

# Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes



N° 1  
03.  
2018

## Cas Clinique

*Interférence des analyses biologiques avec la biotine* 2

---

## Médicaments et population à risque

*Données de sécurité des produits de contraste iodés  
et gadolinés durant la grossesse et l'allaitement* 3

---

## Pharmacologie

*L'aripiprazole neuroleptique singulier* 4

---

## En direct des agences

5

---

## Revue de la littérature

7

VIGINEWS

# Cas Clinique

## Interférence des analyses biologiques avec la biotine

**L**'ANSM a émis en juillet 2017 un point d'information suite à plusieurs signalements d'interférences de la biotine sur certains immunodosages. Nous rapportons ici deux cas notifiés au CRPV de Nantes.

**Cas 1 :** homme de 53 ans porteur d'une sclérose en plaque (SEP) traité par biotine depuis août 2015 (100 mg trois fois par jour). Malgré une clinique peu évocatrice, un traitement par carbimazole est introduit en janvier 2016 en raison d'un déséquilibre thyroïdien biologique avec une TSH retrouvée normale en mai 2015, puis diminuée en novembre 2015 (0,16 mUI/L; normes: 0,4 – 4) et indétectable en décembre 2015 avec recherche des anticorps anti-récepteurs de la TSH >40 U/L. Arrêt de la biotine et du carbimazole en mars 2016 suite à l'identification de l'interférence entre la biotine et les immunodosages utilisés et suivi d'une normalisation du bilan biologique.

**Cas 2 :** nouveau-né atteint d'une trisomie 21 et d'une hypothyroïdie congénitale traitée par lévothyroxine, hospitalisé pour état de choc avec acidose lactique majeure. Le bilan thyroïdien est alors équilibré: TSH 5,8 mUI/L (normes: 0,7–11); T4 libre 19,3 pg/mL (normes: 8,9–22). Après instauration d'un traitement par thiamine (Vitamine B1) et biotine (20 mg/j) les résultats d'un bilan thyroïdien de contrôle reviennent très perturbés (TSH < 0,01 mUI/L, T4 libre > 77 pg/mL, PTH < 1,20 pg/mL (normes: 15–65)). Une interférence avec la biotine est suspectée et le prélèvement est adressé dans un autre laboratoire utilisant une technique différente. Les résultats sont les suivants: TSH 2,1 mUI/L, T4 libre 15 pg/mL, PTH 266 pg/mL. Le traitement par biotine est alors arrêté. La réalisation d'immunodosages par la technique Roche Diagnostics demeurera impossible durant les 7 jours suivant l'arrêt de la biotine.

### DISCUSSION

La biotine (vitamine B8) est une vitamine hydrosoluble impliquée comme coenzyme de nombreuses voies métaboliques. Son apport recommandé est de 40 µg/jour pour un adulte (EFSA-2014). Elle est aussi présente dans

certains produits de santé (compléments alimentaires ou médicaments) pour traiter les troubles dermatologiques (alopécie, problèmes de phanères...). Ces produits peuvent contenir jusqu'à 20 mg de biotine, soit 500 fois la dose journalière recommandée. On la retrouve aussi en quantité plus faible (<0,5 mg) dans certains produits multivitaminés.

### PRINCIPAUX EXAMENS BIOLOGIQUES POTENTIELLEMENT IMPACTÉS PAR L'INTERFÉRENCE À LA BIOTINE

#### Examens biologiques

Exploration thyroïdienne: T4 libre, T3 libre  
Exploration de la fertilité: estradiol, progestérone  
Exploration surrénalienne: cortisol  
Vitamines: B12, B9 (folates)  
Sérologies infectieuses: VHB (anticorps anti-HBc)

#### Impact de la biotine

Risque de sur-estimation

Marqueurs cardiaques: troponine T, NT-proBNP, myoglobine  
Diagnostic et suivi de grossesse: hCG  
Bilan martial: ferritine  
Marqueurs infectieux: procalcitonine  
Marqueur de traumatisme crânien: S100β  
Exploration thyroïdienne: TSH  
Exploration parathyroïdienne: PTH  
Exploration pancréatique: peptide C  
Exploration de la fertilité: FSH, LH, AMH  
Evaluation du risque de trisomie 21: PAPP-A, free-βhCG, AFP  
Marqueurs sériques de pré-éclampsie: sFlt-1, PlGF  
Exploration surrénalienne: ACTH  
Marqueurs tumoraux: AFP, ACE, CA19-9, CA15-3, CA125, PSA total et libre  
Sérologies infectieuses: syphilis, rubéole (IgG), VIH (dont Ag p24), VHB (Ag HBs et Ac anti-HBs), VHC

