

# Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

## Edito

La pharmacovigilance tire son nom de la pharmacologie, discipline scientifique du vivant qui étudie les mécanismes d'interaction entre une substance active et l'organisme et de la vigilance du latin *vigilantia* « qui veille ». Cette activité prend en compte le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique), la variabilité individuelle (physiopathologie), les facteurs environnementaux.

Ce numéro illustre l'étendue de la pharmacovigilance au travers de quelques exemples : un article sur les angioedèmes bradykiniques, un point complet sur le déficit en DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD) suite à une alerte récente, l'acidose lactique sous metformine, un cas marquant de cytolysé hépatique sous amoxicilline ainsi que les alertes des autorités de santé.

Un autre objectif de la pharmacovigilance est de promouvoir une meilleure connaissance du médicament, notamment par le biais d'études épidémiologiques. Dans ce cadre, le réseau des CRPV et l'ANSM ont mis en place, 10 ans après la dernière étude nationale sur la iatrogénie médicamenteuse, l'étude IATROSTAT qui vise à estimer l'évolution de l'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux.

Par ce bulletin, nous vous informons également de la mise en ligne, sur le site internet de l'ANSM, de la mise à jour du Thésaurus des Interactions Médicamenteuses, élaboré par un groupe de travail auquel participent de nombreux pharmacovigilants ! Ce Thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.

Bonne lecture !

CRPV de Strasbourg

### DANS CE NUMÉRO :

Metformine : attention au risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale	2
Alertes	2-3
Angioedème bradykinique et médicaments	3-4
Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en DPD lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)	4-5
Hépatite aiguë et amoxicilline : récidive en cas de réintroduction !	6



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



## Alertes des Autorités de Santé

### Metformine : attention au 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 de lactate. La metformine est éliminée par voie rénale. Pour éviter la survenue d'une acidose lactique, parfois fatale :

- **Adapter la posologie :**

DFG ml/min	Dose journalière totale maximale (en 2 à 3 prises/jour)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine.
30-44	1 000 mg	La dose d'initiation ne peut dépasser 500 mg par jour
<30	-	Contre indiqué

- **Surveiller la fonction rénale** : chez tous les patients, au moins une fois par an. Tous les 3 à 6 mois chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés
- **Respecter les contre-indications**
- **Interrompre la metformine** : lors de la prise de produit de contraste iodé ou lors d'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale
- **Sensibiliser les patients** : au respect des posologies prescrites, aux premiers signes de surdosage et d'acidose lactique (vomissements, crampes musculaires, douleurs abdominales, difficultés à respirer, sensation générale de malaise, diminution du rythme cardiaque...), à l'importance de consulter immédiatement en cas de survenue de ces signes et des facteurs de risque de développer une acidose lactique.

**En période estivale, attention au risque de déshydratation et donc d'accumulation en metformine !** La prudence est recommandée en cas d'association à des médicaments pouvant altérer la fonction rénale, notamment les AINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques.

### XGEVA® (désumab) et cancer secondaire

Des cas de cancers secondaires primitifs ont été rapportés plus fréquemment chez des patients présentant un cancer avancé traité par XGEVA® que chez ceux traités par acide zolédronique. Aucun profil particulier de type de cancer ou de groupe de cancer relié au traitement n'a été mis en évidence.

### NEBCINE® (tobramycine) par voie injectable uniquement

L'ANSM rappelle de ne pas utiliser NEBCINE® par voie inhalée : d'une part, la forme pharmaceutique solution injectable n'est pas adaptée à une utilisation par voie inhalée. D'autre part, la présence de sulfites peut entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique ou provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

### Amoxicilline injectable et cristallurie

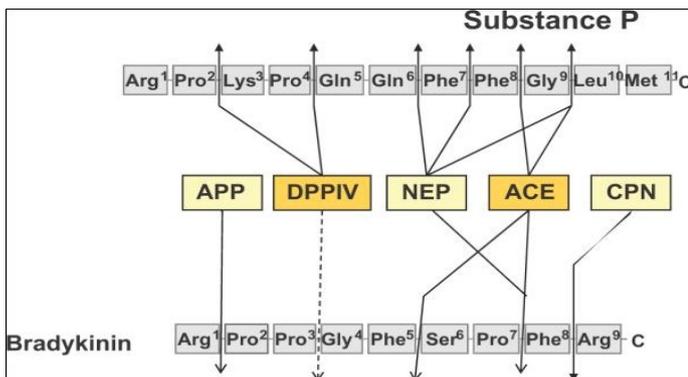
L'amoxicilline présente en excès dans les urines est susceptible de cristalliser et d'entraîner une insuffisance rénale aiguë qui peut être sévère et nécessiter une dialyse. Des facteurs de risques ont été identifiés. Pour diminuer le risque de cristallurie :

- Respecter les posologies maximales, le délai entre la reconstitution et la fin de la perfusion, les modalités de reconstitution, la durée de perfusion
- Assurer une bonne hydratation pour maintenir une bonne diurèse
- Alcaliniser les urines (pH neutre ou alcalin) en cas de facteurs favorisants
- Surveiller régulièrement la fonction rénale et la diurèse
- Réaliser en cas de traitement curatif avec de fortes posologies administrées, un dosage résiduel de l'amoxicilline sérique afin d'adapter la posologie.

CRPV de Dijon

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

## Angioedème bradykinique et médicaments



**Enzymes impliquées dans la dégradation de la bradykinine et de la substance P<sup>2</sup>**

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine, APP : aminopeptidase P, CPN : carboxypeptidase N, DPPIV : dipeptidylpeptidase IV, NEP : neutral endopeptidase ou neprilysine.

Contrairement à l'AO histaminique (« allergique »), l'AO bradykinique ne s'accompagne pas d'urticaire, ni de conjonctivite ou de bronchospasme, les traitements antiallergiques (antihistaminiques, corticothérapie et adrénaline) sont inefficaces et la notion d'antécédent personnel ou familial est volontiers retrouvée à l'interrogatoire. En effet, à côté de son origine médicamenteuse, l'AO bradykinique peut être héréditaire (par déficit ou anomalie de l'inhibiteur de la CI estérase (CI INH), voire plus rarement acquis lors d'une infection, d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'une maladie auto-immune

**Rôle de la bradykinine :** La bradykinine crée une vasodilatation en augmentant la perméabilité vasculaire et en stimulant la libération de substance P<sup>1</sup>. La bradykinine et la substance P sont normalement dégradées par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN), la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) et l'endopeptidase neutre ou neprilysine (NEP)<sup>2</sup>

Les inhibiteurs de ces enzymes diminuent la dégradation de la bradykinine et de la substance P et conduisent à leur accumulation favorisant la survenue d'un AO.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (sartans), les inhibiteurs de DPP-4 (gliptines), le racécadotril et les inhibiteurs de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR) sont donc assez logiquement impliqués dans la survenue d'AO bradykinique.

Les IEC sont de loin les médicaments les plus fréquemment impliqués avec une fréquence de survenue de 0,5 à 0,7% des patients traités<sup>3</sup>. L'incidence est plus élevée pendant les premières semaines de traitement, mais la première manifestation peut également survenir après plusieurs années d'un traitement qui semblait bien toléré. L'AO est rapidement résolutif à l'arrêt de l'IEC, mais peut parfois récidiver plusieurs mois, voire un an après l'arrêt. Le risque est augmenté en cas de traitement concomitant par un fibrinolytique (altéplase), mais surtout lors de l'association à un des médicaments cités ci-dessous.

Les AO induits par les **sartans** ont une incidence plus faible (0,1 à 0,4%), mais 10% des personnes ayant un antécédent d'AO avec un IEC, récidiveraient avec un sartan<sup>4</sup>. Le mécanisme reste incertain, mais correspondrait à un ralentissement du catabolisme de la bradykinine ou à une augmentation des taux circulants de bradykinine par stimulation des récepteurs AT2 de l'angiotensine.

Les AO induits par le **racécadotril** (TIORFAN®) sont de découverte plus récente. Le racécadotril est un inhibiteur de la NEP et jouerait le rôle de facteur déclenchant d'AO chez des patients traités par IEC. Aussi, depuis 2015, l'association IEC/racécadotril est déconseillée et même contre-indiquée chez les patients ayant un antécédent d'AO avec un IEC. Un autre inhibiteur de la NEP est le **sacubitril**, commercialisé dans l'association à visée antihypertensive valsartan/sacubitril (ENTRESTO®) depuis mi-2016. Ce médicament est logiquement contre-indiqué en cas d'antécédent d'AO lié à un IEC ou un sartan.

Les **gliptines** par leur activité inhibitrice de DPP-4 exercent une action thérapeutique modulatrice de l'incrétine chez le diabétique, mais diminuent la dégradation de la bradykinine ce qui favorise la survenue d'AO. En pratique, ce risque est principalement observé lors de l'association gliptine/IEC ou chez les patients ayant un antécédent d'AO, notamment lié à un IEC<sup>3</sup>.

Enfin, les **inhibiteurs de mTOR** (ciclosporine, évérolimus, sirolimus), ont aussi une action inhibitrice de la DPP-4 et ont été impliqués dans la survenue d'AO lors de leur association avec un IEC<sup>1,5</sup>.

La prise en charge des AO bradykiniques comporte le traitement des crises, notamment induites par les médicaments et si nécessaire un traitement de fond. Le traitement des crises repose sur le traitement symptomatique et l'administration de concentré de CI-INH (BÉRINERT®), d'icatibant (FIRAZYR®) ou d'acide tranexamique (EXACYL®), ainsi que sur l'éviction du médicament pouvant avoir déclenché une crise. Le traitement de fond comprend le danazol (DANATROL®), androgène qui augmente la synthèse hépatique de CI-INH et le taux d'aminopeptidase P, ou l'acide tranexamique (EXACYL®), avec des administrations préventives en cas de soin dentaire ou d'intervention chirurgicale.

CRPV de Nancy

1. Byrd JB et al. Allergy. 2010;65:1381–7.
2. Brown NJ et al. Hypertension. 2009 ;54:516–23.
3. Fain O et al. Presse Médicale. 2015;44:43–7.
4. Andrejak M. Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. 2010.
5. Charmillon A et al. Intensive Care Med. 2014;40:893–4.

## Alertes ANSM Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) : Compléments d'information.

Les 08 et 28 février 2018, l'ANSM a publié sur son site 2 points d'information en rapport avec la prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine).

Ce rappel de physiologie a pour but d'expliquer les mécanismes physiologiques intervenant dans la survenue de ces effets indésirables graves.

Dans la cellule, les bases puriques et pyrimidiques sont des éléments constitutifs des nucléotides. Les nucléotides entrent bien évidemment dans la composition des acides nucléiques.

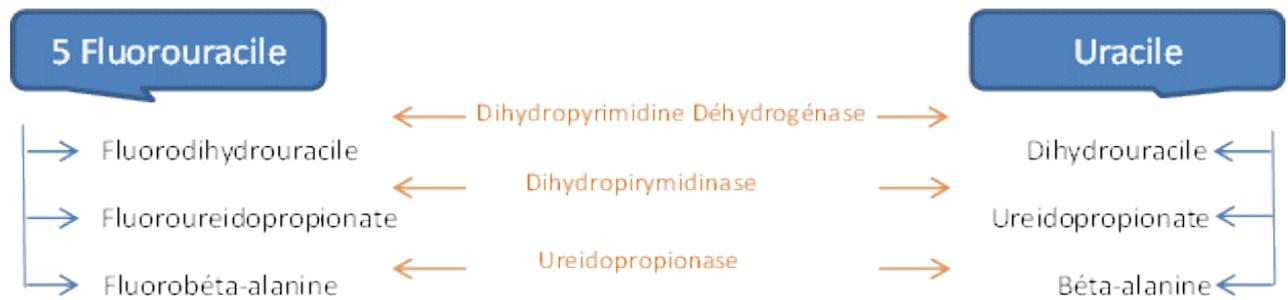
Les bases azotées constitutives des acides nucléiques sont :

Purine	Pyrimidine
adénine (A) - ADN & ARN	cytosine (C) - ADN & ARN
guanine (G) - ADN & ARN	thymine (T) - ADN
hypoxanthine - ARN	uracile (U) - ARN

La DPD est une enzyme nécessaire à la dégradation des bases pyrimidiques (pyrimidines). Elle catalyse la première et la dernière phase de dégradation de la thymine et de l'uracile. L'uracile joue un double rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide : d'une part, en étant le précurseur (via la thymidilate-synthétase) de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN qui préside à la division cellulaire et d'autre part, en entrant dans la composition des ARNs qui président à la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires.

La DPD a également un rôle dans la pharmacodynamie de certains médicaments. Elle intervient dans le métabolisme de l'analogue de la pyrimidine : le 5-fluorouracile (5-FU)<sup>2</sup> et de son précurseur, la capécitabine.

Le 5-FU est la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde<sup>3</sup> et plus d'un patient sur trois est exposé à un de ses effets indésirables<sup>4</sup>. Il est catabolisé en métabolites inactifs que sont le dihydro-5-fluorouracile, l'acide 5-fluorouréidopropionique et l' $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine, par l'intermédiaire de la DPD<sup>5</sup>.



La DPD dégradant 90 % de la dose de 5-FU administrée, le déficit en DPD, en partie due à des facteurs génétiques, se traduit donc principalement par des surdosages des métabolites qu'elle dégrade. En ce qui concerne le 5-FU les effets indésirables sont principalement digestifs (diarrhée, vomissements, pouvant aller jusqu'au décès...) et hématologiques (insuffisances médullaires)<sup>5</sup>. Le déficit en DPD permet d'expliquer certaines toxicités sévères apparaissant dès la première administration de ces médicaments.

Le déficit en DPD est due à la présence d'au moins un allèle muté du gène DPYD : \*2A, D949V, I560S. La présence des deux allèles mutés signe une déficience totale, et un seul allèle muté correspond à une déficience partielle<sup>6</sup>.

Les études estiment que 3 à 8% de la population caucasienne<sup>7</sup> auraient une déficience partielle en DPD et seulement 0,1 à 0,5% une déficience complète<sup>8</sup>.

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<sup>8</sup>. Leur aboutissement, prévu courant 2018, vise notamment à harmoniser les informations mentionnées dans les Résumés des Caractéristiques du Produits (RCP) de ces médicaments.

CRPV de Reims

1. Chung T et al. Theranostics. 2016;6:1477-1490.
2. Caudle KE et al. Clin Pharmacol Ther. 2013;94:640-645.
3. Ruzzo A et al. Br J Cancer. 2017;117:1269-1277.
4. Meulendijks D et al. Cancer Treat Rev. 2016;50:23-34.
5. Base de données publique des médicaments.
6. Cremolini C et al. Oncotarget. 2018;9:7859-7866.
7. Wasif Saif MW et al. JOP. J Pancreas (Online) 2008;9:226-229.
8. Lorient M-A et al. Bulletin du cancer. 2018; 105(4):397-407.



**Vous nous avez rapporté...**

## Hépatite aiguë et amoxicilline : récurrence en cas de réintroduction !

Nous vous rapportons un cas concernant un homme âgé de 49 ans dont les principaux antécédents sont marqués par un ulcère digestif et un tabagisme actif. Il n'a pas de traitement au long cours.

En septembre 2017, il bénéficie d'un traitement par amoxicilline pour un syndrome pseudo-grippal. Quatre jours plus tard, il est adressé aux urgences pour douleurs épigastriques et vomissements. Le bilan biologique révèle une cytolysse hépatique avec des ALAT à plus de 20\*N, des phosphatases alcalines à 1,5\*N, GammaGT à 4\*N, bilirubine totale normale, lipasémie à 98UI/L (N : 8-78) et un taux de prothrombine conservé. L'échographie abdominale est strictement normale. Une Bili-IRM est réalisée et ne montre pas de dilatation ou d'obstacle à type de calculs dans les voies biliaires. Le patient rapporte une consommation d'alcool occasionnelle. Les sérologies virales (hépatites A, B, C et E ainsi que Cytomégalovirus et Epstein Barr) sont négatives. L'évolution sera rapidement favorable. L'étiologie médicamenteuse est évoquée en tant que diagnostic d'élimination compte tenu des douleurs initiales importantes non évocatrices d'une hépatite médicamenteuse. C'est pourquoi, dans la recherche d'une étiologie lithiasique, en mars 2018, il bénéficie d'une échographie bilio-pancréatique, qui s'avère sans particularité.

En avril 2018, un traitement par amoxicilline/acide clavulanique est instauré pour une plaie du doigt. Deux jours

après le début du traitement, il est adressé aux urgences pour douleurs abdominales brutales et vomissements. Le bilan biologique révèle une cytolysse hépatique avec ALAT à 20\*N, phosphatases alcalines à 2\*N, gammaGT à 5\*N, bilirubine totale à 40µmol/L, lipasémie normale et un taux de prothrombine conservé. Devant cette réintroduction positive, le traitement antibiotique est immédiatement suspendu. Une échographie abdominale est réalisée et s'avère sans particularité. Les sérologies virales ainsi qu'une recherche d'un mécanisme auto-immun sont réalisés et s'avèrent négatifs. L'évolution est favorable et, au dernier bilan de contrôle, les enzymes hépatiques sont quasiment revenues à la normale.

Les hépatites aiguës induites par l'amoxicilline, bien que rares, sont connues. Le mécanisme évoqué est une hypersensibilité. Dans le cas présenté, la réadministration avec récurrence dans un délai de survenue plus rapide oriente fortement le diagnostic vers une hépatite médicamenteuse.

Ce cas permet de rappeler que l'imputabilité est basée sur des critères avant tout chronologiques, mais également sémiologiques et bilbiographiques. Même si une toxicité médicamenteuse est connue et maîtrisée, il ne faut pas hésiter à demander l'avis d'un pharmacovigilant.

CRPV de Besançon

### Coordonnées

**Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :**

#### Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74  
 Fax : 03-81-66-55-58  
 Mail : [pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)  
 Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

#### Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42  
 Fax : 03-80-29-37-23  
 Mail : [pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

#### Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60  
 Fax : 03-83-32-33-44  
 Mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)  
 Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

#### Reims

Tél. : 03-26-78-77-80  
 Fax : 03-26-83-23-79  
 Mail : [pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)  
 Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

#### Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80  
 Fax : 03-88-11-67-26  
 Mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

