



Double
anticoagulation
(AVK-héparine)
dans la fibrillation
auriculaire

P.2

Troubles de la
coagulation et
hémorragies sous
céfazoline

P.2

Association
aripiprazole
(ABILIFY et
génériques) et
antipsychotiques

P.3

Précautions pour
un bon usage de la
contraception

P.3

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>



S'ABONNER

Editorial

Dr Hélène Géniaux

L'idée de relayer les actualités de pharmacovigilance et de diffuser des informations importantes sur le bon usage des médicaments, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses n'est pas nouvelle. Ce bulletin, dont l'existence remonte à plus de 15 ans (alors exclusivement en version papier), en est la preuve. Mais, à l'heure des médecins et pharmaciens bloggeurs, professionnels de santé adeptes de twitter, communautés scientifiques actives sur les réseaux sociaux, étudiants en santé ultra connectés... la pharmacovigilance devait s'adapter à cette santé 2.0 et ces nouveaux acteurs du web.

Aussi, depuis plus de 3 mois vous pouvez suivre sur Twitter, le CRPV de Limoges [@CRPV_Limoges](#) ainsi que le réseau des CRPV [@reseau_CRPV](#). Vous y retrouverez des informations validées, des actualités sur le médicament et tous les vendredis, le bientôt célèbre #pharmacoQuiz, l'occasion de tester ses connaissances de façon ludique, de « défier » ses collègues et de partager des informations utiles !



L'énigme du mois

Un adolescent de 16 ans est traité depuis 10 mois environ pour de l'acné. Il prend du PROCUTA (Isotrétinoïne) 20 mg 1 fois/jour.

Il se présente aux urgences avec des plaques rouges sur les 2 jambes, ne s'effaçant pas à la pression. Il n'a pas de fièvre, pas de douleurs abdominales ni articulaires mais décrit une sensation désagréable au niveau des zones atteintes.

Le diagnostic retenu est un purpura vasculaire des membres inférieurs.

L'isotrétinoïne peut-elle être à l'origine d'un purpura vasculaire des membres inférieurs ?



Externe Alexandra Maury et Dr Hélène Géniaux

Double anticoagulation (AVK-héparine) dans la fibrillation auriculaire : risque accru de saignement le premier mois sans diminution du risque thromboembolique artériel !

Dr Hélène Géniaux

Une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a évalué les risques associés à la double anticoagulation antivitamine K (AVK)/héparinothérapie, lors de l'initiation d'un traitement par AVK en milieu ambulatoire pour fibrillation auriculaire non valvulaire (1), pratique « classique » lors de l'initiation d'un traitement AVK, le temps d'atteindre l'INR cible.

Cette étude de cohorte a porté sur plus de 90 000 malades ayant initié une anticoagulation orale par AVK (fluindione, warfarine, acénocoumarol) entre janvier 2010 et novembre 2014 pour une fibrillation auriculaire non valvulaire prise en charge en ville. Pour 30 % d'entre eux, les AVK étaient associés à une héparinothérapie (HBPM, fondaparinux, héparine calcique). L'étude a comparé le risque de saignement et d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'embolie systémique dans les 3 mois après l'initiation du traitement selon si le patient recevait une double anticoagulation ou un traitement par AVK seul.

Les résultats montrent qu'au cours du premier mois suivant l'initiation du traitement anticoagulant, le risque de saignement est 60 % plus élevé dans le groupe « double anticoagulation AVK-héparine » (0,47 %) que dans le groupe « AVK monothérapie » (0,30 %). Cette différence disparaît cependant au cours des deux mois suivants. Par ailleurs, les femmes semblent plus à risque de saignement que les hommes en cas de double anticoagulation (HR 2,04 ; 95% CI, 1-49 2-80). En ce qui concerne le risque ischémique ou thromboembolique, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, ni à un mois, ni plus tard.

