

Les convulsions associées à l'administration d'acide tranexamique

Charlotte Lambert

▶ **To cite this version:**

Charlotte Lambert. Les convulsions associées à l'administration d'acide tranexamique. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593139

HAL Id: dumas-00593139

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593139

Submitted on 13 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2010 N°

LES CONVULSIONS ASSOCIEES A L'ADMINISTRATION D'ACIDE TRANEXAMIQUE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Charlotte LAMBERT

Née le 09 février 1986 A Saint-Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 23 AVRIL 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de Jury : M. le Professeur Vincent DANEL (Médecine)

Membres :

M. le Docteur Michel MALLARET (Médecine)

M. le Docteur Michel DURAND (Médecine)

Mme le Docteur Elsa DOUSSET (Pharmacie)

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour : le 13 février 2009

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
FAVIER	Alain	Professeur Emérite
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RICHARD	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER

1 ATER	**RECHOUM** Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	**GLADE** Nicolas	Biophysique
½ ATER	**RUTA** Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	**NZENGUE** Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	**VERON** Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	**HADJ SALEM** Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	**REINICKE** Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	**CHENAU** Jérôme	DMBMT
1 ATER	**NASER EDDINE** Abeer	Anglais

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Le savoir est de beaucoup
la portion la plus considérable
du bonheur.

Sophocle - Antigone

Remerciements

Pour commencer, je souhaite remercier le Docteur Michel MALLARET, de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir encadrée durant mes recherches, de m'avoir épaulée, guidée, et parfois remise dans le droit chemin ! Merci pour votre écoute, vos conseils et vos encouragements.

Merci au Professeur Vincent DANEL de m'avoir fait l'honneur d'être mon président de jury et de juger mon travail.

Merci également aux Docteurs Michel DURAND et Elsa DOUSSET d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je souhaite également remercier toute l'équipe de la Pharmacovigilance de Grenoble : Edith, Céline, Sophie, Claude, et Anne, pour leur accueil lors de mon stage en 2008, mais aussi au cours de cette année pour mes recherches.

Je témoigne toute ma reconnaissance à l'équipe de la Pharmacie CHAMPON : pour commencer, Béatrice, et Elodie et Coralie pour leur accueil lors de mon stage et leur soutien moral ! Mais aussi Monsieur et Madame CHAMPON, pour leur disponibilité, leur travail de formation, et leur compréhension.

Un petit mot pour mes amies : Aline, Anastassia, Camille, Florie, Nathalie, et Vanessa, présentes pour moi en toutes circonstances, merci pour leur soutien et leur joie de vivre.

Enfin, à ma famille :

- Grands-parents, oncles et tantes, qui ont su mesurer l'importance de ce travail à mes yeux,
- Mes trois sœurs adorées, Sophie, Clémence et Margaux, qui ont écouté d'une oreille intéressée mes déambulations hasardeuses sur un sujet improbable, sans (presque !) jamais craquer,
- Mes parents, aimants et aimés, qui m'ont poussée, appuyée, motivée, remotivée, gonflée, regonflée, etc.

  Merci d'avoir été là, dans les bons comme dans les mauvais moments, de m'avoir poussée à aller de l'avant, de m'avoir accompagnée dans les joies que me réservait la vie, et de m'avoir toujours soutenue dans les épreuves. Je vous aime tendrement.

Enfin, à tous, présents ou absents, cités ici ou oubliés (et auprès desquels je m'excuse !) :

MERCI !

Table des matières

Liste actualisée des Professeurs à l'UFR de Pharmacie de Grenoble 1

Liste actualisée des Maîtres de Conférences à l'UFR de Pharmacie de Grenoble.....3

Remerciements 6

Table des matières 8

Liste des tableaux et figures 11

Abréviations 12

Introduction 13

Première Partie : Généralités.....14

1. L'épilepsie [39, 40, 46].....14

1.1. Définition.....14

1.2. Rappels de physiologie.....14

1.2.1. Transmission de l'influx nerveux.....14

1.2.2. Neurotransmetteurs en cause dans l'influx nerveux.....16

1.3. Physiopathologie de l'épilepsie.....17

1.3.1. Le rôle du GABA 19

1.3.2. Fin de la décharge épileptique.....20

2. Les convulsions d'origine médicamenteuse [31, 33].....21

3. L'acide tranexamique 23

3.1. Mécanisme de l'action antifibrinolytique.....24

3.1.1. Physiologie de la destruction du caillot de fibrine [36, 38].....24

3.1.2. Mécanisme d'action de l'acide tranexamique 24

3.2. Mécanisme de l'action pro-convulsivante.....25

3.2.1. Historique 25

3.2.2. Mécanisme d'action.....27

Deuxième Partie : Exposé des cas rapportés 29
1. Premier patient : Mr A., 44 ans 29
1.1. Antécédents 29
1.2. Histoire de l'évènement 29
1.3. Evolution 30
1.4. Conclusion 30
2. Deuxième patient : Mme B., 80 ans 31
2.1. Antécédents 31
2.2. Histoire de l'évènement 31
2.3. Evolution 32
2.4. Conclusion 32
3. Troisième patient : Mme C., 74 ans 33
3.1. Antécédents 33
3.2. Histoire de l'évènement 33
3.3. Evolution 34
3.4. Conclusion 34
4. Quatrième patient : Mr D., 74 ans 35
4.1. Antécédents 35
4.2. Histoire de l'évènement 35
4.3. Evolution 36
4.4. Conclusion 36
Troisième Partie : Discussion 37
1. Facteurs confondants observés chez les patients 37
1.1. Insuffisance rénale 37
1.2. Age des patients 37
2. Autres facteurs confondants 38
3. Proximité temporelle des évènements 40

4. Dialysance de l’acide tranexamique 42

Conclusion 43

1. Prise en charge des patients 43

2. Patients en insuffisance rénale 43

3. Demande de modification d’informations 43

Approbation des conclusions et permis d’imprimer 45

Bibliographie 47

Annexes 51

Serment des Apothicaires 54

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Potentiel de repos, hyperpolarisation et dépolarisation 15

Figure 2 : Synapse chimique 16

Figure 3 : Dépolarisations massives paroxystiques.....18

Figure 4 : Transmission neuronale chez un sujet sain.....18

Figure 5 : Transmission neuronale chez un sujet épileptique.....18

Figure 6 : Formule chimique de l'acide tranexamique 23

Figure 7 : Fibrinolyse normale et mécanisme d'action de l'acide tranexamique (TAMCA).....25

Figure 8 : Effet du TAMCA sur les récepteurs GABA-A [(12)].....27

Figure 9 : Récepteur GABA-A en fonctionnement normal.....28

Figure 10 : Récepteur GABA-A en présence d'acide tranexamique (TAMCA).....28

Abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

AMPA : alpha-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid

= acide alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionique

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

EEG : Électroencéphalogramme

ET : Ecart-Type

GABA : Gamma-AminoButyric Acid = acide gamma amino butyrique

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

IV : IntraVeineuse

KA : Kainic Acid = acide kaïnique

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

PDS : Paroxysmal Depolarisation Shift = dépolarisation massive paroxystique

PSE : Pousse-Seringue Electrique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SNC : Système Nerveux Central

TAMCA : Tetra-(AminoMéthyl)Cyclohexanecarboxylic Acid = acide tranexamique

t-PA : tissue-Plasminogen Activator

Introduction

Depuis le retrait du marché en juillet 2008 de l'aprotinine, jusqu'alors seul antifibrinolytique autorisé dans les chirurgies cardiaques en prévention du risque hémorragique, les équipes chirurgicales utilisent des procédures antihémorragiques incluant l'acide tranexamique [(3)].

D'octobre à novembre 2008, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble a reçu quatre déclarations d'effets indésirables à type de convulsions à la suite d'une chirurgie aortique ou valvulaire.

Les quatre patients avaient reçu de l'acide tranexamique dans le cadre de la procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » de Grenoble (Annexe 1).

Dans ce mémoire, nous nous attacherons à expliquer le mécanisme de l'action pro-convulsivante de l'acide tranexamique ainsi que les précautions d'emploi indispensables à son utilisation après avoir fait quelques rappels physiologiques sur les convulsions et les mécanismes de la fibrinolyse.

Première Partie : Généralités

1. L'épilepsie [39, 40, 46]

1.1. Définition

L'épilepsie est un désordre neurologique évoluant par crises récurrentes. Elle est due à l'hyperactivité d'un groupe de neurones cérébraux. Les manifestations peuvent être très diverses selon la localisation du foyer épileptique et selon la propagation de l'activité électrique dans le cerveau. Les signes d'une crise vont du simple trouble sensitif aux convulsions et à la perte de conscience.

Il faut distinguer la maladie épileptique (l'épilepsie), qui correspond à la répétition spontanée de crises, et les crises épileptiques isolées ou répétées dans le cas d'une atteinte cérébrale réversible. L'administration d'un médicament pro-convulsivant peut être considérée comme une atteinte cérébrale réversible, quand l'élimination du médicament permet un retour à la normale et une disparition des crises épileptiques.

1.2. Rappels de physiologie

1.2.1. Transmission de l'influx nerveux

Un potentiel d'action est généré par le neurone pré-synaptique. Il est déclenché par l'ouverture ou la fermeture de canaux ioniques qui vont permettre de donner une charge positive intracellulaire, la charge intracellulaire de repos étant négative : c'est le phénomène de dépolarisation.

L'ouverture des canaux potassiques entraîne une sortie du potassium des neurones, entraînant ainsi une hyperpolarisation neuronale empêchant la transmission de l'influx nerveux. De la

même façon, l'ouverture des canaux chlore provoque l'entrée de chlore dans le neurone, entraînant également une hyperpolarisation.

