

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord – Pas-de-
Calais et
Centre d'Addictovigilance des
Hauts-de-France

C.H.U. Lille

Place de Verdun

59037 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : pharmacovigilance@chru-lille.fr

E-mail : pharmacodependance@chru-lille.fr

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>



@crpv_lille

SOMMAIRE

Editorial : 20 ans déjà! 1

Vos questions 2
AOD chez le sujet obèse

A suivre... 2
Interaction entre le ticagrélor et
l'atorvastatine ?

Risque d'obstruction intestinale avec 3
les incrétinomimétiques

Littérature 3
Quoi de neuf sur l'interaction IPP et
clopidogrel ?

Vos observations 4
Clobazam et surdosage

*Ont participé à la réalisation
de ce numéro : R. Barus, J. Béné, S.
Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L.
Carton, S. Deheul, J. Dekemp, R.
Freppel, L. Gaboriau, S. Gautier, C.
Potey, J. Pamart, G. Wabont*



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 71 : août 2021 - octobre 2021

EDITORIAL : 20 ans déjà!

Il y a tout juste 20 ans, nous nous lançons dans l'aventure d'un bulletin régional (Nord Pas-de-Calais à l'époque) à destination des professionnels de santé de ville et hospitaliers et le premier numéro voyait le jour. Nous avons espéré que ce serait l'occasion d'un dialogue entre vous et nous. Soixante-dix numéros plus tard, avec environ 3500 abonnés, nous pouvons considérer que le rêve a été réalisé. En 20 ans, le réseau national des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) est devenu un acteur de santé publique bien identifié, souvent loué pour son travail et son aide au quotidien au plus proche du patient, aux côtés des professionnels de santé qui les prennent en charge. Les affaires sanitaires l'ont bousculé (cf. affaire Mediator®) mais son rôle dans l'évaluation du risque médicamenteux et dans l'acculturation au « réflexe iatrogène », cher à nos collègues du CRPV de Toulouse, est plus que jamais avéré. Le suivi des vaccins anti COVID et le travail quotidien des CRPVs à vos côtés depuis le début de la crise sanitaire le confirment.

Pendant toutes ces années, nous avons, chaque trimestre, publié les « brèves de pharmacovigilance », qui se sont étoffées d'une rubrique addictovigilance, avec l'ouverture en 2009 d'un CEIP à Lille, et d'une rubrique journées de pharmacovigilance dont nous réaliserons, cette année, la 11^{ème} édition en collaboration avec le CRPV d'Amiens (nos compagnons sur les Hauts de France désormais). Nous espérons, à chaque numéro, vous apporter, au cœur de cette avalanche d'informations que nous recevons quotidiennement, une information pertinente et utile à votre exercice.

Ces 20 ans de brèves sont également l'occasion de souligner le travail synergique (et non antagoniste) avec les pharmaciens cliniciens de notre CHU et les liens étroits qui nous unissent depuis le début de cette aventure (nous avons en effet lancé ce premier numéro avec Bertrand Décaudin, interne au CRPV à cette époque). De nombreux projets associant pharmacovigilance et pharmacie clinique ont ainsi vu le jour : revue régionale mensuelle des interventions pharmaceutiques ; travaux de recherche sur le bon usage médicamenteux, dont certains avec l'URPS Pharmaciens, mais aussi sur les outils d'aide à la décision médicale ; article 51 sur la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé ; formations pharmacologiques ciblées auprès de nos services hospitaliers... et bien sûr, appui expert quotidien de la pharmacovigilance auprès des pharmaciens cliniciens confrontés chaque jour à des problématiques de bon usage et d'effets indésirables médicamenteux dans les services médicaux.

De tous ces multiples échanges, les brèves se nourrissent. Que ce bilan à 20 ans soit l'occasion de vous remercier de votre confiance.

