

UNIVERSITE de NANTES

FACULTE de MEDECINE

Année 2019

N° 2019-18 et 2019-19

THESE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

Par

Asaël CHAMPROY, né le 26/03/1990 à St-Agrève

Thomas ZARRINI, né le 30/01/1990 à Guilhaierand

Présentée et soutenue publiquement le 7/03/2019

Interactions médicamenteuses de l'allopurinol et du febuxostat: étude descriptive dans la base nationale de pharmacovigilance française de 1984 à 2016.

Président : Madame le Pr Pascale Jolliet

Directeur de thèse : Dr Jean-Pascal Fournier

Membres du jury : Pr Benoît Le Goff, Dr Julien Mahe

REMERCIEMENTS

Au Dr Jean Pascal Fournier, pour nous avoir accompagné dans cette aventure.

Au Dr Julien Mahe pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

A Madame le professeur Pascale Joliet pour nous faire l'honneur de présider notre jury.

Au professeur Benoit Le Goff pour nous faire l'honneur d'avoir accepté d'être membre de notre jury.

A Madame Aurélie Gaultier pour sa patience et son aide pour l'extraction des données de pharmacovigilance.

Asael

A Thomas, pour sa patience et sa sérénité tout au long de ce travail.

A Etienne, Pierre G, Pierre C, et Donatien, pour votre amitié et votre passion pour la philosophie qui a donné vie à Epicure, Socrate, Aristote et Rabi.

A mes parents pour leur écoute et leur bienveillance.

A mes sœurs, et mon frère que rien n'arrête.

Aux Dr De Marco, Dr Routon, Dr Marre, Dr El Khouri, Dr Trewick, Dr Le Moullec, Dr Guimard et au Dr Flevin qui m'ont transmis leur savoir.

Aux équipes paramédicales du CH d'Ancenis, de médecine polyvalente et de toutes les urgences du CHU pour leur accueil chaleureux.

Et bien sur, à Marine qui me fait la joie de partager son quotidien.

Thomas

Merci à Asael d'avoir accepté de réaliser cette thèse avec moi. C'était un plaisir de te préparer tous ces petits repas et cafés !

A mes copains bordelais qui seront toujours fidèles au poste : Clément (le meilleur), Simon, Sebastopol, Rémi, Gautier, Batiste, Alex, Doudou, Vianney, Sam, Kiki, John, Léo, Baptiste A., Léopold, Val, Marion M. Clara, Marie, Marion L., Claire, Cécile J., Cécile S., Eva, Audrey, Alexia, Lola.

A la coloc du 42 : Clément, Sebass, Vianney et Batiste un tout petit peu.

A mes amis médecins de Bordeaux et d'ailleurs : Lucas, Pierre-Antoine, Rémi, Edouard, Martin, Bérénice, Olivier, Alexia, Adrien, Alice, Amélie, Joan, Baptiste, Romain, Marwan.

Aux médecins de Machecoul Nicolas et Elodie.

A mes colocataires nantais : Simon et Agathe.

Aux amis nantais du brunch : Simon, Léa, Agathe, Clémence, Kloug, Thomas, Léon, Pauline, Camille, Arnaud, Colette et Perette même si tu nous as quitté.

A ma famille,

A Claire et Alexis

A mes grands-parents

A mes parents qui m'ont toujours soutenu durant toutes ces années.

ABREVIATIONS

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

AOD : anticoagulants oraux directs

AVK : anti vitamine K

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EI : effet indésirable

IM : interaction médicamenteuse

IMP: interaction médicamenteuse potentielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

NET : nécrolyse épidermique toxique

PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée

SMQ: standardised meddra queries (questions MedDRA standardisées)

SSJ : syndrome de stevens-johnson

THU : traitement hypouricémiant

XO: Xanthine oxydase

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	6
IMPLICATION DES AUTEURS	8
INTRODUCTION.....	9
1) La goutte.....	9
2) Physiologie de l'acide urique	9
3) Les traitements hypouricémiants.....	10
4) Interactions médicamenteuses avec les THU.....	11
5) Objectif de l'étude	15
MATERIEL et METHODE	16
RESULTATS	19
1) Interaction médicamenteuse allopurinol-IEC.....	21
2) Interaction médicamenteuse AVK-allopurinol	25
3) Interaction médicamenteuse aminopénicilline-allopurinol	28
4) Interaction médicamenteuse THU-thiopurines :	30
5) Interaction médicamenteuse THU-thiazidiques :	32
6) Autres interactions médicamenteuses avec les THU :	34
DISCUSSION	37
1) Résumé des principaux résultats	37
2) Chronologie de l'effet indésirable.....	37
3) Sémiologie de l'effet indésirable : une autre cause responsable ?	38
4) Allopurinol-IEC	39
5) Allopurinol-AVK	40
6) Allopurinol-Aminopénicilline	42
7) THU-Thiopurines	43
8) THU-Thiazidiques.....	44

9) Forces et faiblesses de l'étude	45
10) Perspectives	49
Bibliographie	50
ANNEXE	56

IMPLICATION DES AUTEURS.

Le thème de cette thèse a été proposé sur le site du département de médecine générale par le Dr Fournier : étude descriptive de pharmacovigilance des effets indésirables déclarés avec les traitements hypouricémiants. Les données de pharmacovigilance ont été mises à disposition par le Dr Fournier. Cette thèse a été initiée par Thomas Zarrini en novembre 2017. Devant l'importance des données à analyser (plus de 4400 déclarations de pharmacovigilance) Asael Champroy a intégré ce travail de thèse en février 2018.

Introduction : Asael : Rédaction. Thomas : Tableau synthétique des interactions médicamenteuses décrites dans VIDAL, Stockley's Drugs Interactions book, British National Formulary, et le Thésaurus de l'ANSM. (Thomas)

Matériel et méthode : co-écriture

Résultats : Asael : Recueil des données et tableaux pour 390 déclarations (AVK : 162, Aminopénicilline : 128, IEC : 100). Thomas : Recueil des données et tableaux pour 463 déclarations (thiazidiques : 66, thiopurines : 63, IEC : 244, autres : 90).

Discussion : Asael : Discussion sur les AVK et les Aminopénicillines + partie forces et faiblesses. Thomas : Discussion IEC, thiazidiques, thiopurines.

INTRODUCTION

Les traitements hypouricémiants (THU) sont indiqués dans le traitement de fond de la goutte. Les principaux représentants sont l'allopurinol (Zyloric®) commercialisé en France depuis plus de 40 ans, et le febuxostat (Adenuric®) depuis 2008. Ce sont des inhibiteurs de la Xanthine Oxydase (XO).

1) La goutte

La goutte est associée à une importante altération de la qualité de vie. Elle se présente classiquement comme une mono-arthrite aiguë, d'installation rapide, affectant la première articulation métacarpo-phalangienne. C'est une maladie métabolique connue depuis l'Antiquité comme la maladie des excès alimentaires (1). Elle résulte de l'accumulation de cristaux d'urate de sodium dans les articulations. Le principal facteur de risque est l'hyperuricémie. Le risque de goutte apparaît lorsque l'uricémie atteint $360\mu\text{mol/l}$ (6mg/dl) et augmente de manière exponentielle avec l'uricémie. Cependant seuls 10% à 15 % des patients hyperuricémiques développent une goutte (2,3).

La prévalence de la goutte augmente. Elle est estimée à 1 à 2% en Europe, et à 3.9% dans la population des plus de 20 ans aux États-Unis en 2007 (4,5). Une étude récente montre un doublement de l'incidence de la goutte en 20 ans (6). La prévalence de la goutte augmente avec l'âge, avec une nette prédominance masculine. La goutte survient plus tardivement chez la femme que chez l'homme du fait de l'effet uricosurique des œstrogènes. L'alimentation et la génétique sont les principaux déterminants de l'uricémie. Les études observationnelles suggèrent que la goutte et l'hyperuricémie asymptomatique seraient associées à l'obésité, l'HTA, la dyslipidémie, au syndrome métabolique, à la mortalité cardiovasculaire, à l'utilisation de diurétiques, ainsi qu'à l'insuffisance rénale (3–6)

2) Physiologie de l'acide urique

L'acide urique est issu du catabolisme hépatique des purines. Les purines proviennent de l'alimentation (la bière, les alcools forts, les sodas sucrés contenant du fructose, la viande et les fruits de mer) et d'une synthèse de novo, respectivement responsable de 1/3 et 2/3 des apports. Les purines sont indispensables à la synthèse des bases puriques (adénine et guanine).

Commentaire [MD1]: Les bases puriques sont indispensables à la synthèse d'acide nucléique (ADN, ARN)

Le catabolisme de ces bases produit l'hypoxanthine et la xanthine. Ces molécules sont les substrats de la XO responsable de la formation d'acide urique. L'hypoxanthine peut également être réutilisée dans le métabolisme des purines ou éliminée par voie rénale. Elle n'est pas responsable de calculs car plus soluble que l'acide urique. L'acide urique est éliminé à 70% par voie rénale et à 30% par voie digestive. L'acide urique est filtré, réabsorbé et sécrété. Des transporteurs, tels que URAT1 et glut9, interviennent dans cette réabsorption tubulaire. Les uricosuriques ont une action sur ces transporteurs (2,7,8).

3) Les traitements hypouricémiants

Pharmacologie des THU

L'absorption de l'allopurinol est rapide. Il n'est pas lié aux protéines plasmatiques. Sa $\frac{1}{2}$ vie est d'environ 1 heure. Il est métabolisé en oxypurinol par la XO et/ou l'aldéhyde oxydoreductase (AO). L'oxypurinol est un métabolite actif également inhibiteur de la XO. Sa $\frac{1}{2}$ vie est beaucoup plus longue, d'environ 23 heures. C'est donc l'oxypurinol qui est responsable de la majeure partie de l'effet hypouricémiant. Il est ensuite éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. Une partie serait réabsorbée, notamment par le transporteur URAT 1, ce qui peut expliquer l'IM avec les uricosuriques. (7).

L'absorption du febuxostat est rapide. Sa $\frac{1}{2}$ vie est d'environ 9 heures. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé par glucuronidation, via l'uridine-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) et par oxydation via le cytochrome P450 (CYP 1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9). L'activité des métabolites semble mineure. Ils sont équitablement éliminés par voie urinaire et digestive (9).

L'inhibition de la XO est responsable d'une diminution de l'uricémie et d'une augmentation de l'hypoxanthinémie. L'augmentation de l'hypoxanthine est responsable d'un feedback négatif sur la purinosynthèse de novo.