En revanche, l'ouverture des canaux sodiques provoque une entrée de sodium dans le neurone, ce qui entraîne une dépolarisation du neurone et donc la transmission d'un influx nerveux.

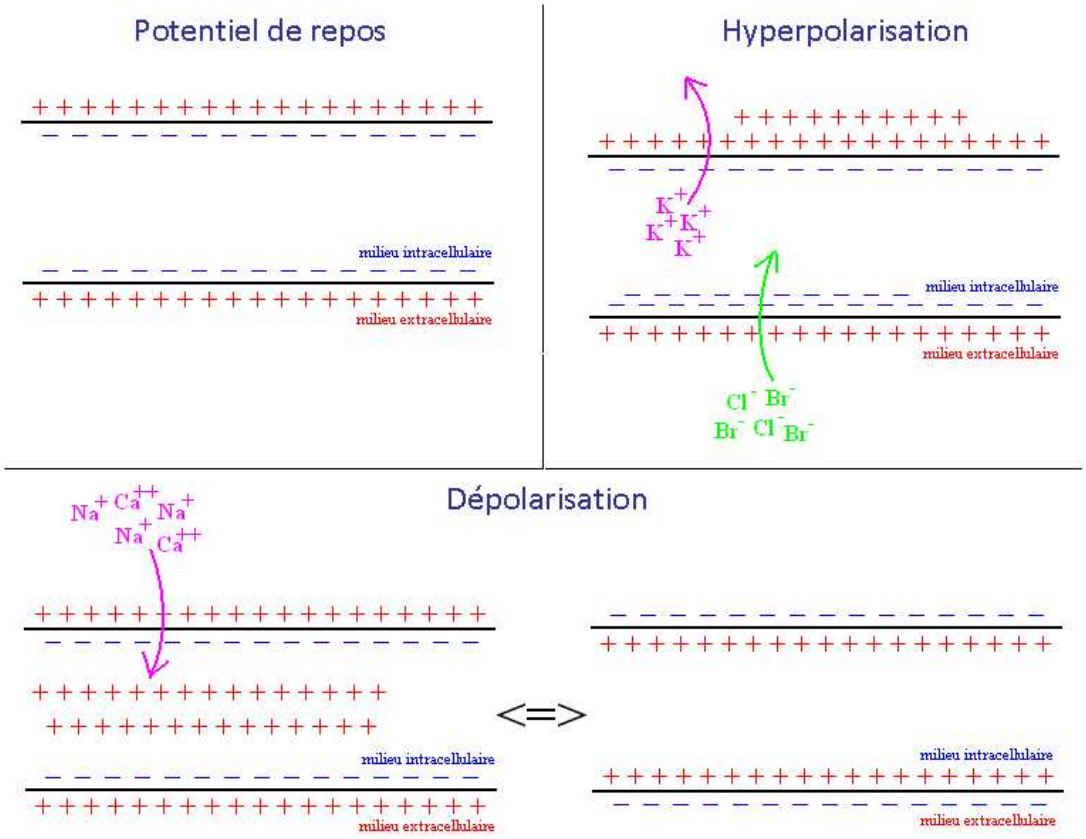


Figure 1 : Potentiel de repos, hyperpolarisation et dépolarisation

La connexion entre deux neurones se fait par l'intermédiaire d'une synapse entre le neurone émetteur et le neurone récepteur. La transmission de l'influx nerveux se fait par un courant électrique (synapses électriques) ou par des neurotransmetteurs (synapses chimiques).

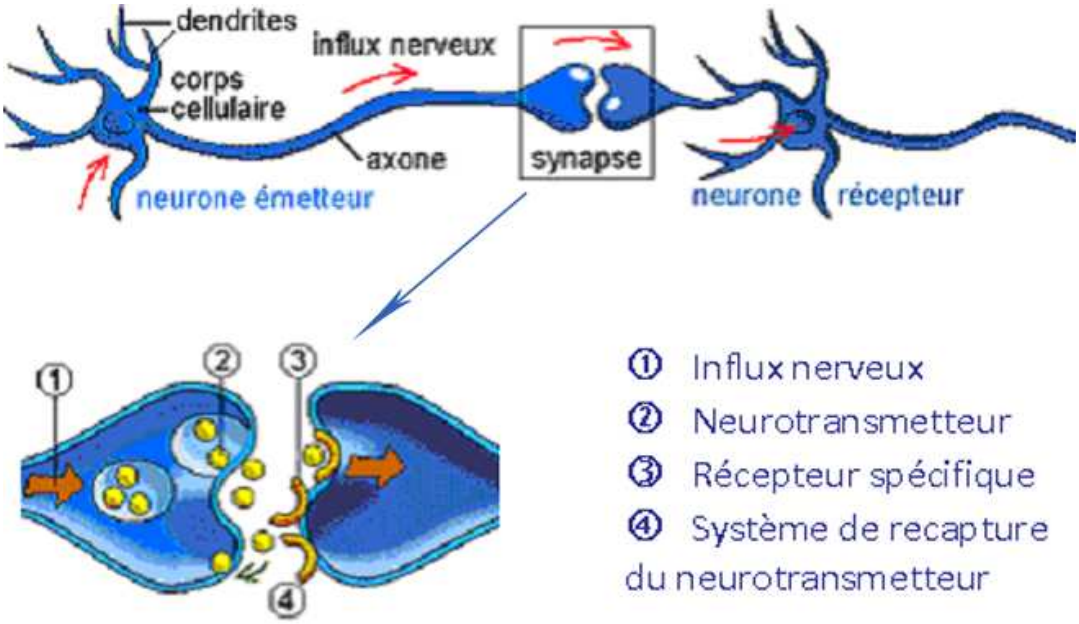


Figure 2 : Synapse chimique

1.2.2. Neurotransmetteurs en cause dans l'influx nerveux

Il existe deux types de neurotransmetteurs : les neurotransmetteurs activateurs et les neurotransmetteurs inhibiteurs. Les neurotransmetteurs activateurs permettent la transmission de l'influx nerveux aux neurones avoisinants, tandis que les neurotransmetteurs inhibiteurs permettent de circonscrire l'influx nerveux et de limiter sa transmission.

Le GABA (Gamma-AminoButyric Acid), est un acide aminé inhibiteur largement représenté dans l'ensemble du système nerveux central. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique.

C'est un neuromédiateur stocké dans des vésicules neuronales et qui agit sur des récepteurs spécifiques de la fente synaptique. Une partie du GABA libéré subit une recapture et une autre partie est captée par les cellules gliales (cellules de soutien des neurones) qui le dégradent grâce à la GABA transaminase.

Il existe trois types de récepteurs au GABA :

- *Récepteur GABA-A* : Complexe comportant des sites de fixation au GABA ainsi qu'à d'autres molécules comme les benzodiazépines et les barbituriques. Il s'agit d'un récepteur

canal perméable aux ions chlorure et bromure. L'ouverture du canal permet l'entrée des anions dans le neurone et donc l'hyperpolarisation neuronale.

- *Récepteur GABA-B* : récepteur couplé aux protéines G. L'activation de ce récepteur produit une ouverture des canaux potassium et donc la sortie des ions potassium. Cela provoque ainsi une hyperpolarisation du neurone.
- *Récepteur GABA-C* : sous-type de récepteur proche du récepteur GABA-A.

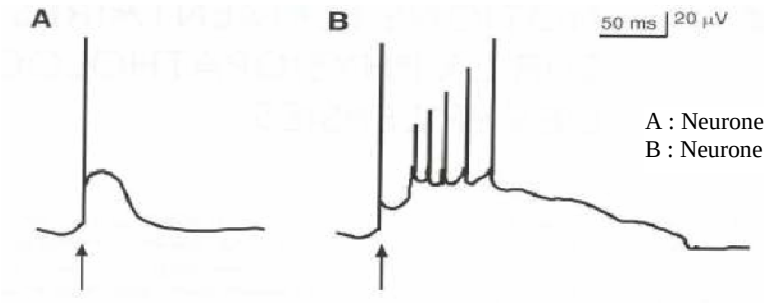
Le glutamate est un acide aminé activateur très répandu dans le système nerveux central au même titre que le GABA. 99% des neurones contiennent l'un ou l'autre de ces acides aminés.
Il est contenu dans des vésicules neuronales et est libéré par exocytose. Le glutamate libéré est ensuite re-capté par le neurone pré-synaptique ou capté par les cellules gliales qui vont le métaboliser.
Il existe deux types de récepteurs au glutamate :

- *Récepteurs ioniques* : Il en existe trois sous-types : les récepteurs AMPA (alpha-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid), NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) et KA (Kainic Acid). Ce sont des canaux cationiques qui laissent entrer des ions sodium et calcium favorisant ainsi la dépolarisation neuronale.
- *Récepteurs métabotropes* : Ces récepteurs sont couplés à des protéines G qui modulent leur ouverture.

1.3. Physiopathologie de l'épilepsie

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique (Paroxysmal Depolarisation Shift = PDS), qui génère des bouffées de potentiels d'action au sein d'une population de neurones. Sur l'enregistrement cellulaire, on remarque qu'après la phase de dépolarisation massive apparaît une forte hyperpolarisation. Ce phénomène est encore plus

marqué dans les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge et ainsi, éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement.



A : Neurone normal.
B : Neurone hyperexcitable épileptique.

Figure 3 : Dépolarisations massives paroxystiques

Au cours d'une activation suffisante, il y a un recrutement des neurones environnants. En effet, s'il y a une mobilisation d'un nombre suffisant de neurones, le système inhibiteur entourant le foyer va s'épuiser, permettant ainsi la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes, à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées, par le biais des fibres commissurales. Les symptômes dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique.