Cette étude constitue un argument en défaveur d'une héparinothérapie lors de l'initiation d'un traitement par AVK, le temps d'équilibrer le traitement par AVK. A l'exception des patients à haut risque thrombotique nécessitant une anticoagulation efficace sans délai, la double anticoagulation devrait être évitée au vu de cette augmentation du risque hémorragique sans diminution du risque thromboembolique artériel.

Références

Bouillon K et al. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc.* 2016 Oct 31;5(11)

Troubles de la coagulation et hémorragies sous céfazoline

Dr Hélène Géniaux

Des cas graves d'hémorragies, parfois d'évolution fatale ont été récemment signalés chez des patients traités par céfazoline à forte posologie dans un contexte d'endocardite infectieuse. Quelques jours après l'instauration du traitement, ont été observés chez ces malades, une perturbation du bilan de coagulation (TP effondré, baisse des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X), augmentation importante de l'INR sans AVK associé) avec hémorragie grave. La remontée du TP a été obtenue après administration de vitamine K.

Cet effet indésirable, bien rapporté avec plusieurs autres céphalosporines, notamment en cas d'utilisation de fortes posologies et/ou chez l'insuffisant rénal, en cas de défaut d'absorption de la vitamine K ou de nutrition parentérale, n'est pas mentionné dans la monographie des spécialités contenant la céfazoline.

Dans un contexte de ruptures de stocks répétées d'oxacilline (1), alors que la SPILF* et le GPIP** préconisent comme alternative l'utilisation de céfazoline (2), la connaissance de cet effet indésirable potentiellement grave paraît essentiel pour éviter tout retard de diagnostic et assurer une prise en charge adéquate !

ANSM. BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) - Rupture de stock (Octobre 2016) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/BRISTOPEN-1-g-5-ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-IV-Rupture-de-stock>

ANSM. Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock. Communiqué de la SPILF et le GPIP (Février 2016) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5974b225f773ec8cdcae133f286012bc.pdf

*Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

**Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

Association aripiprazole (ABILIFY et génériques) et antipsychotiques : une association pharmacologiquement illogique et aux conséquences potentiellement graves

Dr Hélène Géniaux

Plusieurs cas signalés à la pharmacovigilance française et corroborés par des publications internationales évoquent une **interaction médicamenteuse** entre l'aripiprazole et les autres antipsychotiques avec notamment des situations d'**inefficacité**, des **exacerbations de symptômes psychotiques** et la **survenue d'effets indésirables** (1). Ces cas surviennent lors du passage d'un antipsychotique traditionnel vers l'aripiprazole, de l'utilisation concomitante d'un antipsychotique traditionnel et de l'aripiprazole ou encore avec l'aripiprazole lors du passage vers un antipsychotique traditionnel.

Ces cas d'interaction médicamenteuse s'expliquent par la **pharmacologie de ces médicaments**.

L'aripiprazole (ABILIFY et ses génériques), molécule antipsychotique commercialisée en France en 2004 est le premier et le seul **agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2** de la classe des antipsychotiques (tous antagonistes D2) (Fig 1.). Les autres antipsychotiques (1ère ou 2e génération) sont tous des antagonistes des récepteurs dopaminergiques.

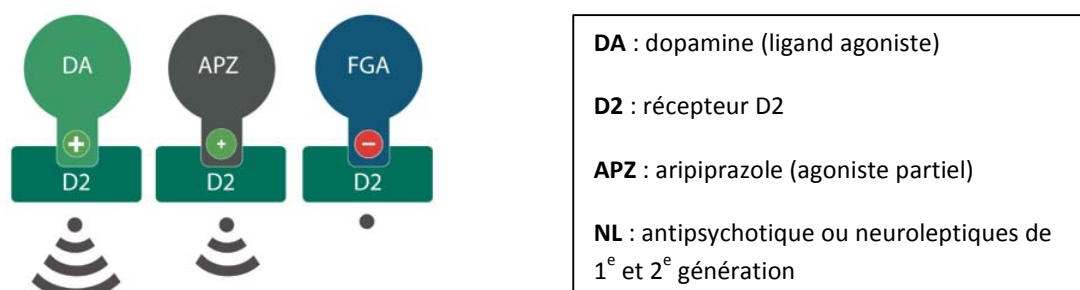


Figure 1 : fixation des ligands (agoniste, agoniste partiel et antagoniste) au récepteur D2

