 29 avril 2010 et a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé (1). Trois spécialités mucolytiques, exclusivement réservées au nourrisson, ont été retirées du marché et des modifications de l'AMM, des notices et des étiquetages d'une vingtaine de spécialités indiquées à la fois chez l'enfant et le nourrisson ont été réalisées.

Par ailleurs, l'Afssaps est en train de ré-évaluer l'ensemble des médicaments indiqués dans la prise en charge de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson, en particulier des antitussifs aux propriétés antihistaminiques indiqués dans le traitement des toux bénignes. Les résultats de cette réévaluation devraient être connus courant septembre 2010.

(1) http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c939234cdd540cb105e8c4c892b4dafc.pdf

Vos questions : Un traitement prophylactique par paracétamol diminue-t-il l'efficacité vaccinale ?

Les monographies françaises et anglo-saxonnes ne signalent pas d'interaction entre le paracétamol et la vaccination. Cependant, une publication récente du Lancet (1) a posé la question d'une éventuelle diminution de l'efficacité vaccinale en cas de traitement prophylactique par le paracétamol. En effet, cette étude tchèque a comparé la prise prophylactique systématique après vaccination (primovaccination et injections de rappel) de paracétamol toutes les 6-8 heures à l'absence de prise systématique d'antipyrétiques/antalgiques chez 459 bébés vaccinés contre le pneumocoque par un vaccin injectable hexavalent (diphtérie, tétanos, polio, hépatite B et hémophilus influenzae type B) et par un vaccin oral contre le rotavirus. Les auteurs ont montré que le paracétamol diminuait comme attendu le nombre d'enfants ayant une température supérieure à 38°C. En revanche, chez les enfants traités de façon systématique par le paracétamol, le taux d'anticorps contre les sérotypes du pneumocoque, de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et du Hib sont plus faibles que dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement systématique. Cet effet persiste après rappel pour les anticorps antitétaniques et antipneumococciques, à l'exclusion du sérotype 19F.

Le mécanisme de cette diminution de la réponse immunitaire primaire s'expliquerait par une interaction du paracétamol avec la réponse inflammatoire et notamment par un mécanisme d'interaction précoce au niveau des cellules présentatrices d'antigènes. Ce mécanisme pourrait être conforté par le fait qu'il existe une moins bonne réponse immunitaire primaire chez les enfants qui reçoivent du paracétamol immédiatement après la vaccination (sans attendre les signes éventuels d'une inflammation - fièvre notamment) versus les enfants chez lesquels on a utilisé le paracétamol lorsque la fièvre était bien établie.

Au total, à ce jour, la signification clinique de ces résultats immunologiques reste mal évaluée et nécessite d'être approfondie par d'autres études. Cela pourrait néanmoins remettre en cause l'administration prophylactique systématique de paracétamol au moment de la vaccination, et il semble peut-être judicieux, au vu de ces résultats, d'attendre la survenue d'une fièvre pour administrer des antipyrétiques après une vaccination.

(1) Lancet 2009 ;374 :1339-50 et Lancet 2009 ;374 :1305-06

Vos observations :

Un homme âgé de 72 ans, traité depuis le 12 février 2010 par la fluindione (PREVISCAN®), présente début mars une insuffisance rénale aiguë avec une créatinine à 47 mg/L alors que celle-ci était à 13,3 mg/L en novembre 2009. Cette insuffisance rénale aiguë est associée à une érythrodermie. Une biopsie rénale est effectuée, mettant en évidence l'existence d'une néphrite interstitielle aiguë. Dans les antécédents de ce patient, on retrouve une cardiopathie ischémique, une insuffisance rénale chronique modérée, un asthme immuno-allergique et une maladie de l'oreille pour laquelle le PREVISCAN® était prescrit. Le patient gardera comme séquelle une majoration de son insuffisance rénale chronique.

Nos commentaires :

Les néphropathies interstitielles aiguës après traitement par fluindione sont décrites de façon exceptionnelle. Il s'agit d'effets indésirables qui apparaissent dans des délais de 3 à 6 semaines en moyenne après le début du traitement (des délais plus tardifs, de plusieurs mois, ont plus rarement été décrits). La symptomatologie peut être exclusivement rénale mais est le plus souvent associée à des symptômes extra-rénaux : atteinte cutanée (érythrodermie), fièvre, hyperéosinophilie et atteinte hépatique⁽¹⁾. L'atteinte rénale s'intègre donc dans un tableau de syndrome d'hypersensibilité (alias DRESS syndrome). La chronologie des événements est souvent évocatrice et, en cas d'arrêt du traitement par la fluindione, la fonction rénale s'améliore habituellement rapidement en quelques jours. Quelquefois, cette régression est plus lente et nécessite la mise en place d'une corticothérapie transitoire. La réintroduction de la fluindione amène à une réapparition des effets indésirables, souvent plus graves et apparaissant dans des délais plus courts (d'une semaine à 10 jours), évoquant ainsi un mécanisme immuno-allergique. L'échographie rénale est le plus souvent normale, sans dilatation des voies urinaires, la protéinurie est faible et le diagnostic de certitude repose sur la biopsie rénale qui montre un infiltrat inflammatoire interstitiel diffus ou plus souvent segmentaire, prédominant dans le cortex profond et la médullaire superficielle. Le mécanisme serait cellulaire, avec un infiltrat essentiellement composé d'éléments mononucléés de type cellules T, monocytes, macrophages auxquels s'associe toutefois un œdème interstitiel⁽²⁾. Dans tous les cas, lorsque le diagnostic de néphrite interstitielle immuno-allergique est avéré avec la fluindione, il ne faut pas réintroduire ce traitement et le remplacement doit être fait par un antivitamine K d'une autre classe chimique, en pratique par un dérivé coumarinique.