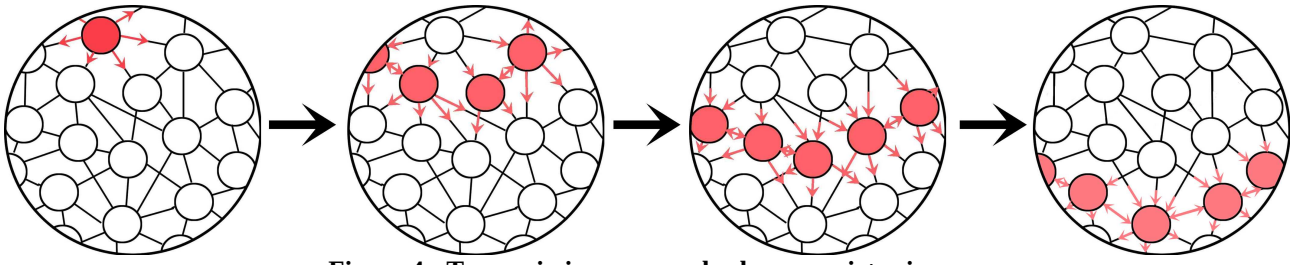


Figure 4 : Transmission neuronale chez un sujet sain

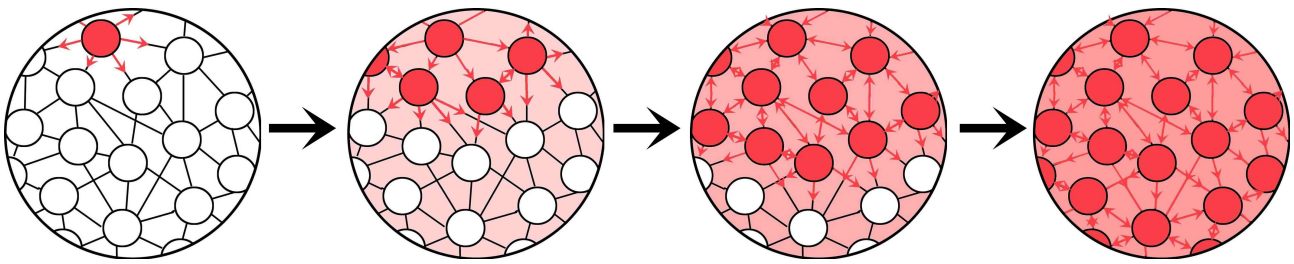


Figure 5 : Transmission neuronale chez un sujet épileptique

1.3.1. Le rôle du GABA

Habituellement, l'activité neuronale est contrôlée par l'action du GABA. En effet, c'est son action inhibitrice qui est responsable de l'hyperpolarisation des cellules avoisinantes et qui évite la synchronisation neuronale et donc la décharge épileptique.

Chez les patients épileptiques, cette action inhibitrice est réduite, ce qui favorise l'hyperactivité neuronale et donc la décharge épileptique.

En 2004, l'équipe de PUMAIN et LASCHET a démontré que l'action inhibitrice du GABA est modulée par une enzyme, la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). En effet, cette enzyme, habituellement connue pour son rôle dans le métabolisme du glucose, permettrait de maintenir les récepteurs GABA-A en activité, en phosphorylant la sous-unité α du récepteur.

En outre, la même équipe a démontré en 2008 que ce mécanisme de maintien en fonction des récepteurs GABA-A par la GAPDH est déficient chez les patients épileptiques. Ainsi, les récepteurs GABA-A sont moins nombreux à être fonctionnels et l'action inhibitrice s'en trouve diminuée, ce qui favoriserait l'apparition des crises.

Cette déficience d'activité de la GAPDH est également prouvée par le fait qu'il a été démontré que l'utilisation du glucose pour la production d'Adénosine Tri-Phosphate (ATP) est sensiblement diminuée dans les zones épileptiques, sans que l'on n'ait pu l'expliquer, jusqu'à la publication des travaux de PUMAIN et LASCHET.

Les thérapeutiques actuelles ont pour principal mécanisme d'action l'augmentation de la concentration en GABA, permettant une hyperpolarisation neuronale par entrée de chlore dans la cellule ou par sortie de potassium, et donc une meilleure inhibition des influx nerveux et une diminution du nombre de crises.

1.3.2. Fin de la décharge épileptique

Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent arrêter la décharge : l'accumulation des déchets cellulaires secondaires à la crise, les astrocytes qui ont un rôle dans la recapture du potassium, ou encore les neurotransmetteurs inhibiteurs.

2. Les convulsions d'origine médicamenteuse [31, 33]

Il est difficile d'évaluer la part iatrogène des convulsions observées chez certains patients. En effet, certaines conditions peuvent favoriser leur survenue : certains désordres métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie), des désordres cérébraux (tumeur cérébrale, infection du système nerveux central (SNC), traumatisme crânien), certaines déficiences organiques (notamment insuffisance rénale aiguë ou chronique).

La plupart du temps, les informations concernant les épilepsies médicamenteuses sont tirées de publications regroupant les cas rapportés dans les bases de pharmacovigilance. La relation médicament / convulsions est souvent suspectée mais non prouvée. Une relation dose/effet est fréquente.

Les médicaments le plus souvent impliqués sont ceux passant la barrière hémato-encéphalique (BHE).

La prévalence des convulsions médicamenteuses est faible : 0,13 à 1,00 % selon les sources [31, 33].

Les médicaments le plus souvent impliqués sont les anesthésiques (voie intraveineuse (IV) ou intrathécale) ; les antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)) ; les antipsychotiques (butyrophénones, phénothiazines, clozapine) ; les antiépileptiques (effet « paradoxal ») ; et les antibiotiques (isoniazide notamment). Les épilepsies médicamenteuses observées sont le plus fréquemment des crises généralisées, plus rarement des crises partielles ou des absences.

Les convulsions médicamenteuses les plus fréquentes font suite à un sevrage brutal de benzodiazépines. Fort heureusement, tous les syndromes de sevrage de benzodiazépines ne se traduisent pas par des convulsions : dans une étude en double-aveugle dans laquelle les patients étaient sevrés du diazépam ou du lorazépam par substitution par le propranolol, seuls 2,5 % des

patients ont manifesté des convulsions, alors que les autres symptômes de sevrage étaient fréquents [27].

La plupart des benzodiazépines ont un effet sur la transmission GABA. Lors d'une exposition prolongée aux anxiolytiques, les récepteurs GABA du cerveau se modifient. C'est ce phénomène qui semble expliquer les convulsions lors du sevrage des benzodiazépines, par diminution de l'activité des récepteurs GABA à l'arrêt du médicament [4].

Le traitement le plus fréquemment utilisé pour le contrôle des convulsions d'origine médicamenteuse est le diazépam par voie intraveineuse [31, 33]. Parfois, il peut être nécessaire de ré-administrer la même benzodiazépine (cas rares d'absence de dépendance croisée).

3. L’acide tranexamique

L’acide tranexamique (Tetra-(AminoMéthyl)Cyclohexanecarboxylic Acid ou TAMCA) est un anti-fibrinolytique, analogue de la lysine, habituellement utilisé dans les ménorragies et métrorragies, les hémorragies digestives, les hématuries d'origine basse, les hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies) [38].

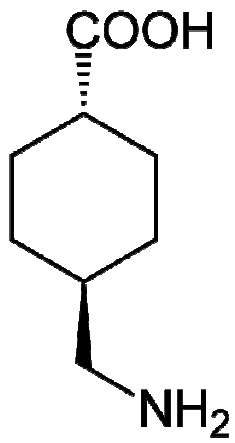


Figure 6 : Formule chimique de l'acide tranexamique

Il est également utilisé en chirurgie (notamment cardiaque) pour limiter les hémorragies postopératoires, depuis le retrait du marché de l’aprotinine en juillet 2008.

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [38], la dose habituelle est de 2 à 4 g par 24h en 2 à 3 prises (soit environ 30 à 60 mg/kg/j pour une personne de 70 kg), en cas de fonction rénale normale. Si la fonction rénale est altérée, cette posologie est habituellement adaptée en fonction de la créatinine sérique de la façon suivante :

- Créatinine sérique comprise entre 120 et 250 µmol/l, la posologie sera de 20 mg/kg, en deux fois,
- Créatinine sérique comprise entre 250 et 500 µmol/l, la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures,

- Créatinine sérique de 500 µmol/l et plus, la posologie sera de 10 mg/kg toutes les 48 heures.

D'après la procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » du CHU de Grenoble, la dose habituelle lors d'une chirurgie cardiaque est de 30mg/kg en bolus après l'induction de l'anesthésie puis 16 mg/kg/h au pousse-seringue électrique (PSE) jusqu'à la fin de l'intervention (Annexe 1).

L'acide tranexamique est en général bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux, à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements et/ou diarrhées [38].