Risque de sous-estimation

La biotine à fortes doses est réservée au traitement de rares maladies héréditaires du métabolisme (10 à 100 mg par jour) et dans le traitement de la forme progressive de la SEP (300 mg/j avec le QIZENDAY®, médicament sous ATU).

Chez des patients traités avec de la biotine dont l'apport était supérieur à 250 µg/j, il a été mis en évidence un risque d'interférence avec des tests de laboratoire. En effet, la présence de biotine dans les prélèvements biologiques de patients peut entraîner des résultats erronés et de ce fait conduire à des erreurs de diagnostic et à des conséquences cliniques potentiellement graves. La FDA dans un communiqué de novembre 2017, rapporte

le cas d'un patient prenant de fortes doses de biotine qui est décédé suite à une prise en charge médicale inadaptée du fait d'un résultat de troponine qui était faussement abaissé.

### INTERFÉRENCE

La biotine est utilisée pour le dosage de nombreux paramètres biologiques et sur différentes plateformes analytiques d'immunodosages. En pratique, selon le design de la technique et en présence d'une quantité suffisante de biotine dans le plasma, on pourra observer des résultats faussement abaissés pour les paramètres déterminés par technique sandwich (TSH; Troponine, hCG...) et des résultats faussement augmentés pour les analytes dosés par technique en compétition (T4 libre, T3 libre, cortisol...). L'augmentation de l'usage de hautes doses de biotine conduit à une augmentation du risque d'interférence.

La question du seuil au-delà duquel une interférence est possible n'est pas univoque car ce seuil varie selon les analytes et les fabricants (des études actuellement en cours, permettront de définir les seuils des concentrations plasmatiques en biotine à partir desquels une interférence est observée). La biotine étant éliminée par voie rénale, toute insuffisance rénale entraînera une diminution de la clairance et donc une augmentation de la durée de l'interférence. Pour les patients sans insuffisance rénale et recevant jusqu'à 300 mg/j de biotine, certains

auteurs recommandent une durée de washout de 73 heures (Grimsey P et Coll. Int J Pharmacokinetics 2017 ).

**En attendant que les fournisseurs puissent proposer des solutions analytiques, il est important de :**

- Signaler tout patient recevant un traitement par biotine ce qui suppose de savoir identifier les différentes sources de biotine (médicaments, compléments alimentaires);
- Contacter le laboratoire en cas de discordance entre les résultats biologiques et la présentation clinique.

# Médicaments et population à risque

## Données de sécurité des produits de contraste iodés et gadolinés durant la grossesse et l'allaitement

**L**azarus et al<sup>1</sup> ont montré que le taux de réalisation d'imagerie médicale chez une femme enceinte avait augmenté de 107% en une décennie aux États-Unis en raison de traumatisme ou de suspicion d'embolie pulmonaire. Dans ce contexte, une équipe américaine, Puac et al<sup>2</sup> a publié en novembre 2017 une synthèse des recommandations européennes et américaines concernant, entre autres, l'utilisation des produits de contrastes iodés et gadolinés en période de grossesse ou d'allaitement.

### 1 PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS (PCI)

#### a- PCI ET GROSSESSE


Les PCI traversent la barrière placentaire, sont excrétés via les urines dans le liquide amniotique et sont déglutis par le fœtus. Aucun effet tératogène ou mutagène n'a été rapporté dans les études réalisées chez l'Animal ou chez l'Homme. Pour 2 sociétés savantes (American College of Obstetricians and Gynecologists et European Society of Radiology), l'utilisation des PCI (notamment ceux à faible osmolarité) est possible, à n'importe quel moment de la grossesse, si et seulement si l'examen peut apporter une aide au diagnostic et donc améliorer la prise en charge de la mère et/ou du fœtus.

Puac et al ajoutent, sur la base de plusieurs études, que le risque d'effet indésirable maternel avec les PCI durant la grossesse est similaire à la population générale (réactions anaphylactiques, insuffisance rénale aiguë).

A partir de 12 semaines d'aménorrhée, la thyroïde fœtale est capable de capter l'iode. Après cette date, la surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du PCI pourrait, **en théorie**, entraîner une dysthyroïdie fœtale

transitoire ; ce qui pose la question de la nécessité du contrôle de la fonction thyroïdienne du nouveau-né.

Les premières études avaient montré un risque soit d'hypo- soit d'hyperthyroïdie mais des études plus récentes sont plus rassurantes avec les PCI hydrosolubles<sup>2</sup>. Deux sociétés savantes (European Society of Urogenital Radiology et la Société Française de Radiologie) recommandent une surveillance systématique<sup>3</sup> mais cette position n'est pas partagée par tous. D'autres auteurs<sup>2</sup> préconisent de ne réserver cette surveillance que pour les prématurés.

 **L'utilisation des PCI est possible, à n'importe quel moment de la grossesse, si et seulement si l'examen peut apporter une aide au diagnostic.**

#### b- PCI ET ALLAITEMENT


Les données disponibles, à ce jour, concernant l'utilisation des PCI hydrosolubles durant l'allaitement sont rassurantes permettant d'envisager la poursuite de l'allaitement après injection :

- la demi-vie des PCI est courte (2h)
- moins de 1% de la dose maternelle est excrétée dans le lait dans les 24 premières heures
- seulement 1% de cette dose excrétée est absorbé par le nouveau-né/nourrisson
- la dose absorbée au final semble correspondre à 0,05% de la dose recommandée reçue par un enfant lors d'un examen avec injection.
- absence d'effet indésirable décrit chez des nouveau-né/nourrisson/enfant exposés.

Au vu de ces données, pour 2 sociétés savantes en 2016 (American College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Radiology), la poursuite de l'allaitement sans interruption après avoir reçu des PCI hydrosolubles est possible. Le iohexol (OMNIPAQUE®) est le PCI hydrosoluble à privilégier durant l'allaitement car il est le seul PCI pour lequel le passage dans le lait ait été étudié.

Cependant, par prudence, cette recommandation ne s'applique pas pour les prématurés et lors d'une insuffisance rénale maternelle<sup>4</sup>.

Pour les PCI liposolubles, quels que soient les antécédents de la mère et de l'enfant, l'existence d'un passage dans le lait et le risque d'hypothyroïdie due à une possible accumulation chez le nourrisson rendent leur utilisation incompatible avec l'allaitement.

 **L'allaitement peut être poursuivi sans interruption lors de l'utilisation des PCI hydrosolubles.**

### 2 PRODUITS DE CONTRASTE GADOLINÉS (PCG)


#### a- PCG ET GROSSESSE

Le gadolinium est toxique sous sa forme libre et pour être administré à l'Homme il doit être chélaté. Les agents macrocycliques (gadobutrol, gadotéridol et l'acide gadotérique) sont les PCG les plus stables et donc les moins à risque durant la grossesse car la probabilité de relargage du gadolinium sous sa forme libre dans les tissus est la plus faible.

Chez l'Animal, les PCG traversent la barrière placentaire et s'accumulent dans le tractus urinaire fœtal. Ils sont ensuite excrétés dans le liquide amniotique favorisant ainsi un contact prolongé du fœtus avec le gadolinium sous sa forme libre, la plus toxique. C'est pourquoi plusieurs études animales ont montré un effet tératogène des PCG administrés à fortes doses et de manière répétée. Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a évalué les risques des PCG durant la grossesse.

Mais, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour, dans des études rétrospectives sur plus de 400 femmes exposées.

Devant ces données, 3 sociétés savantes (European society of Urogenital Radiology en 2015, American College of Radiology et American Congress of Obstetricians and Gynecologists en 2016) s'accordent à dire que les PCG doivent être administrés si et seulement si l'examen peut apporter une aide au diagnostic et donc améliorer la prise en charge de la mère et/ou du fœtus. Une analyse au cas par cas doit être réalisée. L'European society of Urogenital Radiology ajoute que les PCG les plus stables doivent être privilégiés, et ce à la plus petite dose.


 **L'utilisation des PCG les plus stables et à faible posologie est possible, à n'importe quel moment de la grossesse, si et seulement si l'examen peut apporter une aide au diagnostic.**

#### b- PCG ET ALLAITEMENT

L'excrétion des PCG dans le lait est partielle en raison de sa faible fixation aux protéines et de son hydrosolubilité. Une étude menée sur un petit échantillon de 20 enfants allaités a montré que :

- moins de 0,04% de la dose maternelle est excrétée dans le lait
- moins de 10% de la dose maximale est ingérée par l'enfant
- seulement entre 1 et 2% de ce taux est absorbé par le tractus gastro-intestinal de l'enfant.
- aucun effet indésirable n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités.

Toutefois, les sociétés savantes ont des avis contradictoires sur la conduite à tenir chez la femme allaitante. L'European society of Urogenital Radiology en 2015 préconise une suspension de 24h de l'allaitement alors que l'American College of Radiology et l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists, en 2016 recommandent de ne pas interrompre l'allaitement. Les auteurs expliquent que cet arrêt de 24h est une recommandation préventive en raison du manque de données concernant le risque d'ingestion des PCG par les nouveau-nés et de ses conséquences sur le risque d'accumulation cérébrale des PCG décrit chez l'adulte. Le CRAT<sup>4</sup> recommande une suspension de 3 à 4h après l'injection.

 **Même si le risque semble faible pour l'enfant allaité, une suspension de l'allaitement peut être proposée par précaution car les données sont encore peu nombreuses.**

Références bibliographiques : <sup>1</sup>Radiology 2009; 251 (2): 517-524, <sup>2</sup>Magn Reson Imaging Clin N Am 2017 Nov;25(4):787-797. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.010, <sup>3</sup>Cynécologie obstétrique et fertilité 2016; 44: 685-689, <sup>4</sup>[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr) consulté le 12 février 2018

# Pharmacologie

## L'aripiprazole neuroleptique singulier

**L'**aripiprazole est un antipsychotique (AP) atypique commercialisé en France depuis 2004, indiqué dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I. La singularité de l'aripiprazole, par rapport aux autres AP, est d'être **agoniste partiel\*** des récepteurs dopaminergiques D2. L'intérêt du développement de l'aripiprazole dans la schizophrénie est basé sur cette propriété pharmacologique.


Dans l'hypothèse physiopathologique très simplifiée de la schizophrénie, il coexiste une hypoactivité dopaminergique méso-corticale à l'origine des symptômes négatifs de la schizophrénie (apathie, repli sur soi...) et une hyperactivité dopaminergique méso-lobique expliquant les symptômes productifs (hallucinations, idées délirantes...). L'aripiprazole, en se fixant sur les récepteurs centraux D2, se comportera comme un agoniste en contrant l'hypodopaminergie au niveau méso-cortical (efficacité sur les symptômes négatifs) et comme un antagoniste en réduisant l'hyperdopaminergie (fixation préférentielle et réponse diminuée par rapport à la dopamine) au niveau méso-lobique (efficacité sur les symptômes positifs).

Bien que pharmacologiquement attrayante, cette spécificité peut avoir des conséquences cliniques néfastes. La stimulation des récepteurs D2 par l'aripiprazole peut être à l'origine de troubles compulsifs à type d'hypersexualité ou de jeux pathologiques<sup>1,2</sup>. Des conséquences cliniques ont également été rapportées en cas de switch ou d'association concomitante durable avec d'autres AP, tous antagonistes D2<sup>3</sup>. En présence d'un autre AP, l'aripiprazole qui présente une affinité très élevée pour le récepteur D2, se fixera préférentiellement sur ce récepteur, réduisant ainsi la fixation et donc l'effet pharmacologique de l'autre AP. Outre ces inefficacités,

des cas d'aggravation psychotique (suicide, agression) ont également été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance, dont la chronologie évocatrice (effets contemporains de l'association aripiprazole/autre AP, évolution favorable à l'arrêt de l'aripiprazole, réapparition de la symptomatologie lors d'une nouvelle administration de l'aripiprazole dans certains cas) écarte l'hypothèse de l'évolution « naturelle » de la maladie. Enfin, chez un patient exposé au long cours à un traitement AP (antagonisme D2), il existe un accroissement du nombre des récepteurs D2, induisant ainsi une hypersensibilité comportementale dopaminergique. Dans ce contexte, l'ajout de l'aripiprazole, par ses propriétés agonistes, peut entraîner des symptômes et des signes psychotiques positifs.

Bien que les recommandations actuelles privilégient la monothérapie, les données pharmaco-épidémiologiques, issues de la pratique en situation réelle, montrent qu'en France, les associations d'antipsychotiques sont courantes et ont vu leur fréquence croître ces dernières années<sup>4,5</sup>. L'aripiprazole est le deuxième AP le plus vendu en ville<sup>6</sup>. Selon une étude réalisée en 2013 à partir des données de l'Assurance maladie PACA Corse, 50% des patients traités par aripiprazole ont été exposés à plusieurs AP (chevauchement durable ou lors d'un switch)<sup>6</sup>.

*\* Un agoniste partiel après s'être fixé sur son récepteur, déclenche une réponse pharmacodynamique limitée, et ce quelle que soit la dose, à la différence d'un agoniste pur. En outre, il possède une très forte affinité pour son récepteur et peut ainsi déplacer un agoniste déjà présent; l'effet associé sera moindre et l'agoniste partiel se comporte comme un antagoniste.*

 **Un patient traité par une association médicamenteuse avec aripiprazole et un autre AP est ainsi exposé à un double risque : risque d'inefficacité thérapeutique (aggravation de la psychose, suicide...) et risque de survenue d'effets indésirables en lien avec l'activité dopaminergique de l'aripiprazole (impulsivité...).** Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'aripiprazole ne mentionne pas le risque sur les conséquences cliniques de l'effet agoniste partiel dopaminergique. Les données de pharmacovigilance ainsi que le fondement pharmacologique de l'interaction aripiprazole avec les autres AP, mettent pourtant en évidence la nécessité d'une information de tous les publics concernés afin de prévenir les risques iatrogènes associés.

Références : <sup>1</sup>Thérapie. 2014.Nov- Dec;69(6):525-7, <sup>2</sup>J Clin Psychopharmacol. 2016Feb;36 (1):63-70, <sup>3</sup>[www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) consulté le 19 janvier 2018, <sup>4</sup>[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) consulté le 19 janvier 2018 <sup>5</sup>Plateforme de Pharmacopidemiologie de bordeaux. Rapport sur l'utilisation des neuroleptiques en France. Etude U.NL 2015. Présenté en CTPV de septembre 2016, <sup>6</sup>Fundam Clin Pharmacol. 2016 (30), 5-24.

## En direct des agences

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations.

...

### Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par FLUOROPYRIMIDINES (5-fluorouracile et capécitabine)

Les fluoropyrimidines [5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine] sont des médicaments anticancéreux essentiels et parmi les plus utilisés dans le traitement de nombreux cancers. Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, sont rapportées en lien avec une surexposition au médicament dont le métabolisme et la dégradation dans l'organisme dépendent d'une enzyme appelée : dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). En effet, certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD qui peut être partiel ou total (pourcentage estimé respectivement entre 3 et 10% et 0,1 et 0,5% au sein de la population caucasienne). Les modalités de dépistage des déficits en DPD avant l'initiation d'un traitement par 5-FU ou capécitabine font actuellement l'objet de discussions sur le plan national et européen. Leur aboutissement, prévu courant 2018, vise notamment à harmoniser les informations mentionnées dans les RCP des AMM de ces médicaments. L'ANSM recommande, dans l'attente de l'issue des différents travaux en cours, le dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase, en priorité chez :

- les patients recevant le 5-FU en bolus ou à fortes doses,
  - les femmes traitées par capécitabine,
  - les patients pour lesquels une toxicité aux fluoropyrimidines a été rapportée chez un membre de la famille,
  - les patients présentant des comorbidités ou une fragilité particulière,
  - ainsi qu'une situation adjuvante,
- conformément aux recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) - Unicancer et le Réseau

National de Pharmacogénétique Hospitalière portant sur ce dépistage et sur la sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines, actualisées en février 2018 et publiées dans un article du Bulletin du Cancer<sup>1</sup>.

Cet article recense en particulier les 17 laboratoires hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire qui réalisent en routine les tests de recherche du déficit en DPD (génotypage et/ou phénotypage). La liste de ces laboratoires est reprise sur le site GPR accessible en [ligne ici](#).

Par ailleurs, des informations complémentaires sont apportées pour préciser les modalités d'utilisation et de mise à disposition de Vistogard (uridine triacétate) au travers d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Ce produit (AMM depuis 2015 aux Etats-Unis) est indiqué dans le traitement d'urgence des patients en situation de surdosage après l'administration d'une fluoropyrimidine (indépendamment de la présence de symptômes), ou qui présentent précocement une toxicité grave et/ou inhabituelle dans les 96 heures suivant la fin de l'administration d'une fluoropyrimidine. L'efficacité de ce produit au-delà des 96 heures n'a pas été démontrée.

L'accès à ce médicament implique un délai d'acheminement depuis les Etats-Unis compris entre 24 et 48 heures, sans possibilité à ce jour de mise en place de stock avancé en France et en Europe.

En tout état de cause, la réduction des effets indésirables graves liés à un déficit en DPD lors de traitement par fluoropyrimidines repose sur leur prévention (dépistage notamment), leur diagnostic et leur traitement précoce. Comme pour de nombreux antidotes, le recours à ce type de produit est envisagé le plus souvent en situation de risque vital.

<sup>1</sup>Loriot M-A, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPx. Bull Cancer (2018), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.001>

...

### LEVOTHYROX® (levothyroxine) : résultats de l'enquête de pharmacovigilance

Il a été analysé 12 248 cas, en complément des 5 062 cas déjà analysés précédemment. 90% de ces cas ont été déclarés par les patients. Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec le LEVOTHYROX® nouvelle formule est estimé à 0,75% des patients traités. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : fatigue/asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec l'ancienne formule avec cependant une fréquence inédite et inattendue. L'analyse détaillée de 1745 cas suffisamment documentés confirme la survenue possible (chez environ 1/3 des cas analysés) de déséquilibres thyroïdiens lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formule de LEVOTHYROX® et montre que 2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont dans les normes attendues. Le profil d'effets indésirables est similaire chez tous les patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues. L'analyse de l'ensemble des cas ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables avec le LEVOTHYROX® nouvelle formule ni de facteurs explicatifs.

...

### ESMYA® (ulipristal) : suspension des initiations de traitement et suivi de la fonction hépatique chez les patientes en cours de traitement

Ulipristal est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale, caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone sur des tissus spécifiques. Esmya® est indiqué dans le traitement des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer.

Quatre cas d'hépatite aiguë, dont 3 avec transplantation hépatique (sur 700 000 femmes exposées dans le monde) ont été rapportés.

Le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) recommande de :

- ne pas initier de nouveaux traitements par Esmya®
- ne pas débuter de nouveaux cycles de traitement (patientes précédemment traitées)
- effectuer un bilan hépatique au moins une fois par mois (patientes en cours de traitement). Si transaminases >2N, arrêt du traitement et suivi rapproché
- renouveler le bilan hépatique 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.





...

### **METFORMINE et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale**

La metformine diminue la production hépatique et rénale du glucose à partir du lactate et augmente la production intestinale des lactates. En raison de son élimination essentiellement rénale, elle s'accumule en cas d'insuffisance rénale. Chez les insuffisants rénaux modérés, le risque d'acidose lactique est réduit par :

#### **- Adaptation posologique :**

DFG (ml/min)	Dose journalière totale maximale 2 à 3 prises quotidiennes*	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3000 mg	Diminution de dose selon détérioration de la fonction rénale.
45-59	2000 mg	Recherche des facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique avant l'instauration.
30-44	1000 mg	Dose d'initiation ≤ 500mg.
< 30	-	<b>contre indication</b>

\* Dose calculée pour la metformine hydrochloride.

#### **- Surveillance de la fonction rénale :**

1x/an (sujets à fonction rénale normale)  
2 à 4x/an (patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser, patients âgés)

#### **- Interruption temporaire du traitement si :**

Administration de produits de contraste iodés  
Intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale.

...

### **Rappel sur le bon usage de l'IBUPROFÈNE après la publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé principalement contre la douleur et la fièvre.

Une étude réalisée au Danemark<sup>1</sup> a impliqué 31 volontaires sains de sexe masculin, sportifs, dont 14 ont reçu de l'ibuprofène (1200mg/j pendant 6 semaines). Elle suggère que l'ibuprofène peut perturber la physiologie testiculaire. Cependant, les taux de testostérone observés restent normaux et il n'a pas été mis en évidence de conséquences cliniques (troubles de la fertilité masculine, impuissance, troubles de la libido).

Ces résultats ne modifient par le rapport bénéfice/risque de l'ibuprofène utilisé conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'ANSM rappelle l'importance majeure de respecter une utilisation à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire.

<sup>1</sup>Kristensen D.M. et al. *Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. PNAS, 2018.*

...

### **NEBCINE® (tobramycine) solution injectable : ne pas utiliser par voie inhalée**

...

### **HYDROCHLOROTHIAZIDE : ouverture d'un signal européen sur le risque de cancer de la peau suite à la publication de 2 études danoises**

...

### **TRASYLOL® (aprotinine) : remise à disposition avec une indication restreinte**

...

### **PRODUITS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLINIUM : suspension d'AMM des produits linéaires à l'exception de l'acide gadobénique pour l'imagerie du foie uniquement**

...

### **MEXILÉTINE : contre-indication avec la dronédarone et avec les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque**

...

### **XOFIGO® (radium 223 dichlorure) : ne pas traiter les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique par le dichlorure de radium 223 en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone**

...

### **SUXAMÉTHONIUM : restriction d'indications**

...

### **PATCHS DE NICOTINE : ne pas changer de marque si le patient est bien équilibré**

...

### **HALDOL® (halopéridol) : mise à jour des rubriques indications, posologies, contre-indications, interactions, grossesse et allaitement, et effets indésirables des spécialités HALDOL® comprimés, solution buvable, solution injectable et HALDOL DECANOAS®**

...

### **ACTUALISATION DES BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE**

## Revue de la littérature

**Benzaquen M, Borradori L et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid. Retrospective multicenter case-control study in France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Dec 20. [Epub ahead of print]**

La pemphigoïde bulleuse (PB), maladie rare, est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. L'analyse récente de bases de données de pharmacovigilance et la publication de cas rapportés suggèrent une association entre PB et la prise d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) prescrits dans le diabète de type 2 : sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine et linagliptine (non commercialisé en France). Les auteurs ont évalué ce risque, d'une part, en réalisant une étude rétrospective cas-témoins dans des services dermatologiques suisse (Berne) et français (Marseille) du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 juillet 2016 et, d'autre part, en comparant les patients diabétiques de type 2 ayant présenté une PB (n=61) à un groupe contrôlé de diabétiques de type 2 appariés sur l'âge et le sexe (n=122). La prise d'inhibiteurs de DPP-4 augmentait le risque de survenue de PB (ORa = 2,64 ; IC 95% 1,19-5,85), risque majoré pour la vildagliptine (ORa = 3,57 ; IC 95% 1,07-11,84) (puissance probablement limite mais sur-risque retrouvé dans d'autres

études). Le délai médian de survenue était de 8,2 mois (10 jours - 3 ans) suivant l'instauration de l'inhibiteur de DPP-4. L'évolution était favorable dans 95% des cas lors de l'arrêt de l'inhibiteur de DPP-4 et la mise en place d'un traitement par dermocorticoïdes ou corticothérapie orale. Le rôle propre de la metformine, souvent co-prescrite, n'a pas été étudié dans cette étude mais les auteurs considéraient que son imputabilité était peu probable. De même, les auteurs ne discutent pas de la durée de traitement sous inhibiteurs de DPP-4 dans le groupe contrôle. Le mécanisme physiopathologique reste méconnu mais plusieurs hypothèses sont émises [augmentation de l'activité de cytokines pro-inflammatoires, activité anti-fibrinogène ou inhibition de la plasmine avec modification du clivage de la BP180 (protéine de la jonction dermo-épidermique) et altération de son antigénicité]. Les inhibiteurs de la DPP-4 pourraient être responsable de PB de *novo* ou accélérer le développement de PB chez des patients prédisposés.

**Les auteurs concluent que cette étude confirme le risque majoré de PB chez les diabétiques traités par inhibiteurs de la DPP-4, en particulier avec la vildagliptine et que ces médicaments doivent être évités chez les personnes à risque de PB, en particulier les sujets âgés de plus de 80 ans.**

**Lebrun-Vignes B et al. Is acetaminophen associated with a risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Feb;84(2):331-338**

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) sont des toxidermies rares mais sévères et sont responsables d'un taux de mortalité élevé ou de séquelles à long terme. En août 2013, la FDA a émis une alerte concernant le risque de SJS/NET associé à la prise de paracétamol. Les études épidémiologiques disponibles montrent des résultats discordants. Les auteurs ont analysé les cas de SJS/NET enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre janvier 2002 et décembre 2013, où le paracétamol est considéré comme suspect. Tous les cas ont été validés par un groupe d'experts (dermatologues et/ou pharmacovigilants seniors) et l'imputabilité des médicaments suspectés a été déterminée grâce à l'algorithme ALDEN (algorithm of drug causality for epidermal necrolysis) développé par le réseau REGISCAR. Cent douze cas ont été retenus

et analysés avec 574 molécules identifiées comme suspectes (5,1 médicaments par cas). Dans 80 cas, le paracétamol avait un score ALDEN inférieur ou égal aux autres médicaments suspectés et dans les 32 autres cas, le paracétamol avait le score ALDEN le plus élevé ou était le seul médicament suspecté. Parmi ces 32 cas, le paracétamol avait un score d'imputabilité considéré comme peu ou très peu probable dans 12 cas. Dans les 20 cas restants, un biais protopathique (prise de paracétamol soit pour les prodromes de SJS/NET ou pour un début d'infection responsable du SJS/NET) ou un facteur de confusion a été suspecté dans 14 cas. Une autre cause a été discutée dans 5 cas. Enfin, dans le dernier cas, il n'a pas été retrouvé de biais protopathique ni de facteur de confusion et le paracétamol avait le score ALDEN le plus élevé (score ALDEN probable).

**Au vu de ces résultats, selon les auteurs, l'alerte de la FDA n'est pas confirmée par cette série de cas français.**



## CRPV de Angers

### COMITÉ DE RÉDACTION :

**Pr Bertrand DIQUET**,  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service  
du laboratoire de pharmacologie-toxicologie-pharmacovigilance  
**Pr Marie BRIET**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
responsable du CRPV  
**Dr Laurence LAGARCE**, Praticien Hospitalier  
**Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN**, Praticien Hospitalier Contractuel  
**Dr Guillaume DRABLIER**, Assistant Spécialiste

### CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements  
49, 53 ou 72 : **CRPV d'Angers**  
Tel : 02 41 35 45 54  
Fax : 02 41 35 55 02  
Email : [pharmacovigilance@chu-angers.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr)

Vous pouvez aussi notifier la survenue d'un effet  
indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient  
au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.  
Suivez nous et testez vos connaissances sur Twitter @reseau\_crpv

Dépôt légal à parution  
ISSN : en cours

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers  
et de Nantes sans aide de l'industrie pharmaceutique.



## CRPV de Nantes

### COMITÉ DE RÉDACTION :

**Pr Pascale JOLLIET**,  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service  
de pharmacologie clinique, responsable du CRPV  
**Dr Gwenaëlle VEYRAC**, Praticien Hospitalier  
**Dr Karine BERQUET**, Praticien Attaché  
**Dr Caroline JOYAU**, Praticien Attaché  
**Dr Julien MAHE**, Praticien Hospitalier  
**Anne BERNARD**, interne en pharmacie

### CONTACT :

Vous résidez ou exercez dans les départements  
44 ou 85 : **CRPV de Nantes**  
Tel : 02 40 08 40 96  
Fax : 02 40 08 40 97  
Email : [pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)