

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

JANVIER - FEVRIER 95 N° 57

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

INTERACTION RETINOIDES - TETRACYCLINES

L'isotrétinoïne per os (Roaccutane® capsule) est un antiacnéique à effet antiséborrhéique, kératolytique et antiinflammatoire, indiqué dans le traitement de l'acné polymorphe juvénile et parfois associé à une antibiothérapie par un macrolide ou une tétracycline (1, 2).

Or, il existe une interaction entre l'isotrétinoïne et les tétracyclines justifiant la contre-indication de cette association.

L'interaction isotrétinoïne/tétracycline se manifeste principalement par un phénomène d'hypertension intracrânienne bénigne due à une augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien. Cliniquement, elle entraîne notamment des symptômes neurologiques (céphalées persistantes, vertiges) et oculaires (baisse de l'acuité visuelle, diplopie) associés à des nausées et vomissements (3, 4).

Cet effet serait dû à un mécanisme d'action membranaire entraînant une perturbation des fonctions de sécrétion et de filtration des plexus choroïdes, conduisant à une accumulation intraventriculaire de liquide céphalo-rachidien (1).

L'isotrétinoïne et les tétracyclines peuvent individuellement être responsables d'hypertension intracrânienne en monothérapie (5). Mais leur association en vue d'une augmentation de l'effet antiacnéique potentialise fortement ce risque.

Parmi les tétracyclines, la minocycline est plus fréquemment responsable de ces effets secondaires sur le système nerveux central, probablement du fait de sa plus forte liposolubilité par rapport aux autres tétracyclines et donc de son passage dans le LCR (6).

En raison du risque d'hypertension intracrânienne, il est contre-indiqué d'associer les tétracyclines à tout dérivé rétinolique. On déconseille aussi d'associer l'isotrétinoïne à la vitamine A ou à tout autre rétinolique, comme l'acitrétine Soriatane® kératolytique ou l'étrétinate, ex Tigason® (n'est plus commercialisé en France) (5).

Des observations récentes indiquent qu'il n'est pas inutile de rappeler que l'association des rétinoïdes, administrés par voie générale, et des tétracyclines est considérée comme une contre-indication absolue (tout comme l'association Rétinoïdes + Progestatifs faiblement dosés).

La survenue des symptômes mentionnés plus haut, au cours d'un traitement antiacnéique associant isotrétinoïne et tétracycline, nécessite l'arrêt de l'une ou l'autre des molécules, ou des deux. Après l'arrêt du traitement, la résorption des symptômes est rapide, allant de quelques heures à quelques semaines au plus.

Cette interaction ne concerne pas la forme topique de l'isotrétinoïne (Roaccutane® gel ou Isotrex® gel) car il n'y a pas de passage systémique.

Géraldine HOUARD et Erwan POUAPON
Externes en Pharmacie - C.R.I.M. RENNES

REFERENCES

1. QUAN H. et coll. *Am Fam Physician* 1994 ; 50 : 89-96
2. DOROSZ P. *Guide Pratique des Médicaments* : Maloine 14è Ed. ; 1995
3. ROBERT H. et coll. *Neurology* 1984 ; 34 : 1509-11
4. PERLEMUTER L., OBRASKA P., QUEVAUVILLIERS J. *Dictionnaire Pratique de Thérapeutique Médicale* 4è Ed. Masson, 1983 : 1503-4
5. *Dictionnaire Vidal* 1994 : 946-7, 1264-5
6. Martindale. *The Extra Pharmacopocia* 30è Edition, The Pharmaceutical Press ; 1993

COMITE DE REDACTION :

- Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Isabelle NICOLLE, Catherine BEAUFILS, Fabienne AUBIN
Centre Régional d'Information du Médicament
- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Gaëlle MENARD, Elisabeth POLARD
Centre Régional de Pharmacovigilance

DIGOXINE : MODALITES PRATIQUES D'UTILISATION

La digoxine est un glucoside cardiotonique utilisé pour ses propriétés cardiaques, principalement inotrope positive et chronotrope négative. Elle agit par inhibition du transport transmembranaire du sodium et du potassium. C'est un médicament efficace à index thérapeutique étroit. Elle est fréquemment utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque où elle augmente la force de contraction myocardique (1) et dans le traitement de certains troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachyarythmie supra-ventriculaire...), où elle diminue la conductivité cardiaque, en particulier au niveau du noeud auriculo-ventriculaire (2).