3.1. Mécanisme de l'action antifibrinolytique

3.1.1. Physiologie de la destruction du caillot de fibrine [36, 38]

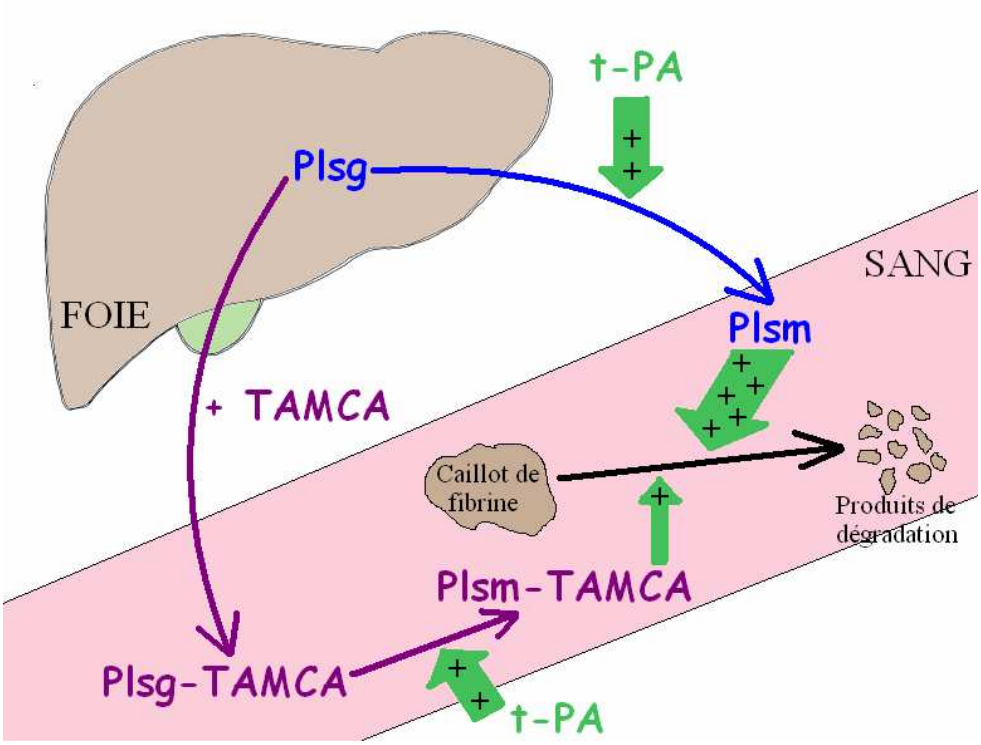
Le plasminogène est le précurseur d'une enzyme protéolytique, la plasmine, impliquée dans la destruction du caillot de fibrine lors de la fibrinolyse. Le plasminogène est synthétisé par le foie, et transformé en plasmine sous l'influence de facteurs activateurs (tissue Plasminogen Activator (t-PA) par exemple).

Une fois la plasmine libérée dans le sang, elle est capable de détruire la fibrine contenue dans le caillot de fibrine, et donc de dissoudre celui-ci, mais elle est aussi responsable de la dégradation du fibrinogène (précurseur de la fibrine) et d'autres facteurs de coagulation [43].

3.1.2. Mécanisme d'action de l'acide tranexamique

L'acide tranexamique inhibe les activités fibrinolytiques de la plasmine : il se lie au plasminogène. Cette liaison n'empêche pas la transformation du plasminogène en plasmine. Cependant, la plasmine liée à l'acide tranexamique aurait une action moindre vis-à-vis de la fibrine que la plasmine libre [38].

Ainsi, la dégradation des caillots de fibrine est plus faible, limitant ainsi les risques d'hémorragies postopératoires.



Légende : Plsg = Plasminogène ; Plsm = Plasmine ; TAMCA = Acide tranexamique ; t-PA = tissue Plasminogen Activator

Figure 7 : Fibrinolyse normale et mécanisme d'action de l'acide tranexamique (TAMCA)

Selon plusieurs études, des doses importantes d'acide tranexamique inhiberaient directement la plasmine en se liant directement à celle-ci, inhibant ainsi la dégradation du caillot de fibrine [36, 32].

3.2. Mécanisme de l'action pro-convulsivante

3.2.1. Historique

C'est en 1979 qu'a été décrite pour la première fois l'activité pro-convulsivante de l'acide tranexamique [1].

En 1982, PELLEGRINI et al réalisent un essai pour comparer l'activité épileptogène de l'acide tranexamique à celle de la pénicilline, jusque là utilisée chez le chat pour provoquer des épilepsies généralisées proches des épilepsies de type Petit Mal myoclonique chez l'Homme. Le mécanisme d'action est alors inconnu, et on suppose une action proche de celle de la pénicilline, malgré leurs structures chimiques très différentes.

Les doses utilisées par voie intraveineuse chez le chat sont environ dix fois supérieures aux doses thérapeutiques chez l'Homme, et les auteurs soulignent que jusqu'ici, aucun cas de convulsions n'a été rapporté chez l'Homme, mais que cette éventualité ne doit cependant pas être écartée [19].

En 1999, LEEDE-VAN DER MAARL et al publient le cas d'un homme ayant reçu accidentellement une dose d'acide tranexamique par voie intrathécale. L'homme avait alors présenté des convulsions immédiatement après l'injection. Il n'y avait encore jusque là aucun cas de convulsions sous acide tranexamique par voie IV [5].

En 2000, SCHLAG et al réalisent un essai sur des rats, pour tenter de comprendre le mécanisme de l'action épileptogène de l'acide tranexamique. L'équipe ne peut conclure fermement sur ce mécanisme, mais ils émettent l'hypothèse de l'implication du réseau interneuronal inhibiteur, composé d'interneurones GABAergiques [22].

La même équipe, en 2002, publie une nouvelle étude réalisée sur des rats, dans laquelle ils s'attachent à comparer des colles de fibrines contenant ou non de l'acide tranexamique ou de l'aprotinine. Ils arrivent alors à la conclusion que l'acide tranexamique est à l'origine des convulsions, puisque les colles de fibrine sans principe actif ou avec de l'aprotinine n'en provoquent pas ; mais aussi que la sévérité des convulsions est proportionnelle à la concentration d'acide tranexamique présent dans la colle. Par ailleurs, ils découvrent que la concentration critique d'acide tranexamique provoquant des convulsions est bien inférieure à la concentration retrouvée dans les colles de fibrine (les colles contiennent 5 à 47,5mg/mL d'acide tranexamique, et ils observent des convulsions chez un rat ayant reçu une colle dosée à 0,5mg/mL.) [23].

3.2.2. Mécanisme d'action

C'est en 2001 qu'une étude de FURTMÜLLER et al nous apprend que l'acide tranexamique se lie au site de liaison du GABA sur le récepteur GABA-A, et bloque les récepteurs-canaux chlore induits par le GABA de façon dose dépendante [(12)].

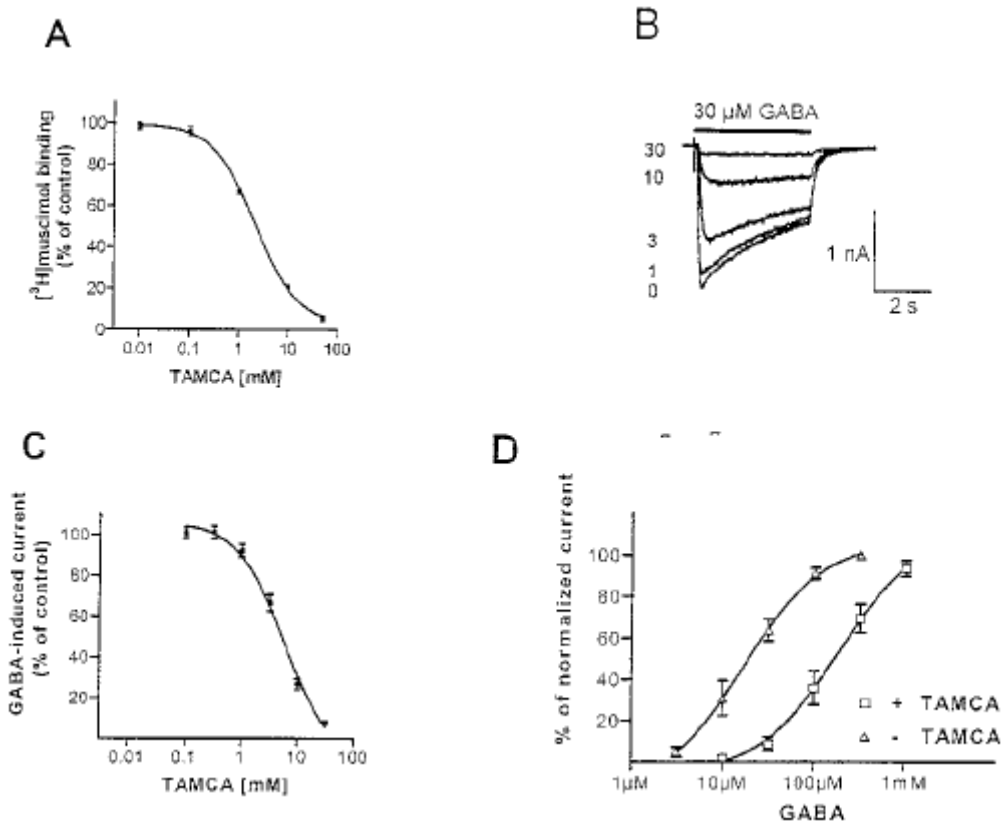


Figure 8 : Effet du TAMCA sur les récepteurs GABA-A [(12)]

A : Déplacement par le TAMCA du muscimol, molécule agoniste du récepteur GABA, de son site de liaison sur le récepteur GABA des membranes du cortex cérébral des rats. Les données représentent les moyennes +/- Ecart-Type (ET).
B à D : Effet du TAMCA sur les courants macroscopiques provoqués par le GABA dans des cellules humaines embryonnaires de rein, transfectées avec des récepteurs GABAA de sous-unités α1β2γ2. Les courants des cellules ont été enregistrés à un potentiel de 60mV.
B : Réponse d'une cellule à la co-application de 30µM de GABA et d'une concentration variable de TAMCA (en mM, sur la gauche du tracé).
C : Courbe dose-réponse indiquant le potentiel d'inhibition du TAMCA sur un flux d'ions chlorure induit par 30µM de GABA. Les courants ont été normalisés par rapport à la réponse à 30µM de GABA en l'absence de TAMCA. Les données représentent les moyennes +/- ET de huit cellules issues de trois tranfections distinctes.
D : courbes dose-réponse en absence ou présence de 10mM de TAMCA. Les courants de chaque cellule ont été normalisés par rapport au courant maximal provoqué par 300µM de GABA en l'absence de TAMCA. Les données représentent des moyennes +/- ET

Dans cette même étude, l'acide tranexamique est présenté comme provoquant une hyperexcitabilité dose dépendante chez les rats, après application du produit sur leur moelle épinière. Cette hyperexcitabilité, provoquant notamment des convulsions, est totalement inhibée par l'application d'un agoniste pur des récepteurs GABA-A : le muscimol. Cette découverte

permet à l'équipe de prouver que l'hyperexcitabilité neuronale est due à l'inhibition des récepteurs GABA par l'acide tranexamique.