Indications des THU selon les sociétés savantes

L'American College of Physicians 2017 (ACP), l'European League against Rheumatism 2016 (EULAR), et la British Society for Rheumatology 2017 (BSR) recommandent un THU en cas de goutte récurrente (au moins 2 par an), ou de goutte sévère (présence de tophi, de lésions articulaires, ou de lithiase urinaire (10–12). L'EULAR et la BSR recommandent l'initiation du THU proche du diagnostic pour les patients jeunes, avec une hyperuricémie $> 480\mu\text{mol/l}$

(8.0 mg/dL, ou des comorbidités. L'hyperuricémie asymptomatique n'est pas une indication au THU. L'EULAR recommande d'abaisser l'uricémie en dessous de 360 µmol/l (6mg/dL), et en dessous de 300µmol/l (5ml/dL) en cas de goutte sévère. La BSR recommande d'abaisser l'uricémie en dessous de 300µmol/l (5ml/dL) afin de permettre une dissolution rapide des cristaux. En l'absence de dysfonction rénale, une titration par pallier de 100mg est préconisée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention de l'objectif cible. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est nécessaire.

Des effets indésirables bien connus : réactions cutanées graves

L'Allopurinol et le Febuxostat exposent à des effets indésirables parfois graves. Les EI cutanés sont bien connus. De nombreuses études rapportent un risque de toxidermie grave avec l'allopurinol (13–16). En 2013, l'ANSM (17) rappelait que l'Allopurinol était l'un des premiers pourvoyeurs de toxidermies bulleuses graves et de syndrome de DRESS en Europe : l'incidence des toxidermies graves étaient estimée à 1/2000 patients traités. Dans une étude française sur 602 éruptions cutanées graves entre 2003 et 2016, l'allopurinol était le 3ème médicament responsable après les antiépileptiques et le cotrimoxazole. Cette étude montrait que l'allopurinol était le premier responsable de toxidermie grave suite à une prescription inappropriée (hyperuricémie asymptomatique) (18). Les facteurs de risques de développer une réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol sont l'introduction récente (< 8 à 9 semaines), la présence du gène HLAB*5801, l'insuffisance rénale et l'utilisation de diurétiques (13). Une majoration de l'oxypurinolémie est observée en cas d'insuffisance rénale. L'hypersensibilité serait induite par une réponse des cellules T cytotoxique en réaction à une augmentation de l'oxypurinolémie (14). Le febuxostat semble moins pourvoyeur d'hypersensibilité que l'allopurinol (19). De rares cas de DRESS avec le febuxostat sont décrits dans la littérature (20).

4) Interactions médicamenteuses avec les THU

Une interaction médicamenteuse (IM) survient lorsque l'effet d'un médicament est modifié par l'association avec un autre médicament. En fonction de leur mécanisme, les IM sont généralement classées en pharmacodynamique (PD) ou pharmacocinétique (PC). Une IM pharmacocinétique survient lorsqu'un médicament modifie les paramètres pharmacocinétiques (l'absorption, la distribution, le métabolisme, ou l'excrétion) de l'autre médicament. Une IM pharmacodynamique survient lorsque les médicaments co-prescrits ont des effets additifs, synergiques ou antagonistes sans modification des paramètres

pharmacocinétiques. Les facteurs de risque d'IM sont : la polymédication (>5 médicaments), le nombre de prescripteurs, le polymorphisme génétique, la présence de comorbidités, l'index thérapeutique étroit, et l'automédication (21). Le risque d'IM augmente fortement avec le nombre de médicaments prescrits (22). La polymédication ainsi que le nombre de personnes avec de multiples comorbidités sont en augmentation (23). Les effets indésirables médicamenteux sont un sujet de santé publique important : près de 10% des hospitalisations des personnes âgées seraient secondaires à un EI médicamenteux (24).

Les patients atteints de la goutte présentent souvent de nombreuses comorbidités, sont souvent âgés et polymédiqués. L'association des THU avec les antihypertenseurs et les antivitamines K (AVK) est théoriquement fréquente. Une étude de pharmacovigilance italienne suggérait que les AVK et l'allopurinol étaient les premiers pourvoyeurs d'effets indésirables déclarés chez les personnes âgées de plus de 65 ans (25). De plus, l'association allopurinol-warfarine était la deuxième IM devant faire l'objet de précautions d'emploi en termes de fréquence après l'IM warfarine-statines. Une revue de la littérature récente sur les THU soulignait que les données scientifiques sur les IM avec les THU étaient rares et se limitaient souvent à des rapports de cas (15)

Des interactions avec les thiopurines, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et AVK sont décrites dans des guides d'aide à la prescription de référence tels que le Thésaurus de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), le Vidal, le British National Formulary (BNF) et le Stockley's drug interactions book. Les tableaux 1 et 2 présentent les IM décrites avec l'allopurinol et le febuxostat dans les guides à la prescription. Le tableau 1.1 en annexe présente toutes les IM décrites avec l'allopurinol.

Tableau 1. Principales interactions médicamenteuses avec l'allopurinol selon le Vidal, le thésaurus de l'ANSM, le BNF et le Stockley's drug interactions book.

Interactions	Sources	Niveau de contre indication	Effet observé	Mécanisme	
Interactions Pharmacodynamiques					
Pénicillines A	T,B,V,S	A prendre en compte	Réactions cutanées Exanthèmes	Non connu	
IEC	B,V,S	A prendre en compte	Majoration du risque d'hypersensibilité	Majoration du risque d'hypersensibilité	Non connu
			Risque hématologique	Non connu	
			Risque de leucopénie et d'infections sévères	Non connu	
Diurétiques Thiazidiques	B,V,S	A prendre en compte	Majoration du risque d'hypersensibilité	Non connu	
Interactions Pharmacocinétiques					
Thiopurines	T,B,V,S	Contre-indiqué	Aplasia médullaire	Majoration des concentrations en thiopurines car métabolisées par la XO	
AVK ¹	T,V,S *	Précaution d'emploi	Augmentation de l'effet anti-vitamine K et du risque hémorragique	Possible diminution du métabolisme oxydatif hépatique	

1. Le Stockley ne mentionne que les coumariniques.

Tableau 2. Interactions médicamenteuses avec le febuxostat selon le Vidal, le thésaurus de l'ANSM, le BNF et le Stockley's drug interactions book.

Interactions	Sources	Niveau de contre indication	Effet observé	Mécanisme
Interactions Pharmacodynamiques				
Thiazidiques	S	Non connu	Majoration du risque de goutte	Non connu
Interactions Pharmacocinétiques				
Thiopurines	T,B,V,S	Contre-indiqué	Aplasia médullaire	Majoration des concentrations en thiopurines car métabolisées par la XO
Théophylline et aminophylline	T,S	Pas de précaution	Majoration des concentrations en théophylline	Incertain Blocage de la transformation de la méthylxanthine en acide méthylurique. Aussi suggéré que l'allopurinol inhibe l'oxydation hépatique de la théophylline.
Didanosine	B	Déconseillé	Majoration des concentrations en didanosine	Inhibition du métabolisme de la didanosine par inhibition de la XO
Antiacides	V,S	Non connu	Aucun	Diminution Absorption
Naproxène et Inhibiteurs glycuronidation (Probénécide)	V,S	Pas de précaution	Aucun	Diminution de l'élimination du febuxostat car son métabolisme dépend des enzymes Uridine Glucuronyl Transferase
Rosiglitazone et Substrat du CYP 2C8	V	Pas de précaution	Aucun	Febuxostat a un faible effet inhibiteur du CYP 2C8
Désipramine et Substrat du CYP 2D6	V	Pas de précaution	Aucun	Febuxostat a un faible effet inhibiteur du CYP 2D6

5) Objectif de l'étude

La connaissance de la balance bénéfice/risque est importante aux prescripteurs comme aux patients afin de permettre une décision thérapeutique éclairée.

L'objectif de l'étude est de décrire les effets indésirables imputables à une interaction médicamenteuse incluant un THU au sein de la banque nationale de pharmacovigilance Française.

MATERIEL et METHODE

1) La Pharmacovigilance Française

Le système de pharmacovigilance a été établi pour la première fois en 1973 en France. Il est organisé de façon nationale par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et régionale par les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) (26,27).

La Base Nationale de Pharmacovigilance française (BNPV) a été créée en 1985 afin d'enregistrer toutes les notifications spontanées d'EI médicamenteux. Les notifications d'EI sont réalisées par des professionnels de santé d'exercice libéral ou hospitalier. C'est une obligation légale pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Les patients peuvent aussi déclarer un EI à la pharmacovigilance. Elles sont ensuite analysées par les 31 CRPV (26).

Un EI est considéré comme grave s'il entraîne le décès, s'il menace le pronostic vital, s'il entraîne une incapacité ou une invalidité importante et durable, s'il provoque ou prolonge une hospitalisation ou s'il se manifeste par une anomalie ou malformation congénitale (28,29).

Les EI sont classés selon le dictionnaire MedDRA, une terminologie médicale standardisée développée pour standardiser le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain. Il est organisé selon 26 disciplines médicales (System Organ Class ou SOC). La terminologie est organisée en niveaux de termes reflétant un degré variable de spécificité ou de détail. Ces différents niveaux sont : les HGLT (High Level Group Terms), les HLT (High Level Terms), les PT (Preferred Terms) et enfin les LLT (Lowest Level Term) (30). Les termes utilisés dans la BNPV sont le plus souvent les PT ou les LLT.

L'imputabilité d'un EI est évaluée selon la méthode française d'imputabilité (31). Elle repose sur un score d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. Le score d'imputabilité intrinsèque est basé sur des critères chronologiques et sémiologiques. Les critères chronologiques sont le délai d'apparition de l'EI après l'administration du médicament, l'évolution de l'EI à l'arrêt ou non du médicament, et le résultat d'une ré-administration. Pour l'imputabilité extrinsèque, le score repose sur des critères bibliographiques.

2) Etude des interactions selon les guides d'aides à la prescription

Nous avons demandé l'extraction de l'ensemble des déclarations d'EI enregistrées par la BNPV entre 1984 et 2016 concernant l'allopurinol et le febuxostat. Ces résultats étaient présentés dans un fichier Excel dans lequel étaient classées les notifications spontanées, ainsi qu'un fichier colligeant l'ensemble des narratifs réalisé par le professionnel de santé déclarant l'EI.

La population d'étude a été obtenue en sélectionnant les déclarations contenant une interaction médicamenteuse potentielle (IMP). Une IMP est définie par un couple médicamenteux responsable d'une IM, associé à l'EI attendu de cette interaction. Exemple : Allopurinol-AVK-hémorragie.

Nous avons étudié les IM décrites dans le Thésaurus de l'ANSM, le Stockley's drug interactions, le BNF et le Vidal. Nous n'avons pas retenu la revue Prescrire qui présente de très nombreuses interactions potentielles dont la signification clinique est souvent méconnue. Certaines interactions décrites dans les guides d'aides à la prescription ont été exclues de notre étude :

- L'interaction avec le furosémide car elle est responsable d'une augmentation isolée de l'uricémie et de l'oxypurinolémie sans conséquence clinique décrite.
- Les inhibiteurs de la glucuronidation, les substrats du CYP 2C8, ceux du CYP2D6, ainsi que les anti-acides. Selon les guides de prescription, ces interactions pharmacocinétiques n'ont pas de répercussion clinique.
- Les inducteurs de la glucuronidation car il n'existe pas de liste officielle des inducteurs.

