



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1. INFOS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A/ Etat actuel de l'analyse des notifications de pharmacovigilance concernant la nouvelle formule de <b>Lévothyrox®</b>	2
B/ Rappel par L'ANSM de la majoration du <b>risque d'acidose lactique sous metformine chez l'insuffisant rénal, si les doses ne sont pas adaptées</b>	3
C/ Patches de nicotine. Eviter les substitutions	3
D/ Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l' <b>ulipristal (Esmya®)</b>	4
E/ Acide tranexamique (Exacyl®). Risque d'atteinte rénale aiguë si la dose totale est supérieure à 2 g dans les hémorragies du post-partum	4
F/ Dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant un traitement par 5-FU et capécitabine, un moyen d'éviter le risque de toxicité sévère de ces chimiothérapies ?	4
<b>2. QUELLES SONT LES REACTIONS CUTANÉES MÉDICAMENTEUSES SEVERES DONT IL EST POSSIBLE DE REDUIRE L'INCIDENCE ?</b>	5
<b>3. PEMPHIGOIDES BULLEUSES CHEZ LE DIABETIQUE, ROLE POTENTIEL DES INHIBITEURS DPP-IV (Y PENSER)</b>	6
<b>4. POUR LES PHARMACIENS D'OFFICINE, UNE FORMATION A LA PHARMACOVIGILANCE ORGANISEE PAR L'URPS PHARMACIENS DES HAUTS DE FRANCE ET LE CRPV D'AMIENS</b>	8

**Rappel :** Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



**CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**  
 CHU Amiens Picardie Hôpital Sud 80054 AMIENS CEDEX 1  
 Tél : 03 22 08 70 96 / 03 22 08 70 92 Fax : 03 22 08 70 95  
 Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi, B. Batteux, Y. Bennis, C. Gonzalez, V. Gras, H. Masson, J. Moragny,

Site internet et archives : [www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens](http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens)

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe et sans conflit d'intérêt.

# 1. INFORMATIONS DE L'ANSM, DE L'EMA, DE LA FDA ET L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## A/ Etat actuel de l'analyse des notifications de pharmacovigilance concernant la nouvelle formule du Lévothyrox®

L'enquête de pharmacovigilance instaurée dès mars 2017 à l'occasion de la mise à disposition de la nouvelle formule du Lévothyrox avait fait l'objet d'une première analyse le 10 octobre par le Comité Technique de Pharmacovigilance (qui rassemble les représentants de l'ensemble des CRPV et des représentants des principales directions de l'ANSM), portant alors sur les 5062 notifications enregistrées entre fin mars et le 15 septembre 2017.

**Du 15 septembre 2017 au 30 novembre 2017, 12 248 nouveaux cas** ont été enregistrés, en complément des 5062 cas déjà analysés (de fin mars au 15 septembre) **90 % des déclarations faites par des patients**. Au total, sur l'ensemble de ces deux périodes, **des effets indésirables ont été signalés par 0,75 % des patients traités** (qui sont au total 2,3 millions) et ont fait l'objet d'une **nouvelle analyse** par le Comité Technique de Pharmacovigilance le 30 janvier 2018.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les notifications sont : **fatigue/asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie**. Ces effets étaient déjà rapportés avec Lévothyrox ancienne formule mais le sont maintenant avec une fréquence tout à fait inédite et inattendue.

Sur les 12 248 cas enregistrés sur cette nouvelle période dans la base nationale BNPV, une attention particulière a été portée sur les 339 cas d'effets indésirables, considérés comme graves (décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, anomalies congénitales après exposition in utero, hospitalisation). Il s'agit en particulier de 79 cas d'idées suicidaires et de troubles dépressifs avec idées suicidaires sans qu'il puisse être confirmé l'existence d'un lien entre ceux-ci et la prise de la nouvelle formule du Lévothyrox.

Parmi l'ensemble des cas déclarés, seulement 4030 d'entre eux comportaient une **information sur le bilan hormonal thyroïdien** (niveau de TSH), dont 1 745 cas suffisamment documentés avec la chronologie de prise de Lévothyrox nouvelle formule et les valeurs de TSH renseignées avant et après le changement de formule. Ces 1 745 cas ont fait l'objet d'une analyse détaillée qui 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 Lévothyrox. L'apparition d'un déséquilibre thyroïdien lors d'un changement de forme de lévothyroxine, effet connu, et attendu mais semble-t-il **insuffisamment connu des professionnels de santé et des patients**. A l'opposé **2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont restés dans les normes attendues. Le profil des effets indésirables déclarés est similaire chez tous les patients que ceux-ci soient en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues.**