Journée régionale de Pharmacovigilance et Addictovigilance CPRV AMIENS et LILLE

En distanciel, communications en ligne sur notre chaîne YouTube
Semaine du 15 au 19 novembre 2021

Inscription gratuite sur => <https://framaforms.org/inscription-journees-de-pharmacovigilance-2021-hauts-de-france-1632826167>

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



@crpv_lille

QUESTION : AOD chez le sujet obèse

Une question récurrente de la part des prescripteurs à propos de la nécessité éventuelle d'adapter la posologie des anticoagulants oraux à action directe (AOD) chez le sujet obèse a été l'occasion de faire un point sur ce sujet.

Les publications de la littérature médicale (1,2) vont toutes dans le sens d'un effet peu important de l'IMC (indice de masse corporelle) sur le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de l'AOD et ses critères d'évaluation pharmacodynamique (activité anti-Xa, INR, TQ, TCA). Parmi tous les AOD, il semblerait que ce soit avec le rivaroxaban qu'il y ait le moins d'effet sur ce rapport. Une étude rétrospective publiée récemment a évalué l'efficacité et la sécurité des AOD (3,1) en comparaison à la warfarine en fonction de l'IMC chez les patients ayant une fibrillation atriale non-valvulaire. Les critères d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité étaient la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, la mortalité et la survenue de saignements significatifs à l'origine d'une hospitalisation. L'étude a porté en tout sur 36 094 patients catégorisés en 4 groupes selon leur IMC :

- groupe 1, 455 patients, IMC inférieur à 18,5 kg/m²
- groupe 2, 18339 patients, IMC de 18,5 à < 30 kg/m²
- groupe 3, 13376 patients, obésité de grade 1 et 2, IMC compris entre 30 et 40 kg/m²
- groupe 4, 3924 patients, obésité de grade 3, IMC > à 40 kg/m².

Les AOD se sont révélés plus efficaces que la warfarine dans tous les groupes, y compris pour les patients ayant un IMC supérieur à 40 kg/m².

Les études cliniques concernant les patients à IMC élevé restent cependant peu nombreuses et, à ce jour, les recommandations en vigueur sont celles de 2016 qui émanent de "The International Society of Thrombosis and Haemostasis" (2). Elles précisent :

- qu'il n'y a pas d'adaptation de posologie à prévoir pour les patients dont l'IMC est ≤ à 40 kg/m² et le poids ≤ 120 kg pour le traitement et la prévention des accidents thromboemboliques veineux ainsi que pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies artérielles dans les cas de fibrillation atriale non valvulaire.
- qu'il est recommandé de ne pas utiliser les AOD chez les patients dont l'IMC est > à 40 kg/m² et le poids > 120 kg en raison de données cliniques trop peu nombreuses et des variations possibles du rapport PK/PD lorsque le poids augmente (diminution du temps d'exposition à l'AOD, diminution du pic de concentration plasmatique du médicament et diminution de sa demi-vie). Si des AOD sont prescrits pour ces patients, il est recommandé de faire des dosages spécifiques (activité anti-Xa pour l'apixaban et rivaroxaban, temps d'écarine pour le dabigatran et spectrométrie de masse possible pour chacun des AOD). S'ils sont corrects, le traitement peut être poursuivi. S'ils sont mauvais, il faut changer le traitement et prescrire des AVK.

Brèves en Pharmaco-Addictovigilance numéro 71

Par ailleurs, en 2018, « The European Heart Rhythm Association » (3) a recommandé l'utilisation préférentielle des AVK (notamment en raison d'un suivi qui est possible par l'INR) chez les patients dont l'IMC est > à 40 kg/m² ou le poids > 120 kg. Elle précise cependant que lorsque les AOD sont absolument nécessaires, une surveillance de leurs taux plasmatiques doit être effectuée et supervisée par un hématologue.

(1) *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1;262:85-91

(2) *J Thromb Haemost.* 2016 Jun;14(6):1308-13 Barakat, A. F., Jain, S., Masri, A., Alkukhun, L., Senussi, M., Sezer, A., ... & Mulukutla, S. (2021).

(3) *Clinical Electrophysiology.* 2021 7(5), 649-658.

A SUIVRE

Interaction entre le ticagrélor et l'atorvastatine ?

Le CRPV de Lyon a récemment rapporté un cas de rhabdomyolyse sévère avec insuffisance rénale survenue après 2 mois de traitement associant atorvastatine (80 mg/j) et ticagrélor. L'hypothèse d'une interaction pharmacocinétique via le cytochrome P450 est soulevée : en effet, l'atorvastatine est métabolisée par le CYP3A4 et le ticagrélor serait un inhibiteur faible de cette isoenzyme (à ce jour, l'association d'atorvastatine à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est une association à prendre en compte). Quelques cas similaires sont retrouvés dans la littérature et dans la Base Nationale de Pharmacovigilance mais sans que l'on sache, à ce stade, si la rhabdomyolyse est liée à l'association ticagrélor/atorvastatine ou à la toxicité musculaire dose-dépendante de l'atorvastatine seule, éventuellement favorisée par certains facteurs de risque bien connus (âge élevé, atteinte rénale ou hépatique, hyperthyroïdie, ingestion excessive d'alcool, exercice physique intense) (1). Par ailleurs, le ticagrélor pouvant être à l'origine d'une atteinte rénale, cela s'ajoute comme facteur de risque à la survenue d'une rhabdomyolyse. Parmi les autres statines, seule la simvastatine est majoritairement métabolisée par le CYP3A4. Une interaction avec le ticagrélor est déjà retenue avec la simvastatine à haute dose et l'association est non recommandée. Une interaction va également être retenue avec la rosuvastatine (2).

(1) *Rev Neurol (Paris).* 2004;160:217-23.

(2) Minutes for the meeting on 23-25 march 2021. Available at: <https://www.hma.eu/457.html>

A SUIVRE

Risque d'obstruction intestinale avec les incrétonomimétiques

L'équipe de pharmacovigilance de Montpellier a étudié le risque d'obstruction intestinale sous incrétonomimétiques (anti GLP-1 et inhibiteur de la DPP4) à partir des données issues de la Base Mondiale de Pharmacovigilance. Les auteurs ont effectué une analyse de disproportionnalité à partir des effets indésirables médicamenteux enregistrés avec les médicaments du diabète entre 2007 et 2018 (n = 501244). Sur cette période, 452 cas d'obstructions intestinales avec les incrétonomimétiques ont été identifiés. Ces observations étaient 4,5 fois (ROR = 4,52 [3,87-5,28]) plus fréquentes avec les incrétonomimétiques qu'avec les autres médicaments du diabète et le signal était plus fort avec les inhibiteurs de la DPP4 (ROR = 8,66 [7,27-10,32]) qu'avec les agonistes du GLP1 (ROR = 3,05 [2,54-3,66]). Devant des douleurs abdominales sévères, il faut sûrement penser à évoquer ce risque.

Thérapie 2020, 75, 641

Littérature : quoi de neuf sur l'interaction IPP et clopidogrel ?

Dès novembre 2008 (brèves n°25 & n°29), nous vous alertions sur une possible interaction entre le clopidogrel et les IPP. A l'époque, certaines études mettaient en évidence un risque majoré d'événements cardiovasculaires du fait de cette association, ce qui avait conduit à une modification des RCP du clopidogrel pour prendre en compte cette interaction, qui depuis n'a cessé de faire débat. Pour rappel, le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire principalement utilisé en association avec l'aspirine, ou en monothérapie lorsque l'aspirine est contre-indiquée, dans la maladie athéromateuse, les cardiopathies emboligènes et les autres maladies prothrombotiques non athéromateuses.