3) Analyse des données

Ces IMP ont ensuite été analysées par deux internes de médecine générale préalablement formés. Les critères d'exclusion étaient : EI non attendu (ex : rash purpurique avec allopurinol-AVK), EI clairement secondaire à une autre cause, chronologie incompatible avec une interaction.

Nous avons regroupé les EI présentant plusieurs termes PT similaires sous un PT unique. Par exemple, pour un cas d'hémorragie digestive, les termes PT étaient « hémorragie digestive », « méléna », « rectorragie », « anémie » : nous avons donc gardé uniquement « hémorragie digestive ».

Lorsque le narratif mentionnait plusieurs épisodes d'EI avec des intervalles de temps libre nous avons considéré un EI pour chaque épisode.

Lorsque les déclarations étaient douteuses, elles ont été réexaminées avec un médecin généraliste et un praticien hospitalier du CRPV de Nantes.

Pour chaque notification nous avons extrait : le délai d'apparition de l'EI après administration du médicament, l'évolution de l'EI à l'arrêt ou non du médicament, le nombre de médicaments associé, la présence d'un facteur favorisant ayant pu contribuer à l'EI, ainsi que la qualité du texte narratif.

RESULTATS

Entre 1984 et 2016, 4436 déclarations d'EI incluant au moins un THU ont été enregistrées dans la BNPV. Un total de 853 IMP concernant 790 déclarations a été retrouvé¹. Après relecture, 123 IMP ont été exclues. Trois déclarations contenaient 2 effets indésirables³, 3 IMP ont donc été incluses. Au final, 733 IMP concernant 690 déclarations ont été incluses dans notre étude. Le diagramme de flux ci-dessous présente ces résultats.

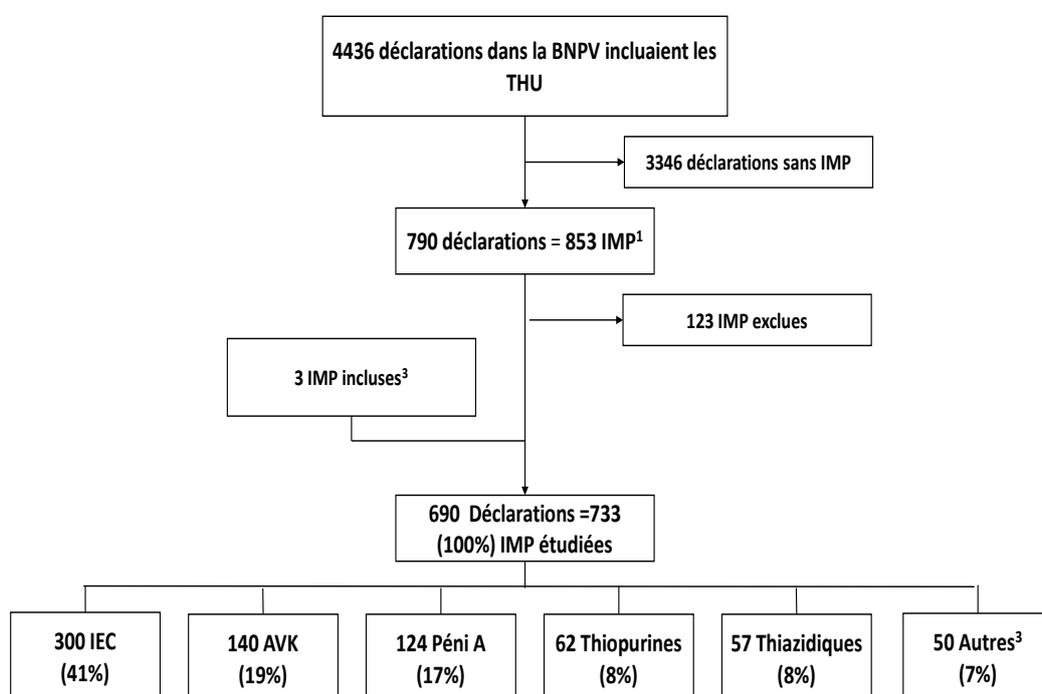


Figure 3 : Diagramme de flux

1. Parmi les 790 déclarations, 731 contenaient 1 IMP, 55 en contenaient 2, et 4 en contenaient 3.

2. Trois déclarations contenaient 2 EI différents séparés d'un intervalle de temps dans un contexte d'IMP : 3 IMP ont donc été incluses.

3. Autres : ciclosporine (17), antiépileptiques (14), théophylline (7), didanosine (3), cytotatiques (6), antidiabétiques (3).

1) Résultats généraux :

Les IMP impliquaient l'allopurinol dans 681 déclarations (99%), le febuxostat dans 7 déclarations (1%), et les 2 THU dans 2 déclarations (0,3%).

Le déclarant était un médecin spécialiste dans 552 (80%) déclarations, un pharmacien dans 76 (11%) déclarations et un médecin généraliste dans 42 (6%) déclarations.

Dans la BNPV 128 (18%) IMP étaient notées « interaction » comme type d'effet.

L'âge moyen des patients était de 71 ± 14 ans. Les patients étaient des hommes dans 60% des cas. Les patients étaient polymédiqués et prenaient en moyenne 7 ± 3 médicaments.

Les EI étaient des réactions d'hypersensibilité dans 403 déclarations (55%), une réaction hématologique dans 142 déclarations (19%), une anomalie de la coagulation/hémorragie dans 140 déclarations (19%), un autre EI dans 50 déclarations (7%).

Pour les cinq IM principales, une autre cause expliquait potentiellement l'EI dans 284 (42%) des déclarations.

L'EI était qualifié de « grave » dans 556 (81%) déclarations. L'évolution vers un décès était notifiée dans 40 (6%) déclarations.

Le délai d'apparition des EI après l'administration des médicaments était connu pour respectivement : 220 déclarations (32%) avec les THU, et 167 déclarations (24%) avec l'autre médicament impliqué.

2) Interaction médicamenteuse allopurinol-IEC

Trois cents déclarations témoignant d'une IMP ont été étudiées. Quatre (1%) étaient classées comme « interaction » dans la BNPV.

Les IEC les plus fréquemment retrouvés étaient par ordre décroissants le ramipril 82 (27%), l'énalapril 61 (20%), le périndopril 61 (20%), le lopril 32 (11%).

A) Réactions d'hypersensibilité :

Tableau 3. Hypersensibilité avec les IEC

Caractéristiques	Déclarations contenant une IMP (n=222)
Population	
Age	72 ± 13
Hommes	137 (62%)
Nombre de médicaments moyen	6 ± 3
Type d'effet indésirable	
EI Grave	90 (41%)
DRESS	24 (11%)
NET ET SSJ	23 (10%)
PEAG	4 (2%)
Autres ¹	39 (18%)
EI non grave	132 (59%)
Délai Allopurinol	
Connu	79 (36%)
Moyen en jours ²	25 ± 20
Délai IEC	
Connu	35 (16%)
Moyen en jours ²	35 ± 27
Facteurs favorisants	82 (40%)
Narratifs insuffisants	82 (37%)
Hyperuricémie asymptomatique	19 (9%)

1. Les Autres EI graves étaient : 18 érythrodermies (8%), 8 pneumopathies (4%), 6 hépatites (3%), 4 œdèmes de Quincke (2%) et 3 toxidermies (1%) avec atteinte viscérale.

2. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après l'administration des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte.

Les facteurs favorisants étaient :

-Une autre cause expliquait potentiellement l'EI dans 82 (40%) : un autre médicament dans 78 (18%) déclarations, et une cause non médicamenteuse dans 4 (2%) déclarations.

-Une insuffisance rénale (IR) était mentionnée dans 63 (28%) déclarations : 49 (22%) étaient des IR aiguës (dont 15 (7%) compliquaient une IR chronique) et 14 (6%) étaient des IR chroniques.

Gravité des EI dans la BNPV

Dans la BNPV, 168 EI (76%) étaient qualifiés de « graves » responsables de 121 (55%) hospitalisations et 14 (6%) décès.

Evolution des EI à l'arrêt des traitements

Une amélioration était constatée après l'arrêt de l'IEC et de l'allopurinol dans 29 (13%) déclarations. Une amélioration était constatée à l'arrêt de l'allopurinol pour 44 (20%) déclarations (l'IEC n'était jamais arrêté seul). Dans 7 (3%) déclarations une éruption a été observée après réintroduction de l'allopurinol. Dans les cas restant l'évolution n'était pas connue ou défavorable.

Réactions cutanées graves

Tableau 5.1. Eruptions cutanées graves

Caractéristiques	Délai connu	Délai apparition en jours
DRESS (n = 24)		
Allopurinol	16 (67%)	23 ± 14
IEC	4 (17%)	48 ± 28
NET et SSJ (n = 23)		
Allopurinol	12 (52%)	20 ± 6
IEC	6 (26%)	41 ± 40
PEAG (n = 4)		
Allopurinol	1 (25%)	4
IEC	0	NC

1. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après introduction des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte. Pour les PEAG un seul délai était récent avec l'allopurinol.

B) Risque hématologique :

Tableau 3.2. EI hématologiques avec les IEC

Caractéristiques	Déclarations contenant une IMP (n=80)
Population	
Age	71 ± 13
Hommes	52 (65%)
Nombre de médicaments moyen	7 ± 3
Type d'effet indésirable	
Leucopénie	29 (36%)
Thrombopénie	25 (31%)
Aplasie/Pancytopenie	17 (21%)
Bicytopenie	6 (7%)
Anémie	3 (4%)
EI Complicé d'une infection¹	7 (9%)
Délai Allopurinol	
Connu	17 (21%)
Moyen ² en jours	37 ± 23
Délai IEC	
Connu	7 (9%)
Moyen ¹ en jours	26 ± 19
Facteurs favorisants	39 (49%)
Narratifs insuffisants	35 (44%)
Hyperuricémie asymptomatique	2 (3%)

1. Il s'agissait de 3 (4%) sepsis, 2 (3%) ostéites, 1 (1%) pneumopathie et 1 (1%) infection urinaire

2. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après l'administration des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte.

Les facteurs favorisants étaient :

- Une autre cause expliquait potentiellement l'EI dans 39 (49%) des déclarations : un autre traitement dans 35 (44%) déclarations et une cause non médicamenteuse dans 4 (5%) déclarations.

- Une insuffisance rénale (IR), mentionnée dans 24 (30%) déclarations : 10 (13%) étaient des IR aigues et 14 (18%) étaient des IR chroniques.

Gravité des EI

Dans la BNPV, 60 EI (75%) étaient qualifiés de « graves » responsables de 36 (45%) hospitalisations et 4 (5%) décès.

Evolution de l'EI à l'arrêt des médicaments

Une amélioration était constatée après l'arrêt de l'IEC et de l'allopurinol dans 11 (14%) déclarations. Une amélioration était constatée à l'arrêt d'un seul des 2 médicaments pour 10 (10%) déclarations (8 impliquaient un IEC et 2 l'allopurinol). L'évolution n'était pas connue pour 46 (37%) déclarations. La notion d'un re-challenge n'était pas mentionnée. Dans les cas restant l'évolution n'était pas connue ou défavorable.