Il ressort que **l'analyse de l'ensemble des cas notifiés ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables avec le Lévothyrox nouvelle formule ni de facteurs explicatifs**. Ce suivi est poursuivi. Par ailleurs, à la poursuite de l'analyse des cas notifiés que ce soit par les professionnels de santé et par les patients, vont s'ajouter des données provenant d'une **étude de pharmaco-épidémiologie sur la base des données de l'Assurance Maladie**. Les résultats du volet descriptif de cette étude devraient être connus au cours du premier trimestre 2018. En complément, une enquête de pharmacovigilance sur les **effets indésirables des autres médicaments à base de lévothyroxine** disponibles depuis octobre 2017 est également en cours. Une analyse des premiers résultats est attendue au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2018 de manière à disposer de données suffisantes.

**Point d'actualité sur le Lévothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine : les nouveaux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats publiés le 10 octobre 2017. ANSM le 30/01/2018**

**B/ Rappel par l'ANSM de la majoration du risque d'acidose lactique sous metformine chez l'insuffisant rénal, si les doses ne sont pas adaptées**

A la suite d'une procédure européenne, **la contre-indication de la metformine chez le diabétique avec insuffisance rénale (IRC) modérée a été levée en 2016**. A la suite de cas d'acidose lactique associés à une posologie non adaptée de metformine pour des insuffisances rénales chroniques, l'ANSM rappelle le schéma posologique à respecter.

Fonction rénale selon DFG (ml/min)		Dose exprimée en chlorhydrate de metformine en 2 ou 3 prises
Fonction rénale normale ou légèrement diminuée	Stade 1 (DFG > 90)	3 000 mg
	Stade 2 (60-89)	
IRC Modérée	Stade 3 A (45-59)	2 000 mg
	Stade 3 B (30-44)	1 000 mg
IRC Sévère	Stade 4 (15-29)	Contre-indiquée*
IRC Terminale	Stade 5 (< 15)	Contre-indiquée

\* une publication toute récente de notre collègue le Professeur Jean Daniel LALAU confirme de façon prospective avec des mesures de concentrations plasmatiques de metformine, réalisées dans le laboratoire de pharmacologie du CHU qu'il existe une bonne corrélation entre le degré de détérioration de la fonction rénale et les metforminémies justifiant une adaptation des doses et apportant des arguments pour une utilisation de la metformine chez des insuffisants rénaux de stade 4 (DFG 15-29 ml/min) à condition de réduire la dose de chlorhydrate de metformine à 500 mg à administrer 1fois/jour. **Il faut savoir que cette utilisation reste contre-indiquée au moins dans l'immédiat.**

Les doses de metformine figurant dans ce tableau sont exprimées en chlorhydrate de metformine. En cas d'utilisation d'émbonate de metformine, le calcul des doses doit tenir compte du fait que 1 000 mg de chlorhydrate de metformine correspondent à 780 mg de metformine base alors que 700 mg d'émbonate de metformine = 280 mg de metformine base.

Il est rappelé qu'un traitement par metformine impose de vérifier au moins 1 fois/an le DFG chez les patients à fonction rénale normale, tous les 3 à 6 mois (voire plus souvent) s'il existe des risques d'évolution de la fonction rénale et chez les patients âgés.

Les premiers signes d'acidose lactique doivent être connus des patients, vomissements, crampes musculaires, douleurs abdominales, gêne respiratoire, sensation de malaise avec asthénie, hypothermie et diminution du rythme cardiaque, signes imposant de consulter immédiatement son médecin. Le risque d'acidose lactique sous metformine est très rare et surviendra plus particulièrement dans les situations d'hypoxie tissulaire (choc cardiogénique ou hypovolémique, insuffisance cardiaque en période de décompensation, infarctus du myocarde, traumatisme sévère, septicémie...). Situation qui impose l'arrêt impératif et immédiat de la metformine. Il est rappelé, par ailleurs, la nécessité d'interrompre temporairement un traitement par metformine lors de l'administration de produit de contraste iodé et lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale.

Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. Point d'information ANSM 29/01/2018.

Lalau J.D., Kajbaf F., Bennis Y., Hurtel-Lemaire A.S., Belpaire P., De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stage 3A, 3B, or 4. Diabetes Care 2018 jan 5. pii : dc 172231.doi 10.2337/dc 17-2231

**C/ Patches de nicotine. Eviter les substitutions**

L'ANSM indique dans un point d'information qu'il peut exister des différences de biodisponibilité d'une spécialité de nicotine patch à une autre (pas d'études comparant entre elles les différentes spécialités à l'exception de Nicotinell et son générique Nicopatch). Possibilité de non bioéquivalence avec les autres patches comme Niquitin et Nicoretteskin. Des cas de symptômes de manque (de sevrage) comme irritabilité, anxiété, troubles du sommeil ou à l'opposé de surdosage sont possibles à l'occasion d'une substitution. Patches de nicotine : ne pas changer de marque si le patient est équilibré.