Enfin, des expériences ont montré que l'acide tranexamique ne jouait aucun rôle sur les récepteurs NMDA, dont l'activation peut en principe également provoquer des convulsions.

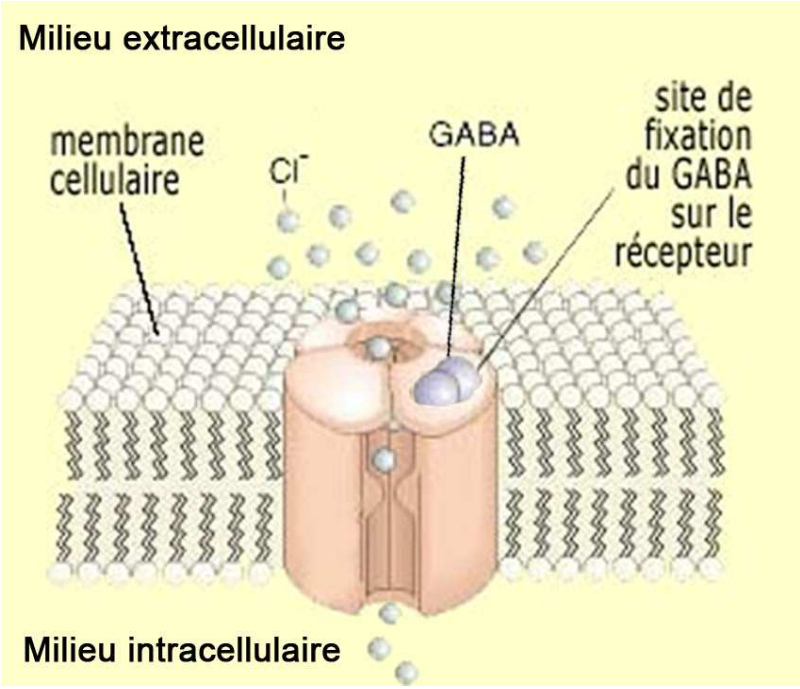


Figure 9 : Récepteur GABA-A en fonctionnement normal

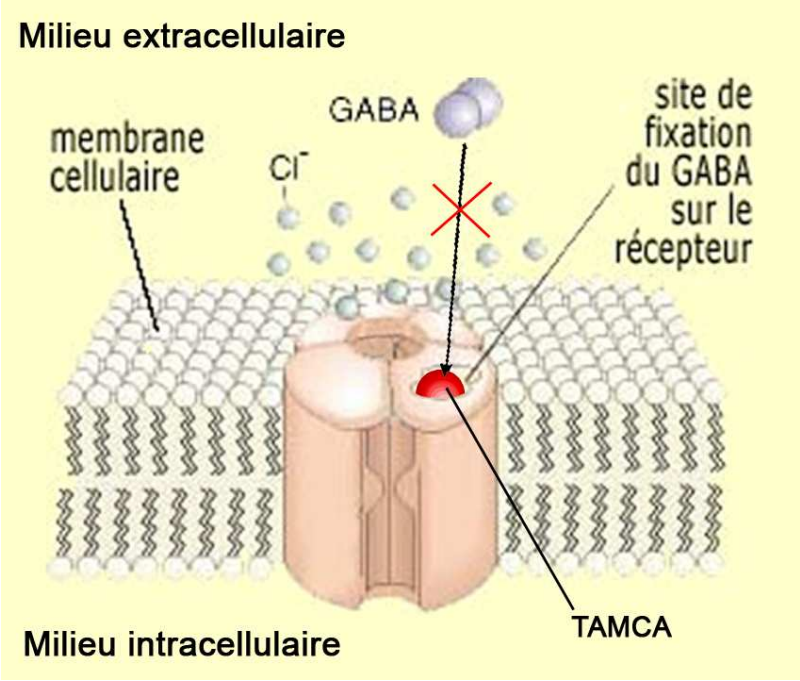


Figure 10 : Récepteur GABA-A en présence d'acide tranexamique (TAMCA)

Deuxième Partie : Exposé des cas rapportés

D'octobre à novembre 2008, quatre cas de convulsions ont été déclarés au CRPV de Grenoble.

Dans cette partie, nous décrirons le contexte pour chaque patient : antécédents médicamenteux et/ou chirurgicaux, histoire de l'évènement, évolution et conclusion. Cela nous permettra d'évaluer l'imputabilité de l'acide tranexamique pour ces quatre patients, et de pouvoir discuter des facteurs confondants ayant pu provoquer ou participer aux convulsions des patients.

1. Premier patient : Mr A., 44 ans

1.1. Antécédents

Mr A. est un homme de 44 ans, non tabagique (sevré), présentant une hypertension artérielle (traitée) et une dyslipidémie.

Dans ses antécédents, on retrouve des crises de goutte, un syndrome de Finley (absence de mamelons ; hypertélorisme : malformation cranio-faciale avec élargissement de la distance interorbitaire), et une insuffisance rénale chronique sur uropathie malformative (créatinine sérique = 414 µmol/L, clairance = 18 mL/min). Le patient devait subir une greffe rénale et a donc été soumis à un bilan pré-greffe au cours duquel on retrouve une dilatation de l'aorte ascendante, justifiant son hospitalisation en cardiologie pour subir une intervention de Tyrone-David (intervention de conservation de la valve aortique par réimplantation).

Le patient n'a aucun antécédent de crises convulsives.

1.2. Histoire de l'évènement

Le patient a été opéré le 7 octobre 2008, de 9h à 14h50, temps pendant lequel il a reçu au total 8,8g d'Acide Tranexamique (Exacyl®), selon la procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » de Grenoble (Annexe 1).

A partir de 6h30, le patient reçoit une prémédication par Aténolol (Ténormine®), Hydroxyzine (Atarax®), Bumétanide (Burinex®), et Alprazolam (Xanax®). Au cours de l'opération, il reçoit également du Propofol (Diprivan®) et du Rémifentanil (Ultiva®) en continu.

Huit heures après l'opération, le patient développe une crise comitiale débutant par des clonies du membre supérieur droit, secondairement généralisée, avec coma postcritique prolongé, récidivant quelques minutes plus tard, suspectant un état de mal épileptique et nécessitant la réintubation du patient.

1.3. Evolution

Les crises ont cédé sous 1mg de Clonazépam (Rivotril®) et sous Propofol (Diprivan®), relayé ensuite par Lévétiracétam (Keppra®).

Le lendemain, on observe la persistance d'une somnolence et d'une ataxie du membre supérieur droit. Le 9 octobre 2008, le patient est transféré en réanimation médicale où il refait une crise épileptique, traitée par Clobazam (Urbanyl®) et Lamotrigine (Lamictal®) après confirmation par les neurologues qu'il s'agit bien d'une épilepsie partielle.

Au réveil, le patient décrit des hallucinations morbides et/ou persécutoires attribuées à l'épilepsie et au traitement par Lévétiracétam (Keppra®).

1.4. Conclusion

L'Acide Tranexamique (Exacyl®) est très probablement impliqué dans l'apparition des crises convulsives chez ce patient. Le contexte d'insuffisance rénale a très probablement aggravé le phénomène par accumulation du produit.

2. Deuxième patient : Mme B., 80 ans

2.1. Antécédents

Mme B. est une femme de 80 ans présentant une hypertension artérielle (traitée) et une insuffisance mitrale depuis 2003.

Elle a subi une hystérectomie à la suite d'un fibrome et a été opérée d'une prothèse du genou droit.

Sa créatinine sérique est de 58 µmol/L, et sa clairance est de 150 mL/min.

Elle n'a aucun antécédent de convulsions.

La patiente est hospitalisée pour subir une valvuloplastie mitrale le 6 novembre 2008.

2.2. Histoire de l'évènement

La patiente a été opérée le 6 novembre 2008, de 8h à 13h, temps pendant lequel elle a reçu au total 4g d'Acide Tranexamique (Exacyl®), selon la procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » de Grenoble (Annexe 1).

A partir de 6h30, la patiente reçoit une prémédication par Hydroxyzine (Atarax®), Alprazolam (Xanax®), et Bisoprolol (Cardensiel®). Au cours de l'opération, elle reçoit également du Propofol (Diprivan®) et du Rémifentanil (Ultiva®) en continu.

Une heure après la fin de l'intervention, la patiente est reprise en charge au bloc opératoire à la suite d'un saignement diffus, où elle reçoit à nouveau de l'Acide Tranexamique (Exacyl®) de 14h10 à 15h20 selon la procédure, c'est-à-dire 2,8g supplémentaires. En tout, elle a donc reçu environ 7g d'Acide Tranexamique (Exacyl®).

A son arrivée en réanimation, deux heures après l'intervention, la patiente fait des crises convulsives de l'hémicorps gauche à plusieurs reprises.

Le scanner cérébral réalisé dans les suites ne montre pas de particularité, et l'électroencéphalogramme (EEG) montre une absence d'activité paroxystique.

2.3. Evolution

La patiente est traitée par Lévétiracétam (Keppra®) et Phénitoïne (Prodilantin®) dès le début des crises. Le traitement par Lévétiracétam (Keppra®) est poursuivi durant sept jours.

L'évolution neurologique est positive à l'extubation, 19h après l'opération.

A 48h, aucune crise n'est à déplorer, la patiente est éveillée, elle répond aux ordres simples mais reste agitée.

Au bout de quatre jours, on observe un déficit hémicorporel gauche, et des troubles de la vigilance. Le scanner cérébral ne révèle rien d'anormal.

La patiente décède le 15 novembre 2008 dans un tableau de sepsis et de défaillance multiviscérale.

2.4. Conclusion

L'Acide Tranexamique (Exacyl®) est très probablement impliqué dans l'apparition des crises convulsives chez cette patiente.

3. Troisième patient : Mme C., 74 ans

3.1. Antécédents

Mme C. est une femme de 74 ans, présentant une cataracte.

Elle a des endoprothèses sur les deux artères rénales. Elle était dialysée jusqu'en août 2008. Sa créatinine sérique de base est de 180 µmol/L et sa clairance est de 41 mL/min.

Elle a été opérée en juillet 2008 d'une dissection aortique.

La patiente n'a aucun antécédent de convulsions.

3.2. Histoire de l'évènement

La patiente a été hospitalisée le 10 novembre 2008, pour une opération de Bentall (remplacement de la totalité de la racine aortique à l'aide d'un tube valvulé et réimplantation des artères coronaires dans ce tube), du fait de la présence d'une collection purulente périaortique.

L'opération a duré de 8h à 14h10, temps pendant lequel elle a reçu au total 6g d'Acide Tranexamique (Exacyl®), selon la procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » de Grenoble (Annexe 1).

A partir de 6h30, la patiente reçoit une prémédication par Hydroxyzine (Atarax®), Alprazolam (Xanax®), Pantoprazole (Inipomp®), et Héparine calcique (Calciparine®). Au cours de l'opération, elle reçoit également du Propofol (Diprivan®) et du Rémifentanil (Ultiva®) en continu.

Trois heures après la fin de l'opération, la patiente présente des clonies puis des crises comitiales récidivantes, cédant sous Clonazépam (Rivotril®), relayé par Lévétiracétam (Keppra®) puis Phénitoïne (Prodilantin®).

3.3. Evolution

La patiente est traitée par Lévétiracétam (Keppra®) dès le début des crises.

L'EEG post-crise ne présente pas de trouble majeur, et le scanner cérébral est normal.

La patiente est extubée 24h après la fin de l'opération. Elle ne présente aucun déficit moteur, répond aux ordres simples et complexes.

Le traitement antiépileptique est arrêté au bout de 48h.

3.4. Conclusion

L'Acide Tranexamique (Exacyl®) est très probablement impliqué dans l'apparition des crises convulsives chez cette patiente. Le contexte d'insuffisance rénale a très probablement aggravé le phénomène par accumulation du produit.

4. Quatrième patient : Mr D., 74 ans

4.1. Antécédents

Mr D. est un homme de 74 ans, non tabagique (20 paquets-années sevré), présentant au niveau cardiaque : une cardiopathie hypertensive et valvulaire, une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) depuis août 2008, et une hypertension artérielle (traitée).

Sur le plan chirurgical, il a subi une gastréctomie partielle à la suite d'un ulcère gastroduodénal, a été opéré de la maladie de Bowen (type de cancer intraépidermique qui se caractérise par la présence de placards cutanés rouges) en 2004, et a subi une chirurgie d'une hernie inguinale.

Il a également subi une radiothérapie pour un adénocarcinome de la prostate en 2006.

Sa créatinine sérique est habituellement de 80 µmol/L et sa clairance rénale de la créatinine de 90 mL/min.

Le patient n'a aucun antécédent de convulsions.

4.2. Histoire de l'évènement

Le patient a été hospitalisé le 12 novembre 2008, pour un remplacement valvulaire aortique et une ablation de fibrillation auriculaire.

L'intervention a duré de 8h à 12h20, temps pendant lequel il a reçu au total 7g d'Acide Tranexamique (Exacyl®), selon la procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » de Grenoble (Annexe 1).

A partir de 6h30, le patient reçoit une prémédication par Hydroxyzine (Atarax®), Alprazolam (Xanax®), Pantoprazole (Inipomp®), et Bétaxolol (Kerlone®). Au cours de l'opération, il reçoit également du Propofol (Diprivan®) et du Rémifentanil (Ultiva®) en continu.

Le patient a convulsé dix minutes après son extubation, soit environ 3h après la fin de l'intervention. Il a récidivé 4h plus tard.

4.3. Evolution

Le patient est traité par Lévétiracétam (Keppra®) et Phénitoïne (Prodilantin®) dès le début des crises.

Le scanner cérébral post-crise est normal.

A 12h50 on a observé un pic de créatinine sérique à 109 µmol/L, qui se normalise dès le lendemain.

Le patient a continué le traitement par Lévétiracétam (Keppra®) après sa sortie le 13 novembre 2008. Il n'a pas présenté de nouvelle crise.

4.4. Conclusion

L'Acide Tranexamique (Exacyl®) est très probablement impliqué dans l'apparition des crises convulsives chez ce patient. Le pic d'insuffisance rénale a peut-être favorisé l'accumulation du produit dans l'organisme.

Troisième Partie : Discussion

1. Facteurs confondants observés chez les patients

1.1. Insuffisance rénale

Il est important de noter que deux des patients présentaient une insuffisance rénale chronique sévère avant l'opération. L'un d'eux était même en attente de greffe rénale.

De même, l'un des patients a développé une insuffisance rénale aiguë à la suite de l'opération.

Dans le RCP de l'Acide Tranexamique (Exacyl®) [38], l'insuffisance rénale grave est une contre-indication à l'utilisation de l'acide tranexamique. Cependant, il n'est pas envisageable de n'utiliser aucune thérapeutique antihémorragique préventive dans les chirurgies cardiaques.

Les études sur l'évolution de la concentration sanguine en acide tranexamique indiquent que celle-ci, en cas d'insuffisance rénale, reste élevée au décours de la perfusion continue d'acide tranexamique [6, 8]. L'une des deux équipes proposait une adaptation posologique, extrapolée en fonction des concentrations observées chez les patients insuffisants rénaux, mais cette adaptation posologique n'a pas encore été explorée dans d'autres études, c'est pourquoi il serait intéressant d'investiguer dans cette direction.

1.2. Age des patients

Il est à noter que les personnes âgées présentent plus facilement des convulsions, par destruction de neurones cérébraux. Cependant cette implication de l'âge des patients dans l'apparition des convulsions ne peut être quantifiée.

2. Autres facteurs confondants

Les antécédents de convulsions sont un facteur favorisant de l'apparition de nouvelles crises. C'est pourquoi ils sont en principe une contre-indication médicale à l'utilisation de l'acide tranexamique [(38)]. Un patient ayant déjà présenté une épilepsie a probablement une plus grande sensibilité à l'activité pro-convulsivante de l'acide tranexamique, par abaissement de son seuil épileptogène.

L'administration d'autres médicaments (par exemple les morphiniques), au cours de l'anesthésie générale, peut avoir également favorisé la survenue de convulsions médicamenteuses.

En outre, la prise concomitante de certains médicaments au long cours peut également faciliter l'apparition de convulsions lors d'un traitement par acide tranexamique. En effet, certains médicaments sont également pro-convulsivants (neuroleptiques, morphiniques) ou abaissent le seuil épileptogène des patients (fluoroquinolones).
La prise concomitante de tels médicaments pourrait faciliter l'apparition des convulsions lors de l'administration d'acide tranexamique au cours d'une intervention chirurgicale.

De plus, certaines pathologies peuvent favoriser l'apparition de convulsions : l'hypoxie, l'anémie, l'insuffisance cardiaque notamment, par la baisse de perfusion cérébrale qu'elles induisent.

Des situations plus difficiles à explorer pourraient expliquer la sensibilité des patients à l'effet pro-convulsivant de l'acide tranexamique.
Ainsi, en cas d'alcoolo-dépendance, on pourrait envisager que le sevrage brutal du patient, dû à l'intervention chirurgicale de plusieurs heures, aurait pu favoriser l'apparition des convulsions.

Cependant aucun antécédent d'éthylisme n'a été rapporté dans les dossiers des patients ; a posteriori, c'est un contexte à rechercher avec le patient ou sa famille, notamment en cas de contexte clinique évocateur (stigmates de l'intoxication alcoolique chronique).

De même, une dépendance aux benzodiazépines, a pu, par sevrage brutal lors de l'intervention, entrainer des convulsions. Il serait intéressant de vérifier l'historique médicamenteux des quatre patients pour s'assurer de l'absence d'une telle médication.

3. Proximité temporelle des évènements

Il est très intéressant de constater que les quatre évènements de convulsions après une chirurgie cardiaque ont eu lieu de façon très rapprochée dans le temps.

En effet, un cas a été rapporté en octobre 2008 et les trois suivants en novembre 2008.

Avant cette date, aucun cas n'avait jusqu'ici été rapporté à Grenoble. Avant le 1er juillet 2008, cela peut s'expliquer par la disponibilité de l'aprotinine sur le marché, qui était beaucoup plus utilisée que l'acide tranexamique. En revanche, après cette date, l'acide tranexamique était le seul antifibrinolytique disponible sur le marché, et aucun cas de convulsions n'a cependant été rapporté.

Cependant, des cas de convulsions sous acide tranexamique auraient pu être constatés entre juillet et septembre 2008, mais non déclarés à la pharmacovigilance par manque de temps ou d'informations. Une enquête menée auprès des externes en pharmacie en poste d'octobre à décembre 2008, ainsi qu'auprès du chef de service du service « Réanimation Cardio-Vasculaire et Thoracique » de Grenoble a confirmé l'absence d'évènements indésirables, à type de convulsions, dont la déclaration à la pharmacovigilance aurait été omise [47].

Après les trois cas observés en novembre 2008, plus aucun cas n'a été constaté par le chef de service de la « Réanimation Cardio-Vasculaire et Thoracique » [47].

Face à une telle concentration temporelle des évènements, on peut se demander si des facteurs extérieurs n'ont pas précipité l'apparition des convulsions chez les patients.

Ainsi, on peut envisager l'utilisation d'un lot défectueux, ayant provoqué un surdosage. Cependant cette hypothèse n'a pu être vérifiée puisque les numéros de lot de l'Acide Tranexamique (Exacyl®) utilisé dans ces quatre chirurgies n'a pas été relevé. Il n'est donc pas démontré que les patients ont reçu de l'acide tranexamique provenant du même lot. De plus, aucun autre cas de convulsions sous acide tranexamique n'a été déclaré dans toute la France, ce qui paraît donc peu en faveur d'un problème de lot.

De même, on peut discuter la survenue d’une erreur humaine ou technique (pousse seringue électrique mal réglé, erreur de dilution ou de manipulation du produit) : aucun argument n’est venu étayer cette hypothèse. On ne peut donc, pour aucun cas, imputer ces cas de convulsions à un dysfonctionnement ou à une erreur.

Il semble donc que ce soit une accumulation de facteurs favorisants. Aucun argument ne permet d’étayer une autre hypothèse. La survenue rapprochée de ces cas, cette proximité temporelle, a favorisé la notification.

4. Dialysance de l’acide tranexamique

Aucune étude sur la dialysance de l’acide tranexamique n’a été réalisée.

Cependant, l’acide tranexamique est éliminé à 90% par le rein sous forme inchangée. De plus, la dialysance d’une molécule est la plupart du temps liée à sa taille et donc à son poids moléculaire. Le poids moléculaire de l’acide tranexamique est de 157 Daltons (Da). Il est assez proche de celui de la créatinine (113 Da), qui elle-même peut être dialysée.

C’est pourquoi on peut faire l’hypothèse que l’acide tranexamique pourrait être efficacement dialysé en cas de surdosage.

Il serait intéressant de réaliser une telle étude afin de confirmer la marche à suivre en cas de surdosage massif en acide tranexamique.

Conclusion

1. Prise en charge des patients

Pour éviter la survenue de tels effets indésirables, il sera important de réaliser un interrogatoire très complet auprès du patient et de son entourage, afin de déceler d'éventuelles dépendances, la prise de médicaments favorisant les crises d'épilepsie ou abaissant le seuil épileptogène.

Il faudra prendre en compte les éventuels antécédents de convulsions du patient, ainsi que les pathologies pouvant aggraver ou provoquer une épilepsie (hypoxie, anémie…)

2. Patients en insuffisance rénale

Aucune étude sur la dialysance de l'acide tranexamique n'ayant été réalisée, il est très important de prévenir les convulsions provoquées par l'acide tranexamique, pour ne pas avoir à les traiter. Ainsi, il est important d'adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale, selon les données extrapolées par l'équipe FIECHTNER et al, qu'il serait intéressant d'investiguer [8].

En l'absence de données sur la dialysance, le seul traitement actuellement envisageable en cas de nouveau cas de convulsions est un traitement symptomatique : diazépam, valproate de sodium, phénytoïne, etc. ; éventuellement associé à une prise en charge mécanique (intubation).

3. Demande de modification d'informations

Actuellement, la rubrique « Surdosage » du RCP de l'Acide Tranexamique (Exacyl®) est ainsi intitulée :

L'acide tranexamique ne présente pas de signe spécifique de surdosage. La marge thérapeutique du produit est large.

La déclaration de quatre cas de convulsions lors de l'utilisation de ce produit au CHU de Grenoble, associée aux cas de la littérature présentant le même type d'effet indésirable grave, doit aboutir à une modification de cette information :

Le surdosage en acide tranexamique peut entraîner des convulsions. Seul un traitement symptomatique est actuellement préconisé. Ce médicament doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou d'antécédents de convulsions.

THESE SOUTENUE PAR : Charlotte LAMBERT

TITRE : LES CONVULSIONS ASSOCIEES A L'ADMINISTRATION D'ACIDE TRANEXAMIQUE

Depuis le retrait du marché en juillet 2008 de l'aprotinine, jusqu'alors seul antifibrinolytique autorisé dans les chirurgies cardiaques en prévention du risque hémorragique, les équipes chirurgicales utilisent des procédures antihémorragiques incluant l'acide tranexamique.

D'octobre à novembre 2008, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble a reçu quatre déclarations d'effets indésirables à type de convulsions à la suite d'une chirurgie aortique ou valvulaire. Les quatre patients avaient reçu de l'acide tranexamique en prévention du risque hémorragique. La chronologie et la séméiologie sont compatibles avec ce médicament, même si on ne peut pas écarter d'autres étiologies possibles au cours de ces interventions.

L'effet pro-convulsivant de l'acide tranexamique serait dû à sa liaison au site du GABA sur le récepteur GABA-A ; il bloquerait ainsi les récepteurs-canaux chlore induits par le GABA de façon dose-dépendante, empêchant donc une hyperpolarisation des neurones, et favorisant leur dépolarisation.

L'acide tranexamique est éliminé 90% par le rein sous forme inchangée. Il a été démontré une accumulation du produit en cas d'insuffisance rénale qui est l'un des facteurs les plus importants à maîtriser et à prendre en compte dans le calcul de la dose à injecter aux patients en prévention du risque hémorragique.

La connaissance plus précise du risque convulsif pharmacodynamique de l'acide tranexamique ainsi que la mise en place de mesures de dépistage et de prévention des facteurs favorisants chez les patients à traiter pourrait limiter la survenue de tels effets indésirables.

De plus, dans le cadre de ces interventions chirurgicales à risque hémorragique, une modification éventuelle de l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) permettrait de mieux informer le personnel médical sur ce risque et les moyens de prévention des convulsions, en particulier lors d'une posologie élevée nécessaire.

Enfin, des études sur la relation dose-effet convulsif de l'acide tranexamique, sur sa dialysance, ainsi que sur l'adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux pourraient compléter les recommandations actuellement en vigueur.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 1/4/2010

Le Doyen	**Le président de la thèse**
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R. DE PHARMACIE GRENOBLE 1	
Professeur Renée GRILLOT	**Professeur Vincent DANEL**

Bibliographie

- ***Articles de revue :***

1. Andrioli GC, Salar G, Rigobello L, Mingrino S. Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir (Wien)*. 1979;48(3-4):217-221.

2. Bradford HF. Glutamate, GABA and epilepsy. *Prog. Neurobiol*. 1995;47(6):477-511.

3. Breuer T, Martin K, Wilhelm M, et al. The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(1):167-171; author reply 171.

4. Cowen PJ, Nutt DJ. Abstinence symptoms after withdrawal of tranquillising drugs: is there a common neurochemical mechanism? *Lancet*. 1982;2(8294):360-362.

5. de Leede-van der Maarl MG, Hilkens P, Bosch F. The epileptogenic effect of tranexamic acid. *J. Neurol*. 1999;246(9):843.

6. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;97(2):390-399.

7. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(22):2319-2331.

8. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg*. 2001;92(5):1131-1136.

9. Fodstad H. Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery*. 2001;49(2):479-480.

10. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. *Drug Saf*. 2008;31(3):217-230.

11. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. *Drug Saf*. 2008;31(3):217-230.

12. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2002;301(1):168-173.

13. Hui ACF, Wong TYH, Chow KM, Szeto CC. Multifocal myoclonus secondary to tranexamic acid. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2003;74(4):547.

14. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*. 2006;46(3):327-338.

15. Laschet JJ, Minier F, Kurcewicz I, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a GABAA receptor kinase linking glycolysis to neuronal inhibition. *J. Neurosci*. 2004;24(35):7614-7622.

16. Laschet JJ, Kurcewicz I, Minier F, et al. Dysfunction of GABAA receptor glycolysis-dependent modulation in human partial epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104(9):3472-3477.

17. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth. Analg*. 2008;107(6):1783-1790.

18. Mohseni K, Jafari A, Nobahar MR, Arami A. Polymyoclonus seizure resulting from accidental injection of tranexamic acid in spinal anesthesia. *Anesth. Analg*. 2009;108(6):1984-1986.

19. Pellegrini A, Giaretta D, Chemello R, Zanotto L, Testa G. Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA). *Epilepsia*. 1982;23(1):35-45.

20. Pumain R, Ahmed MS, Kurcewicz I, et al. Lability of GABAA receptor function in human partial epilepsy: possible relationship to hypometabolism. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:87-90.

21. Santos ATL, Kalil RAK, Bauemann C, Pereira JB, Nesralla IA. A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2006;39(1):63-69.

22. Schlag MG, Hopf R, Redl H. Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery*. 2000;47(6):1463-1467.

23. Schlag MG, Hopf R, Zifko U, Redl H. Epileptic seizures following cortical application of fibrin sealants containing tranexamic acid in rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(1):63-69.

24. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(8):784-793.

25. Snodgrass SR. GABA and epilepsy: their complex relationship and the evolution of our understanding. *J. Child Neurol*. 1992;7(1):77-86.

26. Trachsler J, Ambühl PM. Insuffisance rénale chronique: le point sur la dialyse. *Forum Med Suisse*. 2009;3(9):40-44.

27. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet*. 1981;1(8219):520-522.

28. Yeh H, Lau H, Lin P, Sun W, Mok MS. Convulsions and refractory ventricular fibrillation after intrathecal injection of a massive dose of tranexamic acid. *Anesthesiology*. 2003;98(1):270-272.

- ***Documents :***

29. AFSSaPS. Acide tranexamique en prévention des hémorragies en chirurgie cardiaque pédiatrique à haut risque hémorragique et nécessitant une circulation extracorporelle - Document de synthèse. 2009. Consultation à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/7d9a62eff558751283d72c61d273a8c3.pdf.

30. AFSSaPS. Mise au point sur l'Acide Tranexamique en Prévention des Hémorragies en Chirurgie Cardiaque Pédiatrique à Haut Risque Hémorragique et Nécessitant une Circulation Extracorporelle - Nourrisson de plus de 1 an et Enfant -. 2009. Consultation à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fda6608b6b2928d4859921960b12f388.pdf.

- ***Livres :***

31. Davies DM, Ferner RE. *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. 5 éd. Chapman and Hall; 1998:591-594.

32. Goodman JL, Gilman AG. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9 éd. McGraw-Hill; 1996.

33. Jain KK. *Drug Induced Neurological Disorders*. 2 éd. Hogrefe & Huber Publishing; 2000:139-141 ; 161-162.

34. Simon P. *L'insuffisance rénale - Prévention et traitements*. Masson; 2007.

35. Vacheron A, Le Feuvre C, Di Matteo J. *Cardiologie*. 3 éd. Paris: Expansion scientifique publications; 1999.

36. *United States Pharmacopeia*.; 2007.

37. *Vidal 2008 : Le dictionnaire*. 84 éd. Paris: Editions du Vidal; 2008.

38. *Vidal 2009 : Le dictionnaire*. 85 éd. Paris: Editions du Vidal; 2009.

- ***Sites Internet :***

39. Epilepsie, Traitement épilepsie, Crise d'épilepsie, Symptômes épilepsie, Maladie neurologique - GlaxoSmithKline. Consultation à l'adresse suivante : http://www.gsk.fr/gsk/votresante/epilepsie/definition.html [Accédé Mars 08, 2010].

40. TPE sur l'épilepsie. Consultation à l'adresse suivante : http://tpe.epilepsie.free.fr/accueil.html [Accédé Mars 08, 2010].

41. FFRE - Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie. Consultation à l'adresse suivante : http://www.fondation-epilepsie.fr/ [Accédé Mars 08, 2010].

42. Les convulsions et équivalents épileptiques symptomatiques. Consultation à l'adresse suivante : http://www.medecine-et-sante.com/maladiesexplications/epilepsie2.html [Accédé Mars 08, 2010].

43. L'hémostase. Consultation à l'adresse suivante : http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm [Accédé Mars 08, 2010].

44. Les enfants et les crises épileptiques. Consultation à l'adresse suivante : http://www.prevention.ch/lescrisesepileptiques.htm [Accédé Mars 08, 2010].

45. L'épilepsie est une maladie neurologique. Consultation à l'adresse suivante : http://www.prevention.ch/vousavezditepileptique.htm [Accédé Mars 08, 2010].

- ***Présentations powerpoint :***

46. Dematteis M. Médicaments Anti-épileptiques Anticonvulsivants. 2008.

- ***Messages personnels :***

47. Durand M. *RE: Procédure anti-fibrinolytiques* [courrier électronique]. Destinataire : Charlotte LAMBERT. 28 juillet 2009. Communication personnelle.

Annexes

- **Annexe 1** : Procédure « Utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque » du pôle « Anesthésie – Réanimation » de Grenoble

1 Introduction :

L'utilisation des anti fibrinolytiques permet de diminuer le saignement et la transfusion en chirurgie cardiaque.

.

L'aprotinine est largement utilisée ; cependant, sa commercialisation est temporairement suspendue.

L'Exacyl peut être utilisé comme alternative bien que n'ayant pas l'AMM son utilisation étant validée par plus de 300 études cliniques

2 Références :

Fergusson DA. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2008 May 14.

3 Domaine d'application :
Bloc de chirurgie cardiaque, chirurgien, anesthésistes, perfusionistes

4 Indication et mode d'administration des anti fibrinolytiques :

A Définition du risque hémorragique :
Patient à faible risque :

Primo intervention
Remplacement valvulaire isolé
Absence de traitement par Aspirine/Plavix en préopératoire
Absence de traitement anticoagulant préopératoire
Absence de traitement de trouble préopératoire de la coagulation

Patient à risque intermédiaire :

Chirurgie combinée
Remplacements valvulaires multiples
Traitement par Aspirine/Plavix en préopératoire
Chirurgie Redux
Transplantation pulmonaire
Transplantation cardiaque

Patient à très haut risque :

Dissection aortique
Anévrisme thoraco abdominal

Patients sous Plavix
Minirin® : administration en perfusion intraveineuse lente (15 à 30 minutes), de 0,3 à 0,4 µg/kg si saignement en fin d'intervention ou en réanimation la dose totale devant être diluée dans 50 ml de NaCl (soit une ampoule/10 kg).
La posologie doit être réduite à 0,2 µg/kg chez le sujet âgé.

B Posologies :

Trasylol ® (aprotinine)
2 x 10^6 unités en 30 minutes après induction de l'anesthésie,
2 x 10^6 unités dans le priming de la CEC
500000 Unités/heure
Posologie total : 7 10^6 unités max.

Exacyl® (Acide tranéxamique) faible :

15 mg/kg en 10 minutes après l'induction anesthésique
Puis perfusion continue de 2 mg/kg/h jusqu'à la fin de l'intervention
Préparation
Exacyl dilué à 20 mg par mL (soit 1 g dans 50 mL) réglage de la vitesse en fonction du poids du patient divisé par 10 (par ex. pour un patient de 70 kg vit 7 ml/H)

Exacyl® (Acide tranéxamique) fort :

30 mg/kg en 10 minutes après l'induction anesthésique
Puis perfusion continue de 16 mg/kg/h jusqu'à la fin de l'intervention
Préparation
Exacyl dilué à 80 mg par mL, soit 4 g (8 ampoules) dans 50 mL,
Réglage de la vitesse en fonction du poids du patient divisé par 10 puis multiplé par 2.
(Exemple pour un patient de 70 kg, Poids divisé par 10 = 7 puis multiplié par 2 = 14 ml/h)

C Indications :

Patient à faible risque : pas d'antifibrinolytique ou Exacyl faible

Patients à risque intermédiaire : Exacyl® fort

Patient à très haut risque : Trasylol®

Liste de diffusion :
Pr Blin, Pr Chavanon, Dr Lefèvre, Dr Néron, Dr Bédague, Dr Dubois, Dr Dessertaine, Dr Porcu, Dr Hacini, Dr Bach, Dr Protar, Dr Maitrasse, Dr Rhem, Dr Robin, Dr Duret, Lionel Arvieux, Laurent Billard, Yves Leriche, Hervé Durand, Jacques Gosteau, Claudia Ciuffini, Patricia Prior, Philippe Lefaucheux, Djamila Hamoudi.



Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TITRE : LES CONVULSIONS ASSOCIEES A L'ADMINISTRATION D'ACIDE TRANEXAMIQUE

THESE SOUTENUE PAR : Charlotte LAMBERT

Résumé :
Depuis le retrait du marché en juillet 2008 de l'aprotinine, jusqu'alors seul antifibrinolytique autorisé dans les chirurgies cardiaques en prévention du risque hémorragique, les équipes chirurgicales utilisent des procédures antihémorragiques incluant l'acide tranexamique.
D'octobre à novembre 2008, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble a reçu quatre déclarations d'effets indésirables à type de convulsions à la suite d'une chirurgie aortique ou valvulaire. Les quatre patients avaient reçu de l'acide tranexamique en prévention du risque hémorragique. La chronologie et la séméiologie sont compatibles avec ce médicament, même si on ne peut pas écarter d'autres étiologies possibles au cours de ces interventions.
L'effet pro-convulsivant de l'acide tranexamique serait dû à sa liaison au site du GABA sur le récepteur GABA-A ; il bloquerait ainsi les récepteurs-canaux chlore induits par le GABA de façon dose-dépendante, empêchant donc une hyperpolarisation des neurones, et favorisant leur dépolarisation.
L'acide tranexamique est éliminé 90% par le rein sous forme inchangée. Il a été démontré une accumulation du produit en cas d'insuffisance rénale qui est l'un des facteurs les plus importants à maîtriser et à prendre en compte dans le calcul de la dose à injecter aux patients en prévention du risque hémorragique.
La connaissance plus précise du risque convulsif pharmacodynamique de l'acide tranexamique ainsi que la mise en place de mesures de dépistage et de prévention des facteurs favorisants chez les patients à traiter pourrait limiter la survenue de tels effets indésirables.
De plus, dans le cadre de ces interventions chirurgicales à risque hémorragique, une modification éventuelle de l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) permettrait de mieux informer le personnel médical sur ce risque et les moyens de prévention des convulsions, en particulier lors d'une posologie élevée nécessaire.
Enfin, des études sur la relation dose-effet convulsif de l'acide tranexamique, sur sa dialysance, ainsi que sur l'adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux pourraient compléter les recommandations actuellement en vigueur.

Mots-clés : Acide tranexamique, convulsions, iatrogénie, GABA, épilepsie

SOUTENUE LE 23 AVRIL 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de Jury : M. le Professeur Vincent DANEL (Médecine)

Membres :

M. le Docteur Michel MALLARET (Médecine)

M. le Docteur Michel DURAND (Médecine)

Mme le Docteur Elsa DOUSSET (Pharmacie)

Contact :
Charlotte LAMBERT
174, rue du 19 mars 1962
38 360 NOYAREY

charlotte.lambert@hotmail.fr