Caractéristiques des leucopénies

Pour les bicytopenies, 4 (5%) comprenaient une leucopénie dont une agranalucytose.

Pour les leucopénies, 26 (32,5%) étaient des neutropénies dont 16 (20%) agranulocytoses.

3) Interaction médicamenteuse AVK-allopurinol

Cent quarante cas d'anomalies biologiques de la coagulation et/ou de symptômes hémorragiques témoignant d'une IMP AVK-allopurinol ont été inclus. Les anticoagulants impliqués étaient : la fluindione 84 (60%), l'acénocoumarol 30 (21%), et la coumadine dans 25 (18%). Dans la BNPV, 79 (56%) déclarations étaient classées « interaction »¹.

Tableau 4. Risque hémorragique THU-AVK

Caractéristiques	Déclarations contenant une IMP (n=140)
Population	
Age	77 ± 15
Hommes	94 (67%)
Nombre de médicaments moyen	7 ± 3
Type d'effet indésirable	
Troubles isolés de l'hémostase	30 (21%)
Hémorragie	110 (79%)
Digestive et abdominale	53 (38%)
Cérébrale	14 (10%)
Hématome de membre	11 (8%)
Hématurie	6 (4%)
Voies aériennes supérieures	11(8%)
Autres	16 (11%)
Délai allopurinol	
Connu	13 (9%)
Moyen	9 ± 20
Délai AVK	
Connu	16 (11%)
Au long court	8 (6%)
Moyen ²	18 ± 24
Facteurs favorisants	87 (62%)
Narratifs insuffisants	31 (22%)
Hyperuricémie asymptomatique	16 (11%)

1. Parmi les 79 déclarations classées « interaction » dans la BNPV, le THU n'est pas forcément impliqué (par exemple AVK-antiagrégant plaquettaire).

2. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après introduction des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte.

Les facteurs favorisants étaient :

- L'introduction récente d'un autre traitement (une antibiothérapie, de la colchicine,...) : 33 cas (40%)
- La présence d'une autre interaction évidente : 19 cas (22%).
- L'introduction ou la modification récente de la posologie de l'AVK : 5 cas (6%).
- Une pathologie aigue intercurrente, notamment infectieuse : 17 cas (20%).
- Un traumatisme : 11 cas (13%).
- Autre : 2 cas (2%)

Gravité des effets indésirables :

Dans la BNPV, 123EI (88%) étaient qualifiés de « graves » responsables 97 hospitalisations et 12 décès

Evolution de l'EI à l'arrêt des médicaments

Une amélioration de l'EI était constaté après arrêt des AVK, l'administration de vitamine K, ou l'antagonisation des AVK dans 78 (56%) déclarations. Dans 7 (5%) déclarations l'allopurinol était également arrêté. Pour 3 (2%) cas une amélioration de l'EI était constatée à l'arrêt de l'allopurinol seul. Dans 42 (30%) cas l'évolution n'était pas connue. Dans les cas restant l'évolution était favorable sans arrêt des traitements, ou défavorable malgré l'arrêt des traitements.

Hémostase des patients ayant présenté un EI hémorragique

L'INR était connu pour 84 (76%) EI hémorragiques. L'INR moyen était de 6.5 ± 4 . Il était au-dessus de l'objectif cible dans 67 (61%) cas, non connu dans 17 (15%) cas, dans l'objectif cible pour 14 (13%) cas. Dans les cas restant l'indication n'était pas connue ou un trouble de l'hémostase était décrit sans connaissance de l'INR.

Déclarations pour lesquelles le délai d'administration d'allopurinol était connu.

Pour 13 (9%) déclarations, le délai d'apparition de l'EI après administration l'allopurinol était connu.

Pour trois d'entre elles, le narratif est très pauvre: Une épistaxis après 1 prise d'allopurinol sans mesure de l'INR. Une augmentation isolée de l'INR après 1 prise d'allopurinol dans un contexte de pneumopathie. Dans le dernier cas le contexte clinique n'est pas précisé.

Dans les 10 cas restant, un facteur favorisant était retrouvé dans 9 déclarations. Ce facteur était l'administration récente d'un traitement par colchicine pour 6 cas, l'administration d'amoxicilline pour un érysipèle dans 1 cas, l'administration récente d'un traitement par imurel¹, la co-administration d'allopurinol, de rivotril et de tolpagic quelques jours avant une hémorragie digestive grave avec INR à 15. Le cas restant est une hémorragie digestive avec un INR à 3.1, 30 jours après l'introduction d'allopurinol.

Déclarations pour lesquelles une résolution de l'EI était constatée après l'arrêt de l'allopurinol

Pour 3 (2%) déclarations l'EI évoluait favorablement à l'arrêt de l'allopurinol. Le narratif était très pauvre pour 2 déclarations et un facteur favorisant était retrouvé dans les 3 déclarations.

1. Selon le Vidal l'imurel serait responsable d'une diminution de l'effet anticoagulant. Dans ce cas L'INR était à 20 après introduction d'un traitement par imurel, le traitement par allopurinol arrêté 20 jours plus tôt (cas PO20070165)

4) Interaction médicamenteuse aminopénicilline-allopurinol

Cent vingt-quatre réactions d'hypersensibilité témoignant d'une IM potentielle allopurinol-aminopénicilline ont été incluses. Dans la BNPV, 12 (10%) déclarations étaient classées «interaction». L'aminopénicilline impliquée était l'amoxicilline pour 123 (99%) déclarations, et l'ampicilline pour 1 (1%) déclarations. L'amoxicilline était associée à l'acide clavulanique (Augmentin®) dans 61 (49%) déclarations.

Tableau 5. Réactions d'hypersensibilité Allopurinol-Aminopénicillines

Caractéristiques	Déclarations contenant une IMP (n=124)
Population	
Age	72 ± 15
Femme	67 (54%)
Nombre de médicaments moyen	8 ± 4
Type d'effet indésirable	
<i>EI graves</i>	45 (36%)
DRESS	15 (12%)
NET et SSJ	17 (13%)
PEAG	3 (2%)
DRESS ou PEAG	2 (2%)
Autres	10 (8%)
<i>Eruptions sans gravité</i>	77 (62%)
Délai allopurinol	
Connu	53 (62%)
Moyen ¹	24 ± 20
Délai Aminopénicilline	
Connu	72 (58%)
Moyen	9 ± 10
Facteur favorisant	36 (29%)
Narratifs insuffisants	45 (36%)
Hyperuricémie asymptomatique	24 (19%)

1. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après introduction des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte.

Le facteur favorisant était :

Le facteur favorisant retrouvé était l'introduction récente d'un autre traitement. Pour 20 (16%) déclarations ce traitement était un antibiotique.

Gravité des effets indésirables

Dans la BNPV, 94 EI (76%) étaient qualifiés de « graves » responsables 67 hospitalisations (54%) et 7 décès (6%).

Evolution de l'EI à l'arrêt des médicaments

Une amélioration était constatée après l'arrêt de l'aminopénicilline et de l'allopurinol dans 54 (44%) déclarations. Une amélioration était constatée à l'arrêt d'un seul des 2 médicaments pour 13 (10%) déclarations (12 impliquaient une aminopénicilline et 1 l'allopurinol). L'évolution n'était pas connue pour 46 (37%) déclarations. L'évolution était défavorable dans 10 (6%) des déclarations malgré l'arrêt. La notion d'un rechallenge était mentionnée dans 3 (2%) déclarations.

Réactions cutanées graves

Tableau 5.1. Eruptions cutanées graves

Caractéristiques	Délai connu	Délai apparition en jours
DRESS (n = 15)		
Allopurinol	13 (87%)	36 ± 13
Aminopénicilline	13 (87%)	15 ± 17
NET et SSJ (n = 17)		
Allopurinol	8 (47%)	25 ± 14
Aminopénicilline	10 (59%)	7.5 ± 9
PEAG (n = 3)		
Allopurinol	2 (66%)	40 ¹
Aminopénicilline	3 (100%)	7.3 ± 1

1. pour le calcul du délai moyen d'apparition après introduction des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte. Pour les PEAG un seul délai était récent avec l'allopurinol.

5) Interaction médicamenteuse THU-thiopurines :

Soixante-deux déclarations témoignant d'une IMP impliquant les thiopurines ont été étudiées : 55 (89%) concernaient l'allopurinol et 7 (11%) le febuxostat. Dans la BNPV, 26 (42%) déclarations étaient classées « interaction ». Les thiopurines étaient l'azathioprine dans 59 (95%) déclarations et la mercaptopurine dans 3 (5%) déclarations. L'indication des thiopurines était une greffe d'organe dans 31 (50%) déclarations, une maladie chronique de l'intestin (MICI) dans 6 (10%) déclarations, une autre indication dans 12 (19%) déclarations, inconnue dans 13 (21%) déclarations.

Tableau 6 : Interaction thiopurine-THU

Caractéristiques	Déclarations contenant une IMP (n=62)
Population	
Age	55 ± 15
Hommes	38 (61%)
Nombre de médicaments moyen	6 ± 4
Type d'effet indésirable	
Aplasie/Pancytopénie	41 (66%)
Bicytopenie	12 (19%)
Anémie	3 (5%)
Thrombopénie	2 (3%)
Leucopénie	4 (7%)
<i>Nécessitant transfusion de PDS</i>	24 (39%)
<i>Nécessitant facteurs de croissance</i>	9 (15%)
<i>Complicés d'une infection</i>	8 (13%)
Délai THU	
Connu	27 (44%)
Moyen	39 ± 19
Délai thiopurine	
Connu	15 (24%)
Moyen ¹	47 ± 28
Association avec immunosuppresseur	11 (18%)
Narratifs insuffisants	11 (18%)
Hyperuricémie asymptomatique	13 (21%)

1. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après introduction des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte.

Les facteurs favorisants étaient :

Une association avec un immunosuppresseur était retrouvée pour 11 (18%) cas. Sept (11%) étaient des ciclosporines.

Gravité de l'EI

Dans la BNPV, 56 EI (90%) étaient qualifiés de « graves » responsables 42 hospitalisations (68%) et 3 décès (5%).

Evolution des EI

L'évolution était favorable pour 30 (48%) patients après arrêt du THU et de l'antipurine ou diminution de posologie de l'antipurine. L'évolution était favorable après arrêt du THU seul pour 4 (6%) des patients, et pour 3(5%) des patients après arrêt de la thiopurine seule.

Pour 2 (3%) des patients décédés, le THU était prescrit pour une hyperuricémie asymptomatique.

Caractéristiques des leucopénies

Le type de bicytopénie était connu pour 3 (5%) cas : 3 (5%) neutropénies associées à une anémie.

Pour les leucopénies isolées, il a été notifié 1(2%) neutropénie et 2 (3%) agranulocytoses.

6) Interaction médicamenteuse THU-thiazidiques :

Cinquante-sept déclarations témoignant d'une IMP impliquant les THU ont été étudiées : 57 (100%) impliquaient l'allopurinol et les 2 THU étaient présents dans 1 (2%) déclaration.

Dans la BNPV, 1 (2%) déclaration était classée « interaction ».

Tableau 7. Interaction thiazidiques-THU

Caractéristiques	Déclarations contenant une IMP (n=57)
Population	
Age	70 ± 12
Femme	30 (53%)
Nombre de médicaments moyen	7 ± 4
Type d'effet indésirable	
<i>EI Grave</i>	26 (46%)
DRESS	4 (7%)
NET ET SSJ	5 (9%)
PEAG	4 (2%)
Autres ¹	17 (30%)
<i>EI non grave</i>	31 (54%)
Délai THU	
Connu	26 (46%)
Moyen	30 ± 22
Délai thiazidique	
Connu	11 (19%)
Moyen ²	27 ± 6
Facteurs favorisants	29 (51%)
Narratifs insuffisants	11 (19%)
Hyperuricémie asymptomatique	9 (16%)

1. Les autres EI graves étaient : 1 (2%) choc anaphylactique, 5 (8%) œdèmes de Quincke, 7 (12%) érythrodermies dont 2 (4%) avec atteinte viscérale, 1 (2%) toxidermie avec atteinte viscérale et 3 (5%) pneumopathies.

2. Pour le calcul du délai moyen d'apparition après introduction des médicaments seuls les délais récents (< 3 mois) ont été pris en compte.

Les facteurs favorisants étaient :

- Un autre traitement potentiellement responsable d'hypersensibilité dans 29 (51%) des déclarations.
- Une insuffisance rénale (IR), mentionnée dans 18 (32%) déclarations : 10 (18%) étaient des IR aigues et 8 (14%) étaient des IR chroniques.

Gravité des EI dans la BNPV

Dans la BNPV, 43 (75%) étaient qualifiés de « graves » responsables de 29 (51%) hospitalisations et 2 (4%) décès.

Evolution des EI

Une amélioration était constatée après l'arrêt du thiazidique et du THU dans 17 (30%) déclarations. Une amélioration était constatée à l'arrêt d'un seul des 2 médicaments dans 10 (18%) déclarations, dont 9 (16%) impliquaient le THU. L'évolution n'était pas connue pour 16 (28%) déclarations. Un re-challenge était mentionné dans 2 (4%) déclarations. Dans les cas restant l'évolution n'était pas connue ou défavorable.

Réactions cutanées graves

Tableau 5.1. Eruptions cutanées graves

Caractéristiques	Délai connu	Délai apparition en jours
DRESS (n = 4)		
THU	4 (100%)	39,5 ± 30
Thiazidique	1 (25%)	24
NET et SSJ (n = 5)		
THU	5 (100%)	20 ± 11
Thiazidique	1 (20%)	152

7) Autres interactions médicamenteuses avec les THU :

Ciclosporine :

Il a été inclus 17 cas avec la ciclosporine.

Il a été notifié 9 (53%) cytopénies dont 1 (6%) aplasie médullaire, 4 (24%) pancytopénies, 3 (18%) bicytopénies et 1 (6%) agranulocytose.

Les autres EI étaient 3 (18%) insuffisances rénales aiguës, 2 (12%) ictères cholestatiques, 1 (6%) neuropathie périphérique, 1 (6%) fièvre et 1 (6%) surdosage.

Le délai moyen était connu dans 2 (12%) déclarations pour la ciclosporine et pour l'allopurinol. Le délai moyen était de 3,5 (\pm 0,7) jours pour la ciclosporine et de 22,5 (\pm 10,6) pour l'allopurinol.

Une amélioration était constatée après l'arrêt de l'allopurinol dans 6 (35%) déclarations.

Pour les cytopénies, il était associé une thiopurine dans 6 déclarations (35%) avec une évolution favorable dans 4 (24%) cas après arrêt du THU et de la thiopurine.

Enfin, dans 2 cas (12%), l'EI a abouti au décès du patient.

Antiépileptiques :

Parmi les 14 IMP incluses, 12 (86%) concernaient la carbamazépine et 2 (14%) la phénytoïne.

Pour la carbamazépine, il a été retenu 15 EI :

- 3 (20%) affections hématologiques : 1 (7%) bicytopénie et 2 (13%) thrombopénies.
- 5 (33%) affections neurologique : 1 (7%) vertige, 1 (7%) confusion, 1 (7%) tremblement, 2 (13%) neuropathies ;
- 4 (27%) hypersensibilités : 1 (7%) DRESS, 1 (7%) toxidermie, 1 (7%) hépatite et 1 (7%) angioedème ;
- 1 (7%) trouble métabolique (hyponatrémie) ;
- 1 (7%) affection vasculaire : embolie pulmonaire.

Pour la phénytoïne, il a été déclaré 3 EI :

- 2 (67%) affections neurologiques : confusion et vertige.
- 1 (33%) une affection hématologique : neutropénie.

Le délai était connu pour 3 (21%) déclarations concernant les antiépileptiques avec une moyenne de 23 (\pm 18) jours. Pour l'allopurinol, il était connu dans 2 (14%) déclarations (11 mois et 60 jours).

Une amélioration était constatée après l'arrêt de l'antiépileptique et de l'allopurinol dans 3 (21%) déclarations. Une amélioration était constatée à l'arrêt de l'antiépileptique dans 1 (7%) déclarations. Dans les cas restant l'évolution n'était pas connue.

Théophylline :

Sept cas ont été inclus.

Il a été notifié 3 (43%) convulsions, 2 (29%) tremblements, 1 (14%) confusion et 1 (14%) céphalée.

Dans 1 (14%) cas il était associé de la théophylline et de l'aminophylline.

Le délai n'était pas connu pour le THU et la théophylline.

Une amélioration était constatée après l'arrêt de la théophylline et du THU dans 1 (14%) déclaration.

Cytostatiques :

Six IMP concernaient les cytostatiques.

Il a été notifié 1 (17%) aplasie médullaire, 1 (17%) pancytopénie et 4 (67%) neutropénies dont 2 (33%) agranulocytoses.

Le délai moyen était connu pour 3 (50%) déclarations pour les cytostatiques, avec une moyenne de 19 (\pm 16) jours. Il était notifié 1 (17%) fois pour l'allopurinol (37 jours).

Une amélioration était constatée après l'arrêt de l'allopurinol dans 2 (33%) déclarations.

Dans 1 (17%) cas il avait été prescrit 3 cytostatiques : bléomycine, doxorubicine et cyclophosphamide.

Antidiabétiques :

Trois cas ont été inclus pour les antidiabétiques.

Il a été déclaré 3 (100%) cas d'hypoglycémie dont 1 (33%) compliquée de convulsions.

Les 3 IMP concernaient le gliclazide.

Aucun délai n'était connu.

Une amélioration était constatée à l'arrêt des deux médicaments dans 1 (33%) déclaration.

Didanosine :

Trois cas ont été inclus

Il a été déclaré 1 (33%) cas de polyarthralgie, 1 (33%) cas d'hypoesthésie des membres inférieurs et 1 (33%) cas d'intolérance digestive.

Aucun délai n'était connu.

Aucune évolution n'était connue à l'arrêt des médicaments.

Fluorouracile, Tamoxifène, Vidarabine :

Concernant ces 3 médicaments, tous les cas ont été exclus car l'EI était inattendu.

Il avait été retrouvé 2 IMP avec le Fluorouracile, 4 avec le Tamoxifène et 1 avec la vidarabine.

DISCUSSION

1) Résumé des principaux résultats

Les 690 déclarations contenant une IMP avec les THU concernaient par ordre décroissant : les IEC, les AVK, les aminopénicillines, les thiopurines et les diurétiques thiazidiques. L'allopurinol était impliqué dans 99% des déclarations. Les patients étaient souvent âgés et polymédiqués.

Plus de la moitié des EI étaient des réactions d'hypersensibilité, 1/5 étaient des cytopénies, et 1/5 étaient des anomalies de la coagulation ou des hémorragies.

Un facteur favorisant était retrouvé dans près de la moitié des déclarations. Le délai d'apparition de l'EI après administration du THU était connu dans 1/3 des déclarations. La résolution de l'EI à l'arrêt du médicament récemment débuté était retrouvée dans moins de 10% des déclarations.

2) Chronologie de l'effet indésirable

Le délai d'apparition de l'EI après l'introduction du médicament et l'évolution après l'arrêt sont des données incontournables de pharmacovigilance (31). Strandell et *al.* (32) ont analysé la présence des éléments en faveur d'une IM dans les déclarations de bases de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase™) : un délai compatible était retrouvé dans 36% des cas, la résolution de l'EI à l'arrêt du médicament récemment introduit était retrouvée dans seulement 6% des cas, et une autre cause potentielle était retrouvée dans 53% des cas.

Concernant le délai d'apparition, notre étude retrouve des résultats comparables. Ce délai est rarement connu. Les THU, les anti-hypertenseurs, et les AVK sont des traitements au long cours. Cependant la majorité des déclarations sont faites par des médecins hospitaliers qui n'ont pas forcément accès à la date d'introduction d'un traitement au long court. Dans cette étude, il est possible qu'un délai inconnu corresponde à un traitement au long court.

On remarque pourtant que le délai d'apparition des réactions d'hypersensibilité avec les THU est plus souvent mentionné que pour les autres EI. En effet, le risque de toxidermie à l'introduction des THU est bien connu. Cette meilleure notification du délai est en faveur d'une imputabilité des THU et/ou d'un biais de notoriété.

La résolution de l'EI à l'arrêt du médicament récemment débuté était retrouvée dans moins de 10% des déclarations. Ce qui est comparable à l'étude de Strandell et *al.*

3) Sémiologie de l'effet indésirable : une autre cause responsable ?

Dans l'étude précédemment citée une autre cause expliquait potentiellement l'EI dans plus de la moitié des cas. Notre étude retrouve des résultats comparables : dans près de la moitié des déclarations une cause était potentiellement responsable de l'EI. Ce taux était supérieur pour les AVK qui ont une marge thérapeutique étroite.

De plus, pour environ $\frac{1}{4}$ des déclarations le narratif était très insuffisant. Il était parfois absent, ou bien le contexte clinique se résumait à une simple phrase « éruption sous augmentin ». Il est probable que la complexité des dossiers (âge, polymédication, comorbidités multiples) complique la notification des EI car une déclaration détaillée est chronophage. Les notifications, majoritairement rédigées à l'hôpital sont visiblement souvent écrites par des étudiants en médecine.

4) Allopurinol-IEC

Hypersensibilité avec les IEC

Il est difficile de conclure à une majoration du risque d'hypersensibilité devant la faible notification du délai d'apparition de l'EI après l'introduction de l'IEC. Ce délai était présent moins d'une fois sur 5. Par ailleurs, une résolution de l'EI après l'arrêt de l'IEC seul n'a pas été retrouvée. Ceci n'est pas en faveur d'une imputabilité de cette IM.