Point d'information de l'ANSM 29/01/2018

#### **D/ Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'ulipristal (Esmya®)**

Celle-ci fait suite au signalement **d'atteintes hépatiques** (24 cas au niveau international dont 4 aiguës sévères, **3 ayant nécessité une transplantation hépatique**) avec ce médicament modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (effet agoniste partiel indiqué dans le traitement des symptômes de fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer).

Il a d'abord été demandé à ce qu'un bilan hépatique soit réalisé avant traitement puis éventuellement au cours du suivi en particulier en cas d'apparition de nausées vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, anorexie, ictère (fiche d'information à leur sujet à remettre aux patientes) justifiant l'arrêt du traitement (puis sa réinstauration si le bilan hépatique est normal).

En fait, dans l'attente des conclusions de l'évaluation de l'EMA, **l'ANSM a décidé le 19/02 qu'un traitement par Esmya® ne devait ni être initié chez de nouvelles patientes, ni être renouvelé chez des patientes ayant terminé leur précédent cycle** (chaque cycle durant au maximum 3 mois) de traitement. Pour les patientes en cours de traitement, il est maintenant indiqué que la **fonction hépatique** doit être surveillée au moins **une fois par mois puis 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement**. Une fiche d'information rappelant les signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique y sont rappelés avec en cas de leur survenue la nécessité de contacter immédiatement son médecin.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Esmya® (ulipristal acétal 5 mg, comprimés) Risque potentiel d'hépatotoxicité 24 janvier 2018.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Esmya® : suspension des initiations et surveillance de la fonction hépatique des patients en cours de traitements 19 février 2018.

#### **E/ Acide tranexamique (Exacyl®). Risque d'atteinte rénale aiguë si la dose totale est supérieure à 2g dans les hémorragies du post-partum**

L'acide tranexamique est un acide aminé inhibiteur de fibrinolyse par inhibition de l'activation du plasminogène utilisable par voie orale ou injectable utilisée dans les accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique généralisé ou dans ceux entretenus par une fibrinolyse locale. Il a été rapporté **des cas d'insuffisance rénale aiguë par nécrose corticale** lors du traitement par cet anti-fibrinolytique **chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum**.

Les résultats d'une enquête de pharmacovigilance sur ces cas amènent l'ANSM à recommander la prudence dans l'utilisation d'acide tranexamique injectable dans cette indication. Une mise à jour du RCP fait état de cette recommandation. Il est par ailleurs rappelé que l'administration doit se faire strictement par **voie intraveineuse lente**. Par ailleurs, **l'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et la posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale légère à modérée**.

ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Exacyl® 0.5g/5ml IV solution injectable (acide tranexamique). Mises en garde sur le risque potentiel d'utilisation de doses supérieures à 2g (doses totales) dans les hémorragies du post-partum 15 janvier 2018.

#### **F/ Dépister un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant un traitement par 5-FU et capécitabine, un moyen d'éviter le risque de toxicité sévère de ces chimiothérapies ?**

Il n'existe actuellement aucun consensus à ce sujet et une évaluation de cette problématique est en cours au niveau national et européen.

Le **5-FU** (Fluoro-uracile) et son précurseur qui peut être administré par voie orale, la capécitabine (Xéroda®) sont des fluoropyrimidines. Ces médicaments sont parmi les plus utilisés dans le traitement des cancers en particulier digestifs mais aussi du sein, de l'ovaire, des voies aérodigestives supérieures...

**Des effets indésirables sévères (grade 3-4) peuvent survenir avec ces médicaments, parfois avec une évolution fatale**. Ce risque apparaît dépendre de l'existence d'un **déficit génétiquement déterminé de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase DPD** qui transforme le 5-FU, en son métabolite inactif, le dihydro-5-FU. La réduction chez certains patients de l'activité de

cette enzyme est responsable d'une surexposition au 5-FU responsable de toxicités digestives (diarrhées, vomissements...) et surtout hématologiques (thrombopénies, neutropénies) et cardiaques. Les déficits complets en DPD sont relativement rares (0.1-0.5% dans la population caucasienne), les déficits partiels étant quant à eux retrouvés chez 3 à 10% des patients.

Se pose donc la **question du dépistage du déficit en DPD** avant l'administration de chimiothérapies à