1) Néphrologie et Thérapeutique 2009 ;5 :292-8

2) Néphrologie et Thérapeutique 2008 ;4 :339-46

Vos observations :

Une femme âgée de 66 ans est hospitalisée en février 2010 pour un syndrome infectieux et un oedème du bras gauche dans un contexte de cancer de la thyroïde avec métastases pulmonaires. Au cours de cette hospitalisation elle reçoit, devant une suspicion de thrombose veineuse du membre supérieur gauche, un traitement à dose préventive par fondaparinux (ARIXTRA®). Trois jours après l'instauration du traitement, une thrombopénie apparaît (à 50000 G/L). Notons que cette patiente avait déjà présenté un épisode de thrombopénie sévère en novembre 2009 lors du traitement de deux épisodes successifs de thromboses veineuses périphériques par de l'ARIXTRA® (à dose curative). Ces thrombopénies ont été résolutes à chaque arrêt du fondaparinux.

Des thrombopénies d'un mécanisme similaire à celui des TIH (thrombopénies induites par l'héparine) sont elles décrites avec le fondaparinux ?

Nos commentaires :

Lors de traitements par héparine ou HBPM, certains patients peuvent présenter une TIH immunoallergique de type 2 avec la genèse d'anticorps IgG anti PF4. Ces anticorps vont se lier aux complexes héparine/HBPM-PF4 et provoquer l'activation des plaquettes avec pour conséquence une agrégation plaquettaire et la libération de facteurs procoagulants à l'origine de thromboses. La TIH de type 2 survient environ 1 semaine après la mise en route du traitement par héparine.

En ce qui concerne le fondaparinux, pentasaccharide de synthèse qui correspond à la séquence active de l'héparine et qui porte l'activité inhibitrice du facteur Xa, un anticorps anti PF4 a été mis en évidence chez certains patients sous fondaparinux mais cet anticorps ne semble pas pouvoir entraîner le développement d'une TIH de type 2. En effet, dans ce cadre, c'est la formation du complexe PF4-héparine/HBPM qui permet de révéler les sites de fixation des anticorps anti PF4 et donc d'entraîner l'activation plaquettaire. En ce qui concerne le fondaparinux, il n'y a vraisemblablement pas de liaison avec le PF4 et donc pas de genèse de complexe capable de provoquer l'activation plaquettaire (in vitro, les anticorps anti PF4 ne réagissent pas avec le complexe fondaparinux/PF4). Les essais cliniques du fondaparinux n'ont d'ailleurs pas révélé de TIH de type 2.

Récemment cependant, en 2007 et 2008, la littérature a rapporté 3 cas de thrombopénie pouvant faire évoquer une TIH de type 2, telle que définie avec les héparines ou HBPM⁽¹⁻³⁾. Le premier cas concerne une femme de 48 ans qui a présenté au bout de 7 jours de traitement par fondaparinux une thrombopénie à 39 G/L, un infarctus bilatéral des glandes surrénales et une thrombose veineuse profonde de la veine poplitée droite mise en évidence au 12^{ème} jour du traitement. Le fondaparinux a été arrêté et l'évolution a été favorable sous argatroban et warfarine. Des anticorps anti PF4 ont été retrouvés et le test de libération de sérotonine en présence du sérum du patient s'est avéré fortement positif. On ne sait pas si la patiente avait déjà ces anticorps anti PF4 avant de débiter le traitement par fondaparinux. Le deuxième cas, des mêmes auteurs, concerne une femme de 87 ans, qui reçoit en post-opératoire d'une chirurgie de prothèse de hanche du fondaparinux à raison de 2.5 mg par jour. Cinq jours après le début du traitement, les plaquettes chutent de 66% (de 275 à 73G/L). Les tests d'agrégation plaquettaire sont positifs à l'héparine de bas poids moléculaire (reçue en pré-opératoire en dose unique), et au fondaparinux, et des anticorps anti PF4 sont présents. Le troisième cas concerne une femme de 71 ans qui a présenté 11 jours après le début d'un traitement par fondaparinux une thrombopénie à 50 G/L. Les tests de laboratoire ont révélé une réponse immunologique positive au fondaparinux.

Enfin, une dernière observation rapporte, chez une femme de 66 ans, la survenue rapide d'une thrombopénie après l'introduction de fondaparinux. La patiente n'avait pas eu d'exposition préalable à l'héparine et la recherche des anticorps anti PF4 s'est révélée négative. Le fondaparinux a ensuite été réintroduit, sans récurrence de l'effet (4).

La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte quant à elle quelques cas de thrombopénies dans lesquelles le fondaparinux est suspecté, mais ces cas ne permettent pas de savoir si les mécanismes relèvent d'une TIH.

Au total, ces quelques observations, exceptionnelles, semblent mettre en évidence un risque de thrombopénie avec le fondaparinux, dont l'origine est peut-être immunoallergique avec la présence d'anticorps anti PF4 retrouvés dans certaines observations, évoquant donc une TIH. Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence puisque de façon paradoxale, le fondaparinux est souvent utilisé avec succès en relais de l'héparine en cas de TIH. Ce risque ne peut cependant pas être écarté devant une diminution brutale des plaquettes au cours d'un traitement par fondaparinux.

(1) N Engl J med 2007 ;356 :2653-4; (2) Thromb Haemost 2008 ;6 ;1243-6; (3) Thromb Haemost 2008 ;99 ;779-81; (4) Intern Emerg Med. 2010 May 5. [Epub ahead of print]