Les données de littérature étaient pauvres et peu récentes

Seuls deux articles relataient ce risque (33,34). Un choc anaphylactique avec l'enalapril a été rapporté. Une hypersensibilité et un syndrome de Lyell avec le captopril sont décrits. Le mécanisme n'était pas connu. Un effet synergique des deux médicaments, surtout en cas d'insuffisance rénale, était suspecté.

Cytopénie avec les IEC

La situation était identique. Aucun cas de leucopénies avec l'association allopurinol-IEC n'a été retrouvé dans la littérature. Le Stockley's rapportait un effet synergique en cas d'utilisation concomitante d'allopurinol selon les industries pharmaceutiques britanniques, surtout en cas d'insuffisance rénale associée.

On remarque dans notre étude qu'une insuffisance rénale était retrouvée dans seulement 30% des IMP avec les IEC.

Conclusion

Une étude cas-témoin IEC avec un comparateur actif (ARAI) serait intéressante pour confirmer ou infirmer le risque de majoration d'hypersensibilité, notamment sur l'apparition de réactions cutanées graves.

Concernant le risque hématologique, une étude évaluant la numération-formule sanguine dans les premières semaines de co-prescription allopurinol-IEC semblerait intéressante pour confirmer ou non ce risque.

5) Allopurinol-AVK

Cette étude de la BNPV n'a pas retrouvé d'argument en faveur d'une majoration du risque hémorragique en présence de l'association allopurinol-AVK.

AVK coumarinique vs Fluindione

L'AVK le plus souvent retrouvé dans notre étude était la fluindione. En 2012, 81% des patients étaient sous fluindione en France (35). Les AVK disponibles en France sont les coumariniques, l'acénocoumarol (sintrom©) et la warfarine (coumadine ©), ainsi que la fluindione (previscan©). Les AVK coumariniques ont un métabolisme hépatique par le cytochrome P450 2C9. Ce sont des mélanges racémiques d'énantiomères ayant parfois des métabolismes différents (par exemple les énantiomères de la warfarine ne sont pas métabolisés par les mêmes CYP). Le polymorphisme génétique (ex : CYP2C9)) est responsable d'une variabilité de l'effet des coumariniques au niveau individuel (36). Le métabolisme de la fluindione n'est pas décrit. Le risque hémorragique en présence d'allopurinol pourrait être différent en fonction de l'AVK.

Un facteur favorisant pouvait expliquer le trouble de l'hémostase ou l'hémorragie dans 61% des cas.

Ces facteurs étaient bien établis : pathologie aigue infectieuse, interaction médicamenteuse avec d'autres anticoagulants, les antiagrégants plaquettaire, l'introduction récente d'un autre traitement (majoritairement des antibiotiques, la colchicine, l'amiodarone). De plus, le narratif était très insuffisant dans près de 20% des cas.

La chronologie de l'EI était rarement mentionnée pour l'allopurinol.

L'allopurinol avait été débuté peu de temps avant l'EI dans moins de 10% des cas. La résolution de l'EI après l'arrêt de l'allopurinol seul a été retrouvée pour seulement 2% des cas.

Les données scientifiques concernant l'interaction allopurinol-AVK sont limitées et ne concernent que les AVK coumariniques.

Dans les années 1970, trois études pharmacologiques sur des volontaires sains ont montré des résultats discordants (37–39). La première montre une diminution de l'élimination de la bishydroxycoumarin en présence d'allopurinol : l'allopurinol diminuerait le métabolisme

oxydatif hépatique. Les suivantes suggéraient que l'administration d'allopurinol ne modifiait l'activité de la warfarine que chez certains patients. Trois rapports de cas retrouvaient une augmentation de l'INR quelques jours après introduction de l'allopurinol : 2 concernaient la warfarine, et 1 le phencoumarone (40,41). Une autre étude montrait que l'allopurinol diminue le métabolisme oxydatif hépatique de manière significative (42). Dans une étude clinique espagnole plus récente l'association allopurinol-acenocoumarol était fréquemment associée aux hémorragies mineurs (odd ratio : 19.25), de même que le pantoprazole (43). Une dernière étude sur des patients Japonais montrait que des variations de dose de la warfarine semblaient associées à l'utilisation d'allopurinol (44).

Conclusion

Cette association est théoriquement fréquente puisque l'indication des AVK et de l'allopurinol est associée au risque cardiovasculaire et à l'âge. Cette étude ne retrouve pas d'argument pour une IM cliniquement significative. Toutefois, il n'est pas exclu que chez certains patients l'allopurinol majore l'effet des AVK.

6) Allopurinol-Aminopenicilline

Les données de pharmacovigilance étaient compatibles avec une majoration du risque d'hypersensibilité en présence de l'association allopurinol-aminopénicilline. Le délai d'apparition de l'EI était de 9 jours, retrouvé dans plus de la moitié des cas. Une résolution de l'EI à l'arrêt des médicaments était retrouvés dans près de la moitié des cas.

Il est intéressant de constater la fréquence de l'association aminopénicilline-allopurinol avant une éruption cutanée grave. Toutefois, dans le cas des DRESS, cela pourrait aussi s'expliquer par sa symptomatologie initiale, apparentée à un syndrome infectieux, motivant la prescription d'une antibiothérapie.

Les aminopénicillines et l'allopurinol, grands pourvoyeurs d'hypersensibilité

L'allopurinol est un des premiers pourvoyeurs de réactions cutanées graves notamment de DRESS et SSJ (13,18,45). Les délais d'apparition après exposition sont respectivement 2 à 6 semaines et 4 à 28 jours (46). Les aminopénicillines sont parmi les premiers pourvoyeurs d'hypersensibilité, notamment d'éruptions cutanées (47,48). Le délai d'apparition était généralement inférieur à 14 jours (49). Les femmes étaient concernées dans 65 à 70% des cas(47). Les aminopénicillines ne sont habituellement pas responsables de DRESS, ni de SSJ même si de rares cas sont décrits (46,50,51).

Deux études cliniques mettent en évidence l'IM allopurinol-aminopénicilline (52,53). Ces études montraient une augmentation significative du nombre d'éruptions cutanées en présence des deux médicaments sans préciser si les éruptions étaient graves. Une étude rétrospective montrait une association entre amoxicilline et SSJ (54). Pour expliquer l'IM allopurinol-amoxicilline responsable de DRESS, certains auteurs suggéraient que les aminopénicillines pourraient déclencher l'éruption du DRESS en favorisant la réplication des herpès virus (55,56)

7) THU-Thiopurines

Cette étude confirme que l'IM THU-thiopurines expose à des EI myélotoxiques, potentiellement mortels. Cette association était contre-indiquée dans les guides d'aide à la prescription. Le délai d'apparition de l'EI suite à l'introduction des THU était connu dans près de la moitié des cas. L'évolution était favorable à l'arrêt des médicaments dans plus de la moitié des cas. Une résolution de l'EI après arrêt du THU seul était observée dans 6% des cas. Le THU était prescrit dans 21% des cas pour une hyperuricémie asymptomatique.

Des effets myélotoxiques bien connus

L'azathioprine et la mercaptopurine sont des analogues des purines. Ce sont des promédicaments inactifs. L'azathioprine est tout d'abord transformée en 6-mercaptopurine. Ils sont métabolisés via 3 différentes voies, déterminant le taux de chaque métabolite : l'acide 6-thiourique (métabolite inactif), les 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) et les 6-méthylmercaptopurines nucléotides (6-MMP).

La XO est impliquée dans le métabolisme des thiopurines, notamment dans la voie fabriquant l'acide 6-thiourique qui est un métabolite inactif. Ainsi, l'inhibition de la XO provoque une majoration des concentrations actives en métabolites actifs (6-TGN et 6-MMP). Les 6-TGN sont majoritairement responsables de l'effet immunosuppresseur mais aussi de l'effet hématologique à haute concentration (57,58).

Les effets myélotoxiques de cette association sont très bien établis et connus de longue date (59–62).

L'association THU-thiopurines peut être indiquée chez certains patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin non répondeurs aux thiopurines seules. L'association à des posologies adaptées permet de majorer l'effet immunosuppresseur en augmentant les concentrations de 6-TGN. Ce qui permettrait de réduire les prescriptions de corticoïdes (59,63,64).

Conclusion

Au vu de cette étude, un rappel des EI potentiellement très graves de cette association pourrait être utile aux prescripteurs.

8) THU-Thiazidiques

Il est difficile de confirmer cette IM. Le délai d'apparition de l'EI après introduction des thiazidiques était présent pour seulement 19% des cas. Un facteur favorisant était retrouvé dans la moitié des cas. Par ailleurs, la résolution de l'EI après arrêt du médicament thiazidique n'était connu qu'une seule fois.

Les données de la littérature étaient limitées

L'étude de Hande et *al.* en 1984 sur 78 patients ayant eut une réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol retrouvait une association entre insuffisance rénale et allongement de la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique d'oxypurinol (16). Dans 49% des cas les patients prenaient de façon concomitante des diurétiques. Deux ans plus tard, la même équipe a réalisé une étude pharmacologique sur 8 patients démontrant que le taux plasmatique d'oxypurinol n'était pas majoré en présence d'hydrochlorothiazide (65). Une autre étude confirme ce résultat en 1994 (66). A ce jour, le mécanisme n'est pas connu. Aucune étude récente ne relate cette IM.

9) Forces et faiblesses de l'étude

1. Forces de l'étude

Première étude de pharmacovigilance sur les interactions allopurinol-AVK, allopurinol-IEC, THU-thiazidique

Il s'agit de la plus importante étude de pharmacovigilance sur les IM des THU. La littérature scientifique sur ces IM est limitée. Notre étude apporte le résultat de plus de 30 ans de pharmacovigilance avec près de 700 déclarations étudiées.

Réévaluation systématique des déclarations

L'utilisation des IMP, et non uniquement l'étude des notifications mentionnées « interaction » dans la BNPV, a permis une harmonisation des IM dans le temps et l'espace. En effet, l'étude de la BNPV montrait une variabilité importante dans l'attribution du score OMS (Score I=interaction, S=suspect, C=concomitant) en fonction des déclarations et du type d'EI faits par les 31 CRPV. Par exemple, certains médicaments tels que l'allopurinol, l'amiodarone ou les fibrates sont parfois notés I ou C sans précision.

Les déclarations ont été analysées par des internes de médecine générale formés. Les déclarations douteuses ont été ré-analysées de manière collégiale avec un médecin généraliste et un pharmacien du CRPV. Par ailleurs, cette étude a bénéficié des conseils d'un praticien hospitalier du CRPV depuis la conception jusqu'à la méthode de relecture des déclarations.

2. Faiblesses de l'étude

Comme toutes les études de pharmacovigilance, il s'agit d'une étude rétrospective de faible niveau de preuve ne permettant que de détecter des signaux.