Pour rappel, un agoniste partiel possède les propriétés pharmacologiques suivantes :

- une propriété agoniste avec un **effet plateau malgré l'augmentation des doses**,
- une **forte affinité pour le récepteur** qui rend difficile de dissocier l'agoniste partiel de son récepteur (persistance de l'effet agoniste), qui empêche la fixation de l'antagoniste du récepteur et qui déplacerait l'agoniste déjà présent.

L'intérêt thérapeutique théorique de l'aripiprazole vient de sa double action pharmacologique : il se comporte comme un agoniste dopaminergique complet dans un environnement de faible stimulation dopaminergique (état d'hypodopaminergie) et comme un antagoniste dopaminergique dans un environnement où le tonus dopaminergique est élevé (état d'hyperdopaminergie).

Récemment, il a été mis en évidence un **état d'hypersensibilité dopaminergique** chez certains patients expliqué par un phénomène d'**up-regulation des récepteurs D2** lors de l'utilisation chronique d'antagonistes D2 (2). Aussi, lors d'un sevrage brutal en antipsychotique ou lors d'administration d'agonistes dopaminergiques, il survient des états de crises psychotiques. En d'autres termes, l'aripiprazole (agoniste partiel) se fixe fortement au récepteur D2, « chasse » l'antipsychotique pré-existant ou empêche sa fixation ce qui entraîne un effet indésirable à type de psychose « résistante », aggravée, inefficacité, etc.

L'association d'un **antipsychotique agoniste partiel D2** et d'un **antipsychotique antagoniste D2** est donc **illogique** et non mentionnée dans le RCP. Les recommandations actuelles, nationales et internationales privilégient la **monothérapie antipsychotique**, les associations devant rester des situations exceptionnelles. Pourtant en France, l'association d'aripiprazole (parmi les 30 médicaments les plus vendus en France et deuxième antipsychotique derrière la rispéridone) et d'un antagoniste dopaminergique est fréquente, probablement favorisée par la méconnaissance des risques associés !

Références

- (1) *Takeuchi, 2013*
- (2) *Silvestri, 2000*

Précautions pour un bon usage de la contraception hormonale d'urgence à base de levonorgestrel

Dr Claire Filloux

La contraception hormonale d'urgence (après un rapport sexuel non ou mal protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive) repose sur l'utilisation de deux types de spécialités : celles contenant du levonorgestrel (NorLevo® et génériques) qui peuvent être utilisées dans un délai de 72 heures (3 jours) après le rapport sexuel mal protégé et une autre spécialité contenant de l'ulipristal (EllaOne®) qui peut être administrée dans les 120 heures (5 jours) suivant le rapport sexuel. Ce type de contraception orale peut être pris à n'importe quel moment du cycle même si le rapport sexuel a eu lieu pendant les règles. Une étude récente a montré que le métabolisme du levonorgestrel est augmenté par la prise concomitante de médicaments ou de produits à base de plantes, inducteurs enzymatiques, essentiellement inducteurs du CYP3A4. Les taux plasmatiques de levonorgestrel peuvent alors être diminués et une réduction de l'efficacité de cette contraception hormonale d'urgence peut être observée.

Par conséquent, pour les femmes qui souhaiteraient utiliser une contraception d'urgence avec du levonorgestrel alors qu'elles ont été traitées par un médicament ou un produit à base de plantes inducteur enzymatique (ex : millepertuis) au cours des 4 semaines précédant le rapport sexuel mal protégé il est recommandé :

- de mettre en place un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu) pouvant être inséré dans les 5 jours,
- ou de doubler la dose standard de levonorgestrel passant ainsi de 1,5 mg à 3 mg afin de compenser la réduction de sa concentration plasmatique.