Les contre-indications liées à son utilisation sont essentiellement :

- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.
- Hyperexcitabilités ventriculaires sévères lorsqu'elles se produisent en dehors de l'insuffisance cardiaque.
- Malade porteur d'un syndrome de Wolf-Parkinson-White.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Calcium IV.

CORRELATION CONCENTRATION / EFFET ET POSOLOGIE

Il existe une corrélation certaine entre les taux sanguins de digoxine et l'efficacité thérapeutique.

L'effet inotrope positif s'observe pour des concentrations supérieures à 0.9 ng/ml. En dessous de cette concentration, le bénéfice clinique est moins net.

L'effet chronotrope négatif s'observe pour des taux plasmatiques supérieurs, de l'ordre de 2 ng/ml (6, 9). Les posologies sont en général plus élevées pour traiter un trouble du rythme que pour traiter une insuffisance cardiaque.

Tableau 1 : Principaux symptômes de l'intoxication digitalique

Troubles cardiovasculaires	Bradycardie Divers types d'arythmie: Degrés divers de blocs, en particulier auriculo-ventriculaires, Hyperexcitabilité à tous les étages, Hypotension Inversion de l'onde T à l'ECG
Signes digestifs	Anorexie, Nausées, Diarrhées, Vomissements,
Signes neurosensoriels	Vertiges, céphalées, Léthargie. Troubles visuels: diminution de l'acuité visuelle, vision colorée en jaune-vert...
Troubles psychiatriques	Hallucinations, agitation, confusion...

La toxicité s'observe généralement pour des taux plasmatiques supérieurs à 2.2 ng/ml mais il existe une variabilité individuelle très importante (3).

La digoxine a une demi-vie plasmatique de 36 heures chez des patients dont la fonction rénale est normale (4). Ceci permet, par voie orale, une prise journalière, sept jours sur sept. Dans le cas où la clairance de la créatinine est diminuée, la demi-vie de la digoxine est plus longue (de l'ordre de 90 heures pour une clairance de la créatinine de 20 ml/min)(6).

Le temps nécessaire pour atteindre le plateau thérapeutique dépend de la fonction rénale et varie de 7 jours (Schéma 1) chez un patient dont la fonction rénale est normale à environ 15 jours chez un insuffisant rénal (clairance de la créatinine de 20 ml/min). Lors du suivi des patients sous digoxine, il est nécessaire de prendre en compte ce temps et de réajuster parfois les posologies lorsque le plateau thérapeutique est atteint.

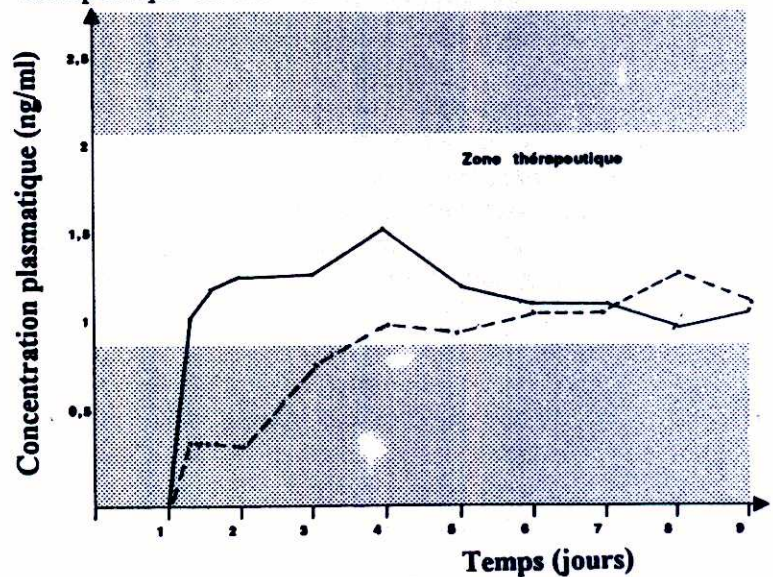


Schéma 1 : Concentration plasmatique de digoxine chez un adulte jeune, après administration d'une dose de charge de 2 mg suivie d'une dose quotidienne de 0,5 mg (—), et après administration d'une dose quotidienne de 0,5 mg (...)(10).