Une récente méta-analyse de 50 études publiées entre 2009 et 2018, dont 3 études randomisées, a comparé des patients prenant clopidogrel (+/- aspirine) + IPP versus des patients prenant clopidogrel (+/- aspirine) sans IPP (1). En prenant en compte toutes les études, la prise d'IPP avec le clopidogrel apparaît comme augmentant la mortalité toutes causes confondues (RR = 1,26 [1,11 – 1,42]), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,21 [1,09–1,34]), le risque d'infarctus du myocarde (IDM) (RR = 1,23 [1,04–1,47]) mais pas le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) (RR = 1,05 [0,85 – 1,29]).

Cependant, en ne prenant que les études les plus robustes, les conclusions sont inversées : la prise d'IPP avec le clopidogrel n'apparaît plus comme augmentant la mortalité toutes causes confondues (RR = 1,17 [0,82 – 1,67]), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,17 [0,80–1,71]) ou dans une moindre mesure le risque d'IDM (RR = 1,15 [1,00 – 1,32]) ; alors que la prise d'IPP avec le clopidogrel apparaît comme augmentant le risque d'AVC (RR = 1,75 [1,45 – 2,11]).

Une autre méta-analyse de 11 études publiées entre 2012 et 2016 comparant des patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée traités par clopidogrel avec IPP versus clopidogrel sans IPP a, elle, retrouvé une surmortalité à court terme (OR = 1,55 [1,43-1,68]) mais pas à long terme (OR = 1,26 [0,99-1,60]), en plus d'un risque augmenté d'événements cardiovasculaires majeurs à long terme (OR = 1,37 [1,23-1,53]) (2).

Comme vous le savez, le clopidogrel est un pro-médicament : sa transformation en métabolite actif, principalement par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450, permet son effet antiagrégant plaquettaire par blocage irréversible des récepteurs plaquettaires P2Y12 de l'ADP.

L'interaction entre le clopidogrel et les IPP est pour partie pharmacocinétique, les IPP inhibant le CYP P450 2C19, principalement l'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole, et dans une moindre mesure le pantoprazole à fortes doses ou le rabéprazole. L'inhibition de la glycoprotéine P est également avancée. Les IPP pris au long court exposeraient eux-mêmes à un risque cardiovasculaire augmenté (3).

Le doute persiste sur la réalité clinique de cette interaction. Néanmoins, la prudence s'impose et justifie sa mention dans les monographies des spécialités de ces deux molécules. Par ailleurs, ce sujet pose clairement la question du mésusage massif des IPP, avec 16 millions de patients (1/4 des français) traités, dont plus de la moitié pour des indications non justifiées.

(1) Crit Rev Toxicol . 2019 Mar;49(3):215-261.

(2) BMC Cardiovasc Disord . 2017 Jan 5;17(1):3.

(3) Ann Intern Med . 2010 Sep 21;153(6):378-86.

Observations : CLOBAZAM et surdosage

Nous avons reçu ces derniers mois 4 observations de surdosage en clobazam chez des enfants traités par cannabidiol (EPIDYOLEX®) dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante. Dans 2 cas, une hospitalisation a été nécessaire devant des signes de surdosage manifestes : hypotonie, somnolence, altération de l'état général. Le surdosage était objectivé par une augmentation des concentrations plasmatiques en N-desméthylclobazam, principal métabolite actif du clobazam, avec des concentrations de clobazam dans l'intervalle thérapeutique. Il existe un rationnel sous-tendant un risque d'interaction cliniquement significatif entre clobazam et cannabidiol, au plan pharmacocinétique comme au plan pharmacodynamique.

Au plan pharmacocinétique, ces deux molécules partagent des voies métaboliques communes, étant toutes deux substrats des cytochromes P450 2C19 et 3A4. Une étude menée sur volontaires sains (Morrisson et al., 2019) mettait en évidence une augmentation des taux plasmatiques de N-desméthylclobazam, et lui-même métabolisé par le CYP2C19, d'un facteur 3 à 4. En parallèle était constatée une augmentation de l'exposition au 7-hydroxycannabidiol, métabolite actif du cannabidiol : augmentation de l'AUC de 47 % et de la Cmax de 93 %. Les données précliniques disponibles indiquent que le clobazam et le cannabidiol sont inhibiteurs *in vitro* des CYP 2C19 et 3A4, avec un impact de l'adjonction de cannabidiol sur la pharmacocinétique du clobazam et du N-desméthylclobazam (Anderson et al., 2019). Ces résultats n'étaient pas retrouvés en clinique (Patsalos et al., 2020) : chez le volontaire sain, un traitement par cannabidiol n'exerçait pas d'impact significatif sur le niveau d'activité du CYP3A4. L'administration d'un inhibiteur ou d'un inducteur du CYP3A4, et d'un inhibiteur du CYP2C19 ne modifiait pas la pharmacocinétique du cannabidiol. Toutefois, la seule interaction médicamenteuse retrouvée lors de l'association à un anti-épileptique était avec le clobazam : si les expositions au cannabidiol et au clobazam étaient peu modifiées, l'exposition aux métabolites actifs (N-desméthylclobazam, 7-hydroxycannabidiol, 7-carboxycannabidiol) était significativement augmentée.

Au plan pharmacodynamique, une addition des effets sédatifs du cannabidiol et du clobazam est attendue. Dans la littérature, nous retrouvons deux méta-analyses portant sur 4 essais cliniques randomisés contrôlés ayant inclus 794 patients souffrant d'un syndrome de Lennox-Gastaut ou d'un syndrome de Dravet (Lattanzi et al., 2020 ; Gunning et al., 2021). Ils étaient traités par cannabidiol 10 ou 20 mg/kg/j (n=429) ou placebo (n=285). 55,9% des patients (n=240) des groupes cannabidiol étaient également traités par clobazam. L'association cannabidiol + clobazam était significativement plus efficace que le cannabidiol seul, lui-même supérieur au placebo. En termes de sécurité, les patients traités par cannabidiol + clobazam ne présentaient pas plus d'effets indésirables que ceux des autres groupes. Toutefois, ils constituaient la grande majorité des patients ayant présenté une somnolence ou une sédation majeure sous traitement : sur 109 patients ayant présenté une somnolence majeure sous cannabidiol, 83 étaient également traités par clobazam. Dans le groupe placebo, cet effet indésirable concernait 28 patients dont 21 sous clobazam. De même pour la sédation, rapportée chez 19 patients des groupes cannabidiol dont 17 étaient également traités par clobazam (dans le groupe placebo, 3 patients concernés dont 1 sous clobazam).

Il semble exister un rationnel sous-tendant ces phénomènes, mis en évidence expérimentalement (Anderson et al., 2019). Le cannabidiol et le clobazam sont tous deux des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA-A, renforçant la neurotransmission inhibitrice des interneurons GABAergiques.

La Base Nationale de Pharmacovigilance recense deux cas supplémentaires d'interaction entre clobazam et cannabidiol avec signes de surdosage chez deux jeunes patients traités pour épilepsie pharmacorésistante, dont un cas grave avec altération de l'état général ayant évolué jusqu'au coma.

Le risque d'interaction entre cannabidiol et clobazam est à garder en mémoire, d'autant que ces molécules sont fréquemment associées dans l'épilepsie pharmacorésistante. Le surdosage qui en résulte peut être mal toléré, et nécessiter une adaptation posologique voire un arrêt temporaire du traitement.

(1) Epilepsia. 2019;60(11):2224-2234.

(2) Gunning B & al. Acta Neurol Scand. 2021;143(2):154-163.

(3) Lattanzi S & al. Epilepsia. 2020;61(6):1090-1098.

(4) Morrison G & al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019 Nov;8(8):1009-1031.

(5) Patsalos PN & al. Epilepsia. 2020;61(9):1854-1868.