Qualité des déclarations

La limite principale de cette étude est la qualité des déclarations. Après la lecture de près de 800 déclarations, elles apparaissaient très hétérogènes. Le délai d'apparition des EI après l'administration des médicaments était trop rarement mentionné. Pourtant cette donnée est primordiale pour évaluer l'imputabilité. De plus, la qualité des narratifs était parfois très limitée. Par exemple, dans l'étude des IMP allopurinol-AVK le narratif était insuffisant voire absent dans 1 déclaration sur 5. Cette limite est discutée dans la réactualisation de la méthode française d'imputabilité qui préconise l'utilisation d'un score d'informativité (NI) (31).

Sous-déclaration des EI à la pharmacovigilance

Une autre limite de cette étude était la sous-déclaration des EI à la pharmacovigilance. Par exemple, dans notre étude, les troubles isolés de l'hémostase ne représentaient que 27% des déclarations avec les AVK. Dans la majorité des cas, les augmentations isolées de l'INR après introduction d'allopurinol ne sont peut être tout simplement pas déclarées. De plus, le contrôle de l'INR 7 jours après introduction de l'allopurinol n'était probablement pas toujours réalisé. Cela rend encore moins probable la détection d'un signal. Des études sur la pharmacovigilance française ont montré que la sous déclaration était un phénomène important : seuls 5% des EI graves seraient rapportés. Cependant les EI graves étaient plus rapportés à la pharmacovigilance (67). La déclaration des EI en médecine générale pourraient être encore beaucoup plus faible (68), (69).

Hétérogénéité d'information dans les guides d'aide à la prescription

Une difficulté de cette étude est liée au manque de précision des guides d'aide à la prescription. Par exemple, les EI étaient : « risque d'hypersensibilité », « réactions hématologiques ». Le terme hypersensibilité ne permet pas de distinguer les DRESS bien connus avec l'allopurinol des éruptions bénignes ce qui provoque le recrutement de nombreux EI.

Par ailleurs, les risques ne sont parfois pas les mêmes en fonction du guide d'aide à la prescription. Le BNF ne mentionne pas l'IM allopurinol-AVK. Plusieurs études ont étudiés

l'informativité de ces guides pour les interactions médicamenteuses. L'étude de Vitry (70) a comparé les IM cliniquement significatives (déconseillées ou devant faire l'objet de précautions d'emplois) de 4 guides d'aide à la prescription dont le Vidal et le BNF. Dans 14 à 44% des cas une IM cliniquement significative dans un guide n'était pas mentionnée dans les autres. D'autres études américaines ont montré des résultats similaires (71,72). Une étude sur les IM avec la warfarine a montré les mêmes résultats (73). Les auteurs soulignaient le manque de standardisation de la terminologie utilisée pour classer les IM. Ils rappelaient aussi le manque de données épidémiologiques de bonne qualité sur les IM.

Limites méthodologiques

Les déclarations contenant une IMP (un couple de médicaments connus pour interagir associé à l'EI attendu) ont été extraites de la BNPV par une sélection automatisée. Les noms commerciaux des médicaments utilisés étaient ceux présentés dans le Vidal. Celui-ci ne contenait que les spécialités commercialisées en 2018. Les spécialités qui n'étaient plus commercialisées n'ont donc pas été sélectionnées. Cela pourrait être un biais surtout concernant les IEC et les aminopénicillines qui sont représentés par de nombreuses spécialités. Afin de vérifier cette hypothèse, les déclarations notifiées « interaction » de la BNPV qui n'avaient pas été sélectionnées par cette méthode ont été étudiées. Cette étude a permis de retrouver 3 déclarations concernant les spécialités Bristamox, Penglobe et Captolane.

De la même manière, les SMQ ont été utilisées afin de sélectionner les EI en rapport avec les risques d'hypersensibilité, hémorragique et hématologique. Elles avaient le bénéfice d'être standardisées. Cependant là encore un biais de sélection était possible. L'étude des déclarations notifiées « interaction » non incluses dans notre étude a permis de retrouver plusieurs déclarations qui auraient dû s'y trouver. Une dizaine concernait un risque hémorragique car les termes « TP diminué », « saignement nasal », « effet de surdosage », et « AVC » ne se trouvent pas dans la SMQ hémorragie. Deux cas concernaient le risque cutané des aminopénicillines car le terme « toxidermie » n'est pas dans la SMQ hypersensibilité. Un cas concerne le risque de toxicité médullaire, le terme « aplasie » seul n'étant pas dans la SMQ cytopénies d'origine centrale.

Ces termes ont été ajoutés aux SMQ dans un second temps, ce qui a permis de recruter 37 déclarations supplémentaires. Il n'est cependant pas exclu que d'autres termes soient passés inaperçus.

Pour finir, 80% des déclarations contenant une IMP n'étaient pas qualifiées « interaction » dans la BNPV. D'autres études de pharmacovigilance française récentes n'ont pas utilisé cette méthode. Cependant, elles retrouvaient une proportion importante d'interaction non notifiée comme telles dans la BNPV. Dans l'étude de Tavassoli et *al.*(74) seule 9% des interactions retrouvées étaient mentionnées « interaction ». Une autre étude de pharmacovigilance française retrouvait une interaction pouvant expliquer l'EI dans 40% des déclarations (75).

Limites liées à la population

Les patients traités pour la goutte sont souvent âgés avec de nombreuses co-morbidités, et sont donc souvent polymédiqués. Ceci complique l'attribution d'un EI à un médicament. De plus, le risque d'interaction médicamenteuse augmente avec le nombre de médicaments.

10) Perspectives

Dans un contexte d'augmentation de la polymédication et de vieillissement de la population avec de multiples comorbidités, la signification clinique des IM décrite dans les guides d'aide à la prescription est un sujet essentiel. Pourtant une importante diversité est observée dans ces guides.

Au vu de la fréquence de l'association allopurinol-IEC il serait intéressant de poursuivre l'étude des risques potentiels de cette association par une étude cas-non cas allopurinol-IEC et allopurinol-ARAI. De la même manière, une comparaison du risque hémorragique des différents AVK en présence d'allopurinol pourrait être intéressante. Une comparaison du risque hémorragique allopurinol-AVK vs allopurinol-AOD pourrait également préciser ce risque.

La sous-déclaration des EI et la faible qualité des déclarations de pharmacovigilance sont problématiques. Comme préconisé dans la réactualisation de la méthode française d'imputabilité l'utilisation d'un score d'informativité permettrait d'améliorer la qualité des données si ce critère n'est pas trop restrictif. Il n'est pas exclu qu'une formation pratique des internes à la pharmacovigilance puisse permettre une amélioration de la qualité des déclarations.

La Cochrane a effectué une revue de la littérature en 2014 évaluant le bénéfice d'un THU versus placebo sur le risque de survenue de crises de goutte : l'allopurinol permettait d'éviter 4 crises de gouttes pour 100 patients traités, par contre il réduisait très significativement l'uricémie. Les auteurs insistaient sur le peu d'études cliniques et leur faible niveau de preuve. Dans les recommandations américaines de 2017 les auteurs précisaient n'avoir pas trouvé d'étude clinique THU vs placebo d'une durée supérieure à 1 an. Ce faible bénéfice clinique pourrait s'expliquer par l'inadéquation entre le temps de l'étude et l'évolution de la maladie. Toutefois une meilleure connaissance du bénéfice des THU sur des critères cliniques tels que la douleur, la réduction du nombre de crises de gouttes serait utile pour discuter la balance bénéfice risque des THU.

Bibliographie

1. Schlienger J-L. L'histoire des tourments de la podagre (goutte). *Médecine Mal Métaboliques*. avr 2014;8(2):230-4.
2. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum*. 1 oct 2011;78:S103-8.
3. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 11 oct 2018;
4. Richette P, Bardin T. Épidémiologie de la goutte. *Lett Rhumatol*. 2012;(384):6–9.
5. Bardin T, Richette P. Épidémiologie et génétique de la goutte. *Presse Médicale*. sept 2011;40(9):830-5.
6. Elfishawi MM, Zleik N, Kvirgic Z, Michet CJ, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. avr 2018;45(4):574-9.
7. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):623-44.
8. Bagnis CI. Hyperuricémie : mise au point sur la physiopathologie. *J Pharm Clin*. 1 mars 2013;32(1):43-5.
9. Kamel B, Graham GG, Williams KM, Pile KD, Day RO. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet*. mai 2017;56(5):459-75.
10. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 1 janv 2017;76(1):29-42.
11. Qaseem A, Harris RP, Forcica MA, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 3 janv 2017;166(1):58.
12. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology*. 1 juill 2017;56(7):1056-9.
13. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2018;57(suppl_1):i35-41.
14. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. avr 2016;12(4):235-42.
15. Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheum Dis Clin North Am*. nov 2012;38(4):663-80.

16. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* janv 1984;76(1):47-56.
17. ANSM. Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves - Lettre aux professionnels de santé - ANSM 2013.
18. Chaby G, Valeyrie-Allanore L, Duong TA, Lebrun-Vignes B, Milpied B, Sassolas B, et al. Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use. *Br J Dermatol.* août 2018;179(2):329-36.
19. Zhou Q, Su J, Zhou T, Tian J, Chen X, Zhu J. A study comparing the safety and efficacy of febuxostat, allopurinol, and benzbromarone in Chinese gout patients: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* févr 2017;55(2):163-8.
20. Paschou E, Gavriilaki E, Papaioannou G, Tsompanakou A, Kalaitzoglou A, Sabanis N. Febuxostat hypersensitivity: another cause of DRESS syndrome in chronic kidney disease? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* nov 2016;48(6):251-5.
21. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* janv 2012;11(1):83-94.
22. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007;30(10):911-8.
23. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2 déc 2018;17(12):1185-96.
24. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2017;73(6):759-70.
25. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med.* nov 2014;25(9):843-6.
26. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale. Disponible sur: ansm.sante.fr
27. Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. *Transfus Clin Biol.* 1 août 1999;6(4):254-9.
28. Bhuiyan PS, Rege NN. ICH Harmonised Tripartite Guideline: guideline for good clinical practice. 2001;
29. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
30. Guide d'introduction MedDRA version 16.0. disponible sur le site <https://www.meddra.org>

31. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. nov 2011;66(6):517-25.
32. Strandell J, Norén GN, Hägg S. Key elements in adverse drug interaction safety signals: an assessment of individual case safety reports. *Drug Saf*. janv 2013;36(1):63-70.
33. Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. mai 1995;12(5):334-47.
34. Ahmad S. Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. *Chest*. août 1995;108(2):586.
35. ANSM. Bon usage des médicaments anti vitamine K (AVK). Ansm 2012.
36. Pautas E, Moreau C, Deverlie C, Golmard JL, Lebourgeois F, Gal GL, et al. Facteurs cliniques, thérapeutiques et pharmacogénétiques influençant la dose d'équilibre d'un traitement AVK par fluindione. 21 mai 2011
37. Vesell ES, Passananti GT, Greene FE. Impairment of Drug Metabolism in Man by Allopurinol and Nortriptyline. *N Engl J Med*. 31 déc 1970;283(27):1484-8.
38. Rawlins MD, Smith SE. Influence of allopurinol on drug metabolism in man. *Br J Pharmacol*. août 1973;48(4):693-8.
39. Pond SM, Graham GG, Wade DN, Sudlow G. The Effects of Allopurinol and Clofibrate on the Elimination of Coumarin Anticoagulants in Man. *Aust N Z J Med*. août 1975;5(4):324-8.
40. Self TH, Evans WE, Ferguson T. Letter: Drug enhancement of warfarin activity. *Lancet Lond Engl*. 20 sept 1975;2(7934):557-8.
41. Jähnchen E, Meinertz I, Gilfrich HJ. Interaction of allopurinol with phenprocoumon in man. *Klin Wochenschr*. 1 août 1977;55(15):759-61.
42. Barry M, Feely J. Allopurinol influences aminophenazone elimination. *Clin Pharmacokinet*. août 1990;19(2):167-9.
43. Sánchez-Garrido Escudero R, Molina Casado MP, Rodríguez Idígoras MI, Martínez González JL, Escolar Castellón JL. [Pharmacological interactions in patients treated with oral anticoagulants in a rural health area]. *Aten Primaria*. 15 nov 2006;38(8):427-32.
44. Harada T, Ariyoshi N, Shimura H, Sato Y, Yokoyama I, Takahashi K, et al. Application of Akaike information criterion to evaluate warfarin dosing algorithm. *Thromb Res*. sept 2010;126(3):183-90.
45. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2018;54(1):147-76.
46. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet Lond Engl*. 28 oct 2017;390(10106):1996-2011.

47. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. [Identifying and understanding drug allergies]. *Med Sci MS*. mars 2003;19(3):327-36.
48. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 26 déc 1986;256(24):3358-63.
49. Porter J, Jick H. AMOXICILLIN AND AMPICILLIN: RASHES EQUALLY LIKELY. *The Lancet*. mai 1980;315(8176):1037.
50. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. nov 2013;169(5):1071-80.
51. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med*. juill 2011;124(7):588-97.
52. Jick H, Porter JB. Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia. *J Clin Pharmacol*. oct 1981;21(10):456-8.
53. Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricemia. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med*. 9 mars 1972;286(10):505-7.
54. Cheng F-J, Syu F-K, Lee K-H, Chen F-C, Wu C-H, Chen C-C. Correlation between drug-drug interaction-induced Stevens-Johnson syndrome and related deaths in Taiwan. *J Food Drug Anal*. 2016;24(2):427-32.
55. Descamps V, Lucca JC-D, Mardivirin L, Crickx B, Ranger-Rogez S. Severe Amoxicillin-Induced Rash and EBV reactivation: DRESS or VRESS? 2014;4.
56. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol EJD*. févr 2010;20(1):68-73.
57. Garry RB, Day AS, Barclay ML, Leong RWL, Sparrow MP. Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *J Gastroenterol Hepatol*. avr 2010;25(4):653-5.
58. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/imurel-65182.htm>
59. Millán M, Castro-Fernández M, Ampuero J, Romero-Gómez M. Mielotoxicidad por la interacción entre azatioprina y alopurinol en paciente con enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 1 avr 2013;36(4):298-9.
60. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother*. sept 1996;30(9):951-4.

61. Pea F. Pharmacology of drugs for hyperuricemia. Mechanisms, kinetics and interactions. *Contrib Nephrol.* 2005;147:35-46.
62. Venkat Raman G, Sharman VL, Lee HA. Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J Intern Med.* juill 1990;228(1):69-71.
63. de Boer Y, Gerven N, Boer N, J J Mulder C, Bouma G, Nieuwkerk C. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 14 févr 2013;37:640-6.
64. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2007;5(2):209-14.
65. Hande KR. Evaluation of a thiazide-allopurinol drug interaction. *Am J Med Sci.* oct 1986;292(4):213-6.
66. Löffler W, Landthaler R, de Vries JX, Walter-Sack I, Ittensohn A, Voss A, et al. Interaction of allopurinol and hydrochlorothiazide during prolonged oral administration of both drugs in normal subjects. I. Uric acid kinetics. *Clin Investig.* déc 1994;72(12):1071-5.
67. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA.* 2 oct 2002;288(13):1588.
68. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1997;43(2):177-81.
69. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf.* 2005;28(8):731-40.
70. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2007;63(6):709-14.
71. Chao SD, Maibach HI. Lack of drug interaction conformity in commonly used drug compendia for selected at-risk dermatologic drugs. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(2):105-11.
72. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Pharm Assoc JAPhA.* avr 2004;44(2):136-41.
73. Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2011;67(12):1301-8.
74. Guiboux A-L, Dautriche A, Rocher F, Bruel M, Sgro C. Interaction pristinamycine/antivitamine K : analyse de la base française de pharmacovigilance. *Thérapie.* 1 sept 2014;69(5):391-4.

75. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc J-L. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf.* 2007;30(11):1063-71.

ANNEXE

Tableau 2. Interactions médicamenteuses connues avec l'allopurinol selon Thesaurus, BNF, Vidal et Stockley's

Interaction médicamenteuse	Sources	Niveau de contre-indication	Effet observé	Mécanisme
Interactions Pharmacodynamiques				
Pénicillines A	T, B, V, S	A prendre en compte	Réactions cutanées	Non connu
IEC (1)	B, V, S	A prendre en compte	- Majoration du risque d'hypersensibilité - Risque hématologique (B) - Risque de leucopénie et d'infections sévères (S) (2)	Non connu Non connu Non connu
Diurétiques (thiazidiques)	B, V, S	A prendre en compte	Majoration du risque d'hypersensibilité	Non connu
Furosémide	V	A prendre en compte	Inefficacité	Effet antagoniste
Interactions Pharmacocinétiques				
Thiopurines (mercaptapurine, azathioprine)	T, B, V, S	Contre-indiqué	Insuffisance médullaire	Majoration des concentrations en thiopurines car métabolisées par la XO
Cytostatiques (3) (cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, méchloroéthamine)	V, S	Déconseillé	Insuffisance médullaire	Non connu Hypothèse : allopurinol ou oxypurinol inhibent l'excrétion rénale ou altèrent le métabolisme hépatique
AVK (4)	T, V, S	Précaution d'emploi	Augmentation de l'effet anti-vitamine K et du risque hémorragique	Non connu Hypothèse : diminution du métabolisme hépatique
Sulfamides hypoglycémiantes (chlorpropamide, gliclazide, tolbutamide)	V, S	Précaution d'emploi	Hypoglycémie sévère chez l'insuffisant rénal	Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale
Insuline	S	Non connu	Déséquilibre glycémique	Non connu
Antiacides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium)	S	Non connu	Diminution de l'absorption	Non connu
Uricosuriques (probenécide, benzbromarone, salicylates)	V, S	Précaution d'emploi	Diminution concentration	Majoration de l'excrétion rénale de l'oxypurinol

Fluorouracile, capécitabine	S, B	Déconseillé	Réduction des effets du FU et de la capécitabine	Non connu
Théophylline et aminophylline	T, V, S	Précaution d'emploi	Majoration des concentrations de théophylline (tremblements, céphalée, nausée)	Incertain Blocage de la transformation de la méthylxanthine en acide méthylurique. Aussi suggéré que l'allopurinol inhibe l'oxydation métabolique de la théophylline par le foie
Didanosine	T, B, V, S	Déconseillé pour T, B, R Contre-indiqué pour S	Majoration de concentration en didanosine	Inhibition du métabolisme de la didanosine par inhibition de la XO
Antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine)	V, S	A prendre en compte	Possible augmentation de concentration	- Non connu pour carbamazépine - Inhibition de l'oxydation hépatique de la phénytoïne
Ciclosporine	V, S	Déconseillé	Majoration de concentration en ciclosporine	Néphrotoxicité
Pyrazinamide	B, S	Non connu	Hyperuricémie	Majoration de concentration plasmatique d'acide pyrazinoïque par la XO
Tamoxifène (5)	S	Non connu	Hépatotoxicité	Non connu Hypothèse : le tamoxifène inhibe le métabolisme de l'allopurinol
Vidarabine	T, V, S	Déconseillé	½ vie plasmatique allongée. Neurotoxicité	Inhibition par la XO du métabolisme de l'antiviral

(1) Le Vidal mentionne uniquement un risque cutané ; (2) le risque de leucopénies et d'infections sévères n'est mentionné que par le Stockley ; (3) le Stockley ne mentionne que le cyclophosphamide ; (4) Le Stockley ne mentionnent que les coumariniques ; (5) un seul cas d'hépatotoxicité sévère est mentionné.

Vu, le Président du Jury

Professeur Pascale Jolliet

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Jean-Pascal Fournier

Vu, le Doyen de la Faculté

Madame le Professeur Pascale Jolliet

NOM : CHAMPROY

PRENOM : Asael

NOM : ZARRINI

PRENOM : Thomas

« Interactions médicamenteuses de l'allopurinol et du febuxostat: étude descriptive dans la base nationale de pharmacovigilance française de 1984 à 2016. »

RESUME

Objectif : Décrire les effets indésirables (EI) imputables à une interaction médicamenteuse (IM) incluant un traitement hypouricémiant (THU) au sein de la banque nationale de pharmacovigilance Française (BNPV).

Méthode : Etude des déclarations contenant une interaction médicamenteuse potentielle (IMP) impliquant un THU enregistrées dans la BNPV de 1984 à 2016. Les critères d'exclusions étaient : EI non attendu, chronologie incompatible ou EI secondaire à une autre cause.

Résultats : Parmi les 4436 déclarations de la BNPV, 733 IMP ont été étudiées. Trois cent IMP concernaient les IEC, 140 les AVK, 124 les aminopénicillines, 62 les thiopurines, 57 les thiazidiques et 50 autres. Les délais d'apparition après introduction des médicaments étaient rarement présents pour les IEC, les AVK et les thiazidiques : respectivement 14%, 11% et 19%. Concernant les aminopénicillines et les thiopurines les délais étaient de 58% et 44% respectivement. L'évolution de l'EI à l'arrêt des médicaments était retrouvée dans moins de 10% des déclarations. Pour les cinq IM principales, une autre cause potentiellement responsable de l'EI était retrouvée dans 42% des déclarations.

Discussion : Cette étude n'est pas en faveur d'une IM responsable de conséquences cliniques pour les AVK, les IEC et les thiazidiques associés aux THU. Par contre elle est compatible avec une IM THU-aminopénicillines et THU-thiopurines. Cependant l'étude des IM est limitée par le manque de précision des guides d'aide à la prescription, la sous déclaration des EI et la qualité des données de pharmacovigilance.

MOTS-CLES

Effets indésirables médicamenteux, Interactions médicamenteuses, Pharmacovigilance, allopurinol, febuxostat