L'élimination de la digoxine se fait par voie rénale essentiellement. Une partie de la dose administrée est éliminée sous forme active. Il est par conséquent important de réduire la posologie de digoxine chez un insuffisant rénal.

Environ 10 % de la digoxine absorbée subit une transformation hépatique en métabolites dont certains sont actifs.

La digoxine est présente en concentrations importantes au niveau musculaire et en particulier myocardique ainsi qu'au niveau rénal et hépatique. Elle ne se fixe pas dans les graisses, ce qui nécessite, pour déterminer une posologie, de prendre en compte le poids idéal d'un patient obèse, et non son poids réel.

En situation d'urgence, trouble du rythme le plus généralement, lorsqu'un effet rapide est recherché, il est recommandé d'initier le traitement avec une dose de charge (4). La dose de charge permet d'obtenir plus rapidement une concentration thérapeutique efficace et peut être calculée à partir d'un nomogramme (Schéma 2). Elle est administrée par voie intra-veineuse ou orale, la moitié de la dose étant donnée à la première prise, et le reste par fractions toutes les 6 heures (6). Le fractionnement des doses permet d'améliorer la tolérance gastrique.

Si un effet rapide n'est pas nécessaire, par exemple dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, une dose de charge n'est généralement pas indispensable.

La biodisponibilité de la digoxine dépend de la forme galénique utilisée: de 100 % pour la forme injectable, elle passe à 70 % pour la forme comprimé (DIGOXINE 0,25 mg) et peut atteindre 80 % avec la forme buvable (DIGOXINE Soluté buvable pédiatrique, 0,05 mg/ml ou DIGOXINE GOUTTES 0,5 mg/ml) (7) qui permet en outre un ajustement plus précis des doses. Lors du passage d'une forme galénique à une autre, il peut être nécessaire de modifier les posologies.

La dose d'entretien de digoxine est calculée en tenant compte de certains facteurs de risque (Tableau II), ainsi que du poids et de la fonction rénale du patient (Schéma 2). L'administration se fait en une prise quotidienne. Compte tenu de la demi-vie du produit, une prescription 5 jours sur 7 de digoxine n'est pas justifiée.

Tableau II : Facteurs modifiant la digoxinémie

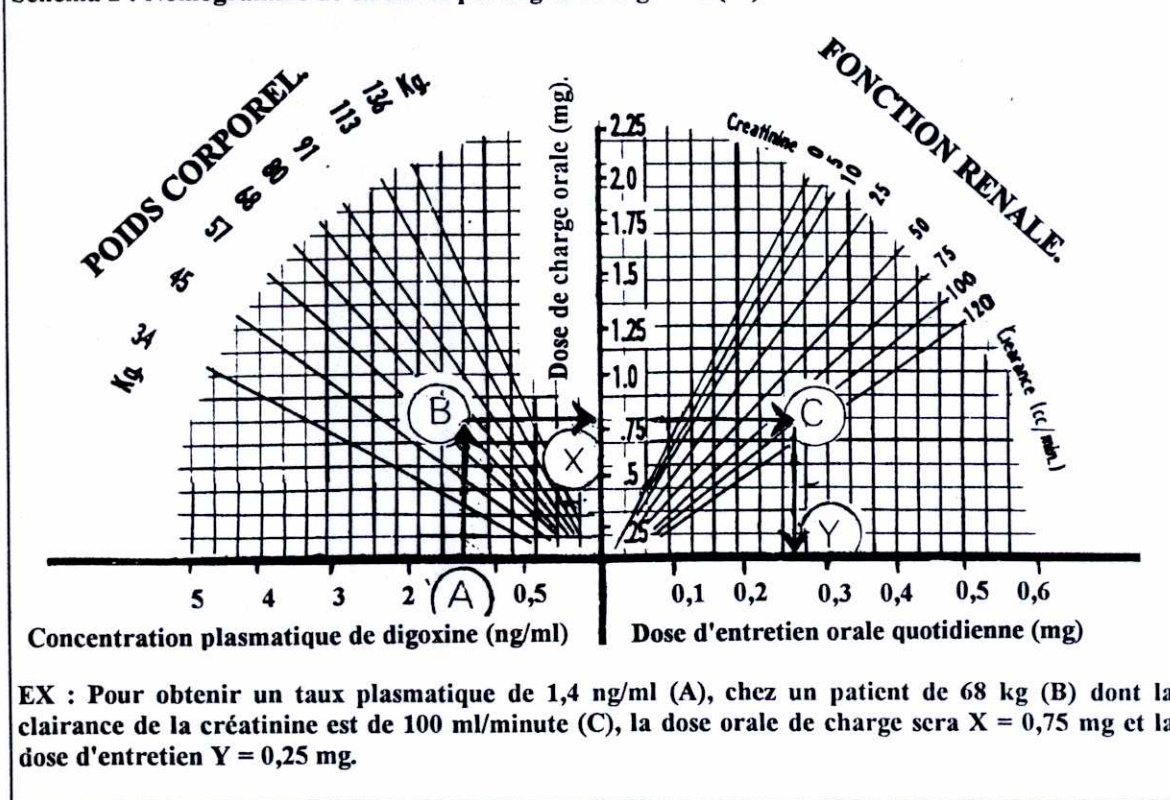
Facteurs de risque	Mécanisme	Attitude thérapeutique
Insuffisance rénale (Sujet âgé)	Augmentation de la demi-vie d'élimination de la digoxine. Diminution du volume de distribution	Diminuer les doses en fonction de la clairance de la créatinine.
Sujet âgé	Fonte musculaire, augmentation du taux de digoxine plasmatique. Insuffisance rénale.	Diminuer les doses
Sujet obèse	Pas de fixation de la digoxine au niveau des graisses.	Calculer les doses en fonction du poids idéal et non en fonction du poids réel (4)
Hypokaliémie	Augmentation de la toxicité par potentialisation de la fixation myocardique.	Correction de l'hypokaliémie : prescription de sels de potassium ou de diurétique hyperkalémiant
Hypercalcémie Hypomagnésémie Hypothyroïdie	Augmentation de la toxicité de la digoxine	Correction des facteurs de risque.
Insuffisance cardiaque évoluée	Diminution de la clairance.	Diminution des doses de digoxine.

DOSAGE SANGUIN ET INTERPRETATION

Le dosage de digoxine est indiqué:

- Pour confirmer une intoxication ou diagnostiquer une arythmie d'origine digitalique.
- Pour ajuster une posologie s'il existe un facteur capable de modifier le métabolisme et les effets de la digoxine (insuffisance rénale, interaction médicamenteuse...).
- Pour vérifier l'observance du traitement.
- Pour s'assurer d'une digoxinémie suffisante.

Schéma 2 : Nomogramme de calcul de posologies de digoxine (5)



Le prélèvement d'un échantillon sanguin en vue d'un dosage doit être réalisé, d'une part, après la phase de distribution du produit, et d'autre part, lorsque l'état d'équilibre est atteint. Après chaque prise orale, la concentration plasmatique met 6 à 8 heures pour atteindre un plateau.

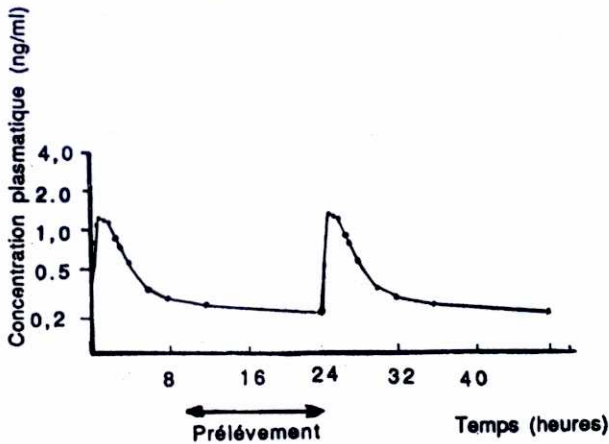


Schéma 3 : Concentration plasmatique de digoxine après administration d'une dose orale de 0,5 mg. L'équilibre apparaît 8 heures après la prise. Pour cette raison, un prélèvement sanguin en vue d'un dosage doit être réalisé 8 heures au moins après une prise orale, ou juste avant la prise suivante (11).

Si le prélèvement est réalisé :

- Avant la 6-8e heure, les taux sanguins seront faussement élevés.

- Entre la 8e heure et la 24e heure, les taux sanguins refléteront une concentration plasmatique plus juste.

Dans l'exemple d'une prise quotidienne orale, le prélèvement sera donc réalisé juste avant la prise de la dose suivante. Dans le cas d'une administration IV, le prélèvement peut être réalisé dès la 4ème heure après l'injection.

Si le prélèvement est fait avant que l'état d'équilibre soit atteint, et si une dose de charge n'a pas été administrée, les taux plasmatiques seront plus bas qu'à l'état d'équilibre (Schéma 1).

D'autre part, certains médicaments tels que :

- hormones sexuelles,
- sels biliaires,
- spironolactone (ALDACTONE®)
- et d'autres glucosides cardiotoniques

peuvent interférer avec le dosage de la digoxine et modifier les résultats (8).

Tableau III : Interactions médicamenteuses

Médicament responsable d'une interaction avec la digoxine	Mécanisme en cause	Modification d'efficacité
Amiodarone (CORDARONE) Vérapamil (ISOPTINE) Quinidine (SERECOR...)	Diminution de l'excrétion rénale.	Augmentation de la digoxinémie (jusqu'à 50 % dans le cas de l'amiodarone) (9)
Anti-acides, topiques anti-ulcéreux : Sucralfate (ULCAR), Colestyramine (QUESTRAN)	Diminution de l'absorption et de la biodisponibilité de la digoxine.	Diminution de la concentration plasmatique.
AINS	Diminution de la perfusion rénale ?	Augmentation possible de la digoxinémie
Diurétiques hyperkaliémiants, IEC	Hyperkaliémie.	Diminution de l'efficacité.

La digoxine est un médicament dont l'utilisation est rendue difficile par une marge étroite entre ses taux sanguins efficaces et toxiques. Son maniement met en oeuvre le choix d'une posologie adaptée, fonction du tableau clinique et des thérapeutiques associées du patient et qui peut être fondé sur les résultats des dosages sanguins.

Stéphanie JUTEAU
Interne en Pharmacie

avec la collaboration de Monsieur le Professeur MABO
Service de Cardiologie - HOTEL DIEU

REFERENCES :

1. GUYATT G et coll. Am J Cardiol 1988 ; 61: 371-5.
2. ANON. Med Lett Drugs Exp 1989; 31 : 35-40.
3. BENTUE-FERRER D et coll. Memento pratique du dosage des médicaments dans le sang. 1ere Ed ; CHR de Rennes ; 1994.
4. LECHAT P. Rev Prat 1994 ; 44 (12) : 1695-99.
5. JELLIFFE R et BROOKER G. Am J Med 1974 ; 57 : 63-8.
6. WINTER'S M. Basic Clinical Pharmacokinetics 3 th ed . Vancouver : Applied Therapeutics, Inc, 1994 : 205.
7. Product information. LANOXIN. Burrough Wellcome, 1984.
8. AMA Department of drugs:AMA drug evaluation, 4th edition. American medical association. Chicago, 1980.
9. Martindale. The Extra Pharmacopoeia 30 th ed. London : The Pharmaceutical Press, 1993 : 666-70.
10. GIBALDI M et PERRIER D. Pharmacokinetics. 2è Ed. New York : Dekker M, inc 1982 : 127.
11. ROWLAND M et coll. Clinical Pharmacokinetics Concepts and Application. 2è Ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989: 83.

LE SAVIEZ-VOUS ?

36 17 AGMED est de création récente. C'est un service Minitel, assuré par l'Agence du Médicament pour une information immédiate, précise et transparente concernant le médicament (alerte, retrait etc...)

Par ailleurs, "Les Bonnes Pratiques de pharmacovigilance", seront adressées à tous les professionnels de santé, au début de l'année 1995, par l'Agence du Médicament. Précisons que ce guide a été élaboré par l'Agence du Médicament en collaboration avec les centres régionaux de pharmacovigilance, les Ordres professionnels et les représentants de l'industrie pharmaceutique.

C. BENETON.