

- [6] McCarty DJ, Swanson AB, Ehrhart RH. Hemorrhagic rupture of the shoulder. *J Rheumatol* 1994;21(6):1134–7.
- [7] Tempelhof S, Rupp S, Seil R. Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. *J Shoulder Elbow Surg* 1999;8(4):296–9.
- [8] Titchener AG, White JJE, Hinchliffe SR, Tambe AA, Hubbard RB, Clark DL. Comorbidities in rotator cuff disease: a case-control study. *J Shoulder Elbow Surg* 2014;23(9):1282–8.
- [9] Khaliq Y, Zhanell GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1404–10.
- [10] van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306–7.
- [11] Vergne P, Bertin P, Bonnet C, Scotto C, Trèves R. Drug-induced rheumatic disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2000;23(4):279–93.
- [12] Saint F, Salomon L, Cicco A, de la Taille A, Chopin D, Abbou CC. Les tendinopathies liées aux fluoroquinolones : les sujets à risque, les mécanismes physiopathologiques incriminés, la prise en charge thérapeutique. *Prog Urol* 2001;11(6):1331–4.
- [13] Hayem G. Tendinopathies induites par les médicaments. *Rev Rhum* 2002;69(4):406–10.
- [14] Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012;125(12):1228.e23–1228.e28.
- [15] Gold L, Igra H. Levofloxacin-induced tendon rupture: a case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(5):458–60.
- [16] Aouam K, El Aïdli S, Daghfous R, Kastalli S, Lakhal M, Loueslati MH, et al. Ofloxacin-induced achilles tendinitis in the absence of a predisposition. *Thérapie* 2004;59(6):653–5.
- [17] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985;40(2):111–8.
- [18] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.

Maxime Etienne^{a,*},
Delphine Bourneau-Martin^b,
Christian Le Clec'h^a

^a Service de dermatologie, UNAM, CHU d'Angers,
4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^b Centre régional de pharmacovigilance, UNAM,
CHU d'Angers, 49933 Angers cedex 9, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : etienne.maxim@gmail.com
(M. Etienne)

Reçu le 30 juin 2015 ;
accepté le 1^{er} septembre 2015
Disponible sur Internet le 11 février 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2015.09.004>

0040-5957/© 2016 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2015.09.004>

Quand l'ésoméprazole induit une résistance à la fluindione : une interaction méconnue^{☆,☆☆}

Esomeprazole-induced resistance to fluindione: An unrecognized interaction

Mots clés Fluindione ; Ésomeprazole ; Induction enzymatique ; CYP1A2

Keywords Fluindione; Esomeprazole; Enzymatic induction; CYP1A2

Abréviations

AHR	récepteur aryl hydroxycarbonate
AVK	antivitamines K
CYP	cytochrome P450
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCGX	gamma-glutamyl carboxylase
IPP	inhibiteurs de la pompe à protons
INR	<i>international normalized ratio</i>
RCP	résumé des caractéristiques du produit
VKORC	complexe de la vitamine K époxyde réductase
XRE	zone régulatrice de réponse aux xénobiotiques

Introduction

La fluindione (Préviscan[®]) est un anticoagulant de la famille des antivitamines K (AVK), de structure chimique dérivée de l'indanedione. Cette spécialité représente 80 % des prescriptions d'antivitamines K en France [1]. Elle se caractérise par une marge thérapeutique étroite, une grande variabilité interindividuelle, un taux de fixation aux protéines plasmatiques proche de 97 % et un métabolisme hépatique important. Ces caractéristiques pharmacologiques rendent son utilisation délicate en clinique et nécessitent un suivi biologique de l'*international normalized ratio* (INR) dès l'introduction du traitement, jusqu'à atteindre la cible thérapeutique et tout au long du suivi.

Un certain nombre d'interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique sont connues pour augmenter ou diminuer l'effet anticoagulant de la fluindione. Elles sont regroupées dans le [Tableau 1](#). En fonction de leur répercussion clinique, certains co-traitements sont formellement contre-indiqués tandis que d'autres sont à utiliser avec précaution. Toute modification thérapeutique nécessite un nouveau contrôle de l'INR dans le but de dépister un sur- ou sous-dosage.

Le cas que nous rapportons ici est la première description clinique d'une induction enzymatique par un inhibiteur de la pompe à protons, l'ésoméprazole, qui a fortement

[☆] Ce cas a été notifié au centre régional de pharmacovigilance de Strasbourg le 13 octobre 2015.

^{☆☆} Article issu du poster PS22-011 « Esomeprazole-induced resistance fluindione: An unrecognized interaction » présenté lors du congrès de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (Caen, 21–23 avril 2015).

Tableau 1 Interactions médicamenteuses majeures mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la fluindione [2].

Mécanisme pharmacologique	Classe thérapeutique/médicaments
<i>Augmentation de l'effet anticoagulant</i>	
Compétition sur les sites de liaison (albumine)	Sulfamides, AINS dont aspirine
Inhibition de la synthèse digestive de vitamine K	Antibiotiques à spectre large (céphalosporines, cyclines, fluoroquinolones, macrolides)
Inhibition enzymatique	Cimétidine, antifongiques azolés
Interactions pharmacodynamiques (inhibition de l'activation plaquettaire, autre antithrombotique)	Acide acétylsalicylique, AINS pyrazolés, dipyridamole, clopidogrel, héparines
<i>Diminution de l'effet anticoagulant</i>	
Diminution de leur résorption intestinale	Antiacides, colestyramine, sucralfate
Induction enzymatique	Millepertuis, anticonvulsivants, rifampicine
Synthèse hépatique de facteurs de coagulation	Estroprogestatifs, anabolisants stéroïdiens
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.	

diminué l'INR d'une personne préalablement parfaitement équilibrée par la fluindione.

Observation

Un homme de 48 ans est hospitalisé pour une thrombose veineuse profonde surale gauche avec extension à la fémorale superficielle et caillot flottant. C'est son deuxième épisode de phlébite de ce côté. On note des antécédents de maladie thromboembolique veineuse du côté paternel. L'examen clinique est normal, en dehors d'un œdème de la cheville et d'une douleur à la partie inférieure de la cuisse gauche, sur le trajet veineux. La thrombose est documentée par une échographie-doppler. Une scintigraphie pulmonaire de perfusion/ventilation met en évidence de multiples embolies dans les deux champs, avec une amputation du territoire vasculaire estimée à 20%. Le bilan de thrombophilie est négatif. Le patient est traité initialement par héparine administrée par pousse seringue électrique, avec un relais

précoce par fluindione. L'équilibre de l'INR est obtenu, lentement, en 8 jours, en raison de l'ampleur de la thrombose. Pour obtenir un INR proche de 2,3, une posologie initiale de 50 mg par jour de fluindione a été nécessaire. Rapidement le patient regagne son domicile. À distance (2 mois), on note une re-perméabilisation complète et sans séquelle de l'axe veineux du membre inférieur gauche. Durant cette période, l'INR cible est parfaitement obtenu et bien équilibré entre 2,2 et 2,8 avec 20 mg par jour de fluindione.

Six mois après l'épisode initial, le patient présente des douleurs épigastriques rebelles. Une gastroscopie met en évidence une œsophagite de grade 1 et un reflux gastro-œsophagien. Il n'y a pas trace de saignement actif. L'INR au moment du geste endoscopique est à 2,3 sous 20 mg par jour de fluindione. On décide la mise en route d'un traitement par ésoméprazole (Inexium®) à la dose de 40 mg par jour, conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP). Dès la 48^e heure, on observe un abaissement de l'INR à 1,2. Cette diminution persiste pendant plus de 8 jours avec des INR fluctuant entre 1,2 et 1,6 malgré une augmentation posologique de la fluindione à 40 mg par jour. Au 10^e jour d'ésoméprazole, un INR de 2,2 est obtenu grâce au passage à 50 mg par jour de fluindione. L'INR reste stable avec les deux posologies de fluindione (50 mg/j) et ésoméprazole (40 mg/j) pendant 7 jours. Suite à une consultation pharmacologique, on décide de substituer l'ésoméprazole par du rabéprazole permettant, en 48 heures, de retourner à la posologie initiale de fluindione (20 mg/j) avec un INR stabilisé entre 2,1 et 2,4. Après 5 jours de traitement combinant ces deux molécules et suite à la réalisation d'une gastroscopie sans anesthésie générale, ni biopsie, on décide d'arrêter l'inhibiteur de la pompe à protons. Cet arrêt ne conduit à aucune modification de la dose de fluindione puisque l'INR reste stable entre 2,2 et 2,6, avec un recul de 3 semaines, sous 20 mg/j de fluindione (Fig. 1).

Discussion

Influence du CYP1A2 sur le métabolisme de la fluindione

Contrairement aux dérivés coumariniques (acénocoumarol et warfarine) dont la forme S, la plus active est principalement métabolisée en dérivés 7-hydroxylés par les mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP) de sous-type 2C9 [3], la pharmacocinétique de la fluindione est moins bien documentée. De nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ont été décrites avec ce produit mais les plus rapportées sont celles qui augmentent l'INR et exposent le malade à un risque hémorragique important : l'association ciclosporine et rifampicine [4] ou encore un antibiotique comme la pristinamycine [5]. Certains aliments (curcuma [6] et le jus de pamplemousse [7]) sont aussi responsables d'une augmentation de l'INR sans que les mécanismes ne soient clairement identifiés.

La recherche de facteurs de variabilité (génétiques, cliniques, environnementaux), dans le but de personnaliser la posologie de fluindione, a permis d'impliquer le CYP1A2 dans le métabolisme de ce médicament. Une étude de pharmacogénétique de l'équipe du Kremlin-Bicêtre a ainsi mis en évidence, chez des volontaires sains, que les principaux facteurs influençant la réponse à la fluindione sont les génotypes du CYP2C9, et du complexe de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1, cible pharmacologique), le

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578561>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578561>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)