A priori, une double dose ponctuelle de levonorgestrel ne semble pas augmenter le risque d'effets indésirables, mais cela ne dispense pas les professionnels de santé de rappeler aux patientes que peuvent survenir nausées, maux de tête, petits saignements, tension des seins, ... et qu'il est nécessaire de le signaler. La date d'apparition des règles suivantes peut être légèrement modifiée par la contraception hormonale d'urgence et si le retard dépasse 7 jours, il faut faire un test de grossesse et consulter un médecin.

L'utilisation de la contraception hormonale d'urgence doit rester occasionnelle et doit être accompagnée des conseils de bonne utilisation et de prévention des infections sexuellement transmissibles (IST) pour lesquelles seul le préservatif est efficace.

Enfin, il est bon de rappeler qu'en septembre 2014 la Commission européenne a jugé que le rapport bénéfice/risque de la contraception hormonale d'urgence était favorable quel que soit le poids de la femme.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/NorLevo-Levonorgestrel-Biogaran-Levonorgestrel-EG-Levonorgestrel-Mylan-1-5-mg-comprime-Contraception-hormonale-d-urgence-contenant-du-levonorgestrel-nouvelle-recommandation-pour-les-utilisatrices-de-medicaments-inducteurs-enzymatiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraception-d-urgence-hormonale-rapport-benefice-risque-juge-favorable-par-la-Commission-europeenne-quel-que-soit-le-poids-de-la-femme-Point-d-information>

<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/La-contraception-d-urgence-depliant3>

Nous vous donnons rendez-vous :

4^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance

**"Allergie d'origine médicamenteuse:
une contre-indication définitive ?"**

Samedi 11 mars 2017

9H00 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

**Inscription gratuite dès maintenant : contactez-nous
05.55.05.67.43 ou pharmacovigilance@chu-limoges.fr**

REPONSE A

QUESTION :

Madame T., 55 ans a été piquée par une tique au mois de mai, lors d'une promenade en forêt. Elle a présenté un érythème migrant et a été traitée par amoxicilline. En juillet elle a fait une péricardite avec un épanchement, suivie d'une première rechute début août. Elle est alors mise sous Aspirine associée à la Colchicine 1 mg/j (hors AMM en prévention des rechutes de péricardite). En septembre, elle fait une nouvelle péricardite compliquée d'une myocardite et présente des difficultés à la marche avec une faiblesse musculaire généralisée.

Que pensez-vous de ce tableau clinique de troubles musculaires ? La responsabilité des médicaments est-elle à évoquer ?

REPONSE :



L'étiologie infectieuse de ce tableau clinique de troubles musculaires a été écartée. Il faut donc rechercher une cause médicamenteuse.

Les complications neuromusculaires sont un effet connu de la colchicine. Souvent ces complications s'observent à posologie élevée mais elles sont aussi décrites à posologie normale notamment lorsqu'il existe des facteurs de risque comme prise concomitante d'inhibiteurs du cytochrome 3A4, insuffisance hépatique ou rénale (1-4).

La prise d'alcool ou de statine a été rapportée comme facteur aggravant (1).

La myopathie est prédominante et la neuropathie associée est généralement modérée. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire proximale, avec élévation des CPK.

L'examen des muscles proximaux montre une activité spontanée anormale, diagnostiquée souvent à tort comme polymyosite ou myopathie urémique.

L'arrêt de la colchicine conduit à une amélioration de la myopathie en quelques semaines.

La polyneuropathie est plus lente à régresser (parfois plusieurs mois) (3). Dans tous les cas publiés et pour lesquels l'évolution est connue, il y a régression complète ou amélioration à l'arrêt de la colchicine.

References :

1. Ferrié B et al. Myopathie sévère par intoxication à la colchicine : à propos d'un cas : *Thérapie* 2012 ; 67 : 482-483
2. Boomershteyn KH. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 824-6.
3. Wilbur K et al. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy*. 2004 ; 24 : 1784-92
4. Kuncel RW, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987; 316: 1562-8.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr