

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord –
Pas de Calais
C.H.R.U.
Place de Verdun
59045 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18
Ligne CHRU : 03 20 44 54 49
Fax : 03 20 44 56 87
E-mail :
pharmacovigilance@chru-lille.fr

SOMMAIRE

Editorial

Aliskirène : inhibiteur de la
rénine 1

Littérature

Carbamazépine et thyroïde 2

Colchicine 2

A suivre...

Interaction entre IPP et
clopidogrel 2

Vos questions

Les mucolytiques 3

Vos observations

Crise d'épilepsie partielle et
SPOTOF 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

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

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 29, Novembre-Décembre 2009

EDITORIAL :

L'aliskirène (RASILEZ[®]) est le premier inhibiteur de la rénine à être commercialisé en France. Au niveau des cellules myoépithéliales de l'appareil juxtaglomérulaire, l'aliskirène se lie directement à la rénine dans ses granules de stockage et inhibe ainsi l'action de cet enzyme qui normalement libère l'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène.

Cet antihypertenseur, commercialisé tout récemment en France, a obtenu une AMM européenne en 2007 dans le « traitement de l'hypertension artérielle essentielle », mais la Commission de la Transparence en France, en l'absence d'étude de morbi-mortalité cardio-vasculaire avec ce produit, a estimé que l'aliskirène ne constituait pas un traitement de première intention de l'HTA.

Sur le plan pharmacocinétique, plusieurs particularités doivent attirer l'attention : l'aliskirène est un substrat de la P-gp, ce qui contribue à expliquer une biodisponibilité faible du produit (2 à 3%) et une pharmacocinétique non linéaire. La métabolisation de l'aliskirène est minime et le produit, vraisemblablement là encore par l'intermédiaire de la P-gp, s'élimine principalement par voie biliaire et dans les selles sous forme inchangée (78%). La demi-vie d'élimination du produit est longue (40 heures en moyenne) et mérite d'être gardée en mémoire dans certaines circonstances (par exemple en anesthésiologie).

Sur le plan de la sécurité (en notant que la diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent), et notamment sur les quelques données évoquées ci-dessus, il est important de souligner que :

- l'aliskirène peut, au même titre que d'autres inhibiteurs du SRA (IEC, ARAII), entraîner des angioedèmes, des hyperkaliémies et/ou insuffisances rénales aiguës notamment en cas de facteurs favorisants associés (déplétion hydrosodée et/ou hypovolémie, sténose artérielle rénale ...)
- l'affinité de l'aliskirène pour la P-gp conduit à des interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou les inhibiteurs (ou substrats) de ce transporteur, susceptibles de modifier la biodisponibilité du produit. L'association est ainsi contre-indiquée avec la ciclosporine, déconseillée avec le jus de pamplemousse et nécessitant des précautions d'emploi avec des inducteurs (millepertuis, rifampicine) ou inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides, amiodarone) de la P-gp ;
- enfin, comme pour les IEC et les ARAII, l'aliskirène (et les autres inhibiteurs de la rénine qui ne manqueront pas d'arriver sur le marché) ne doit pas être utilisé pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (ou chez la femme désirant un enfant) et est formellement contre-indiqué au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse. L'action pharmacodynamique de ces produits au niveau de l'hémodynamique rénale du fœtus et du nouveau-né peut en effet conduire à une foetotoxicité et une toxicité néonatale grave. Cette information sur les risques foetotoxiques et néonataux des IEC et des ARAII a été maintes et maintes fois rappelée aux prescripteurs par l'Afssaps ces dernières années, mais des grossesses en présence de ces produits (et aux conséquences désastreuses) continuent malgré tout d'être signalées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Il est donc primordial que le RASILEZ[®] soit identifié, dès sa commercialisation, comme un antihypertenseur porteur de ce risque.

Brèves de la Littérature :

Carbamazépine et thyroïde

Chez l'épileptique, la carbamazépine (CBZ) peut affecter les taux circulants d'hormones thyroïdiennes en diminuant la FT4 sans modifier la TSH. Cette action de la CBZ fait d'ailleurs l'objet d'une précaution d'emploi dans la monographie du produit qui précise le risque d'hypothyroïdie clinique chez l'hypothyroïdien. Une étude clinique récemment publiée s'est attachée à évaluer la réversibilité de cette modification du bilan thyroïdien après arrêt du traitement par la CBZ (1). Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de 1 an chez des patients qui recevaient, à l'entrée dans l'étude, un traitement par CBZ depuis plus de 2 ans et qui n'avaient pas fait de crises d'épilepsies pendant les 2 dernières années. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, un groupe 1 qui a continué son traitement et un groupe 2 qui l'a arrêté progressivement, par décroissances successives sur une période de 3 mois. Les échantillons sanguins ont été prélevés à l'inclusion dans l'étude et à 7 mois, soit 4 mois après l'arrêt complet du traitement dans le groupe 2.

Les résultats montrent que la FT4 augmente à l'arrêt du traitement, chez les hommes comme chez les femmes, alors que la FT3 et la TSH restent inchangées. Les hypothèses pour expliquer cette baisse de la FT4 sous carbamazépine sont variées. Sont notamment évoqués :

- l'induction du cytochrome P450 (ou éventuellement de la glucuronyltransférase) par la carbamazépine, qui augmenterait la clairance des hormones thyroïdiennes ;
- une possible interaction de la CBZ, par compétition, au niveau de la liaison de l'hormone thyroïdienne à la TBG (thyroxine binding globulin)
- un hypothétique effet central (hypothalamique ?)

Ces résultats confirment donc des études antérieures qui ont montré une baisse du taux de FT4 (qui restent toutefois habituellement dans la fourchette des valeurs normales) pendant un traitement par carbamazépine. Cette étude établit par ailleurs que cette modification des concentrations plasmatiques de FT4 est réversible à l'arrêt de la CBZ, même après plusieurs années de traitement. La signification clinique de cette augmentation de la FT4 en présence de CBZ demeure en l'état inconnue et, si elle semble sans conséquence chez les patients à fonction thyroïdienne normale, elle doit néanmoins inciter à une surveillance accrue des patients avec

dysthyroïdie chez qui un traitement par CBZ doit être introduit.

(1) *Epileps and behav* 2009;16 : 64-68

A suivre...

Dans les Brèves de Pharmacovigilance n° 25, nous avons évoqué la possibilité d'une interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le clopidogrel, amenant à une diminution de l'efficacité de cet antiagrégant plaquettaire. Rappelons que le clopidogrel est un pro-médicament, métabolisé en partie au niveau du foie par le CYP2C19 en un métabolite actif, et que les IPP, notamment l'oméprazole, inhibent cet isoenzyme. Nous avons souligné les critiques qui pouvaient être apportées aux études cliniques (rétrospectives) qui à cette époque mettaient en évidence un risque majoré d'événements cardiovasculaires lors de cette association et avons néanmoins conseillé, par prudence, de ne prescrire un IPP lors d'un traitement par clopidogrel qu'en cas de bénéfice réel attendu pour le patient.

Les laboratoires Sanofi Aventis et Bristol Myers Squibb, en accord avec l'EMA et l'AFSSAPS, viennent de modifier le RCP du clopidogrel afin de prendre en compte cette interaction (1). Il est donc désormais officiellement recommandé, dans l'attente des conclusions des études complémentaires menées par les 2 laboratoires sur cette interaction, d'éviter l'association IPP-clopidogrel et de ne prescrire un IPP qu'en cas de nécessité absolue chez un patient prenant du clopidogrel.

Au stade actuel, nous notons néanmoins que deux études méthodologiquement solides (2, 3), dont l'une, présentée mais non publiée, est la première étude d'intervention randomisée sur la prescription d'IPP (3), ne retrouvent pas en clinique cette interaction entre clopidogrel et IPP. L'étude COGENT met de plus en évidence, comme on pouvait s'y attendre, une augmentation très significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux en l'absence d'IPP (3). Le débat est donc à notre avis loin d'être clos et « l'affaire » est effectivement ... à suivre, sans priver, en l'état, des patients d'un traitement par IPP quand celui-ci est nécessaire !

(1) Lettre aux prescripteurs du 29 octobre 2009 , (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/04cd55cc79e463dd2aa99a3aa76e227c.pdf)

(2) *Lancet* 2009 ;374 :989-97

(3) The COGENT Study ; TCT2009, San Francisco, 24th September

La colchicine : un « vieux » médicament à marge thérapeutique étroite.

Une récente publication du centre régional de pharmacovigilance de Caen rapporte 4 cas d'intoxication à la colchicine lors de traitements à doses thérapeutiques survenus chez des patients, tous âgés, et qui présentaient pour 3 d'entre eux une insuffisance rénale chronique (1). Un des patients recevait de manière concomitante de la clarithromycine pour une bronchite.

La colchicine, poison fétiche de l'empoisonneuse Médée, est un alcaloïde extrait du colchique. Elle est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires dans le traitement et la prophylaxie de l'accès goutteux, dans la maladie périodique et la maladie de Behçet. Sa marge thérapeutique est étroite et l'intoxication aiguë qu'elle provoque est redoutable, la dose toxique se situant aux environ de 10 mg.

La colchicine bloque au niveau cellulaire la polymérisation des microtubules et se comporte donc comme un poison du cytosquelette, provoquant la disparition du fuseau mitotique et l'arrêt de la prolifération cellulaire. Cette action s'accompagne d'une inhibition de nombreuses voies de signalisation cellulaire, particulièrement au niveau leucocytaire, et intéresse notamment certaines cytokines et chémokines, expliquant ainsi son effet anti-inflammatoire. Les données pharmacocinétiques de la colchicine amènent par ailleurs à retenir :

- qu'elle est transportée par la P-gp et est un substrat du CYP3A4 : elle est donc sujette à des interactions avec d'autres médicaments utilisant ou inhibant ces mêmes systèmes enzymatique ou de transport.
- qu'elle est éliminée au niveau rénal et encore plus au niveau biliaire.

Plusieurs facteurs de risque favorisent l'apparition d'une intoxication :

- L'âge, en raison des modifications physiopathologiques qu'il entraîne, notamment rénales ;
- L'insuffisance rénale : les mentions légales de la colchicine rapportent qu'elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale grave sans donner plus de précision .Or, même en cas d'altération modérée de la fonction rénale, une surveillance très attentive est nécessaire;
- L'existence d'une insuffisance hépatique sévère qui doit aussi amener à une surveillance très attentive du traitement ;
- Un traitement prolongé qui doit conduire à une surveillance régulière de la NFS.
- Une dose initiale trop élevée : notons qu'en France ces posologies initiales sont plus élevées que celles pratiquées dans certains autres pays et devraient donc être revues à la baisse en particulier chez les gens âgés, les insuffisants rénaux et hépatiques.
- L'association à certains traitements :
 - o Les macrolides (sauf la spiramycine) et la pristinamycine qui diminuent l'élimination biliaire de la colchicine et peuvent donc être à l'origine d'une intoxication (association déconseillée);
 - o Les statines en raison d'une majoration du risque de rhabdomyolyse de ces substances, et la ciclosporine en raison d'une augmentation de ses effets indésirables neuromusculaires. Une surveillance clinique et biologique s'impose dans ces deux circonstances ;
 - o Les AVK en raison d'un risque hémorragique de surdosage en AVK amenant donc à contrôler plus fréquemment l'INR en début d'association ;
 - o L'association à des opiacées, comme c'est le cas dans la spécialité COLCHIMAX® pourrait par ailleurs accentuer le risque de toxicité par le fait que les 1^{er} signes d'intoxication qui sont des signes digestifs seraient masqués par l'effet des opiacées.

Le risque d'intoxication à la colchicine est souvent sous estimé et ces observations sont l'occasion de rappeler les quelques précautions indispensables à prendre lors d'un traitement par ce produit.

(1) : Rev Med Int 2009 ; 30 : 783-788

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

Vos Observations :

Une femme de 44 ans, sans antécédent neurologique connu, se présente à l'hôpital pour une crise d'épilepsie partielle du membre supérieur droit. Le bilan étiologique complet de cette crise partielle s'avère négatif. La patiente rapporte spontanément un sevrage en benzodiazépine qu'elle a instauré depuis 3 semaines. Elle prend par ailleurs depuis 13 jours de l'acide tranexamique (SPOTOF[®]) pour des métrorragies.

Nos commentaires

Le risque épileptogène de l'acide tranexamique apparaît dans la monographie française du SPOTOF mais n'est pas retrouvée dans les monographies anglo-saxonnes. Toutefois, une enquête française de pharmacovigilance, réalisée dans les années 1990 avec une revue de la littérature et des observations de la base nationale de pharmacovigilance, met en évidence, de façon rare mais indiscutable, un risque de convulsions sous acide tranexamique. Chez l'animal, l'administration directe d'acide tranexamique au niveau du système nerveux central provoque une activité épileptogène dans un délai qui varie selon le mode d'administration (intrathécale ou intraventriculaire). Cette activité épileptogène tiendrait aux propriétés de l'acide tranexamique à antagoniser les récepteurs GABA A, conduisant par conséquent à une hyperexcitabilité neuronale (1). Chez l'homme, la plupart des cas retrouvés (en pharmacovigilance ou dans la littérature) correspond à des observations où l'acide tranexamique était utilisé par voie injectable (principalement IV) et en tant qu'agent anti-fibrinolytique pour des problèmes cardiaques.

Par ailleurs, en ce qui concerne le sevrage en benzodiazépine, classiquement responsable de convulsions après un arrêt brutal, l'arrêt que la patiente a instauré d'elle-même, quoique progressif, semble plutôt rapide puisqu'elle est passée brutalement de 2.5 comprimés par jour (1.5 sur la journée, 1 le soir) à un comprimé le soir pendant une semaine, suivi d'un arrêt total du traitement. La crise partielle du membre supérieur est survenue une semaine après l'arrêt total de la benzodiazépine.

En conclusion, le traitement par l'acide tranexamique, tout comme le sevrage peu progressif de la benzodiazépine, peuvent être responsables de la survenue de cette crise partielle, sans pouvoir déterminer dans ce cas lequel des 2 produits est principalement à incriminer.

(1) JPET 2002; 301: 168-73

Vos questions : Où en est-on du débat concernant l'utilisation du mucolytique chez le nourrisson ?

En France, les différents mucolytiques (acétylcystéine, carbocystéine, méglumine benzoate et héliidine) sont en vente libre et commercialisés sous de nombreux noms de spécialités. Leur efficacité n'a jamais été établie chez l'enfant de moins de 2 ans, alors que les monographies indiquent une utilisation possible à partir de l'âge de 1 mois. Ces mucolytiques sont fréquemment prescrits chez le nourrisson et l'enfant, alors qu'ils n'ont pas d'indications dans la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson (conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson du 21/09/2000) ni dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses (recommandation de l'AFSSAPS d'octobre 2005).

Les résultats d'une enquête de pharmacovigilance portant sur ces médicaments ont récemment été présentés en commission nationale de pharmacovigilance (1). Les données émanant des notifications d'effets indésirables françaises et internationales ont été analysées. Soixante dix cas d'aggravation d'atteinte respiratoire ont ainsi été rapportés, essentiellement avec la carbocystéine et l'acétylcystéine. Les effets indésirables observés sont décrits comme une aggravation de la maladie, une augmentation de la toux, une augmentation des sécrétions bronchiques (bronchorrhée paradoxale), une dyspnée, une gêne respiratoire ou une détresse respiratoire. L'hypersécrétion bronchique est clairement notifiée dans 19 des cas. Les nourrissons atteints sont majoritairement ceux de moins de 1 an et les indications du traitement sont l'existence d'une rhinite, d'une bronchiolite ou d'une toux.

La bronchorrhée paradoxale, même si elle n'est pas mentionnée toujours précisément dans ces observations, paraît assez fréquente et s'explique par l'action mucolytique de ces produits qui augmente le débit des sécrétions bronchiques (2) (3). Celui-ci dépasse alors les capacités de drainage du bébé qui sont limitées en raison du petit diamètre des bronches et de l'immaturation neuromusculaire rendant l'expectoration impossible.

Cet effet pourrait être dose-dépendant et expliquerait que ce sont les enfants les plus jeunes qui seraient susceptibles de présenter ce type de trouble (la posologie recommandée de 200 mg par jour pour la totalité de la tranche d'âge de 1 mois à 2 ans correspond à une posologie 3 fois plus forte pour le bébé de 1 mois que pour l'enfant de 2 ans).

Sur la base de ces informations, la commission nationale de pharmacovigilance a conseillé que les mucolytiques soient désormais contre-indiqués chez le nourrisson de moins de 2 ans dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses. Dans l'attente d'une décision officielle, l'utilisation des mucolytiques dans ces circonstances et dans cette tranche d'âge nous apparaît donc à déconseiller.

(1) http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/7705f2db6f54e980bc0695c6ca8358a3.pdf; (2) Cochrane Database.2009; (1) :CD003124 ; (3) Arch Pediatr.2002; 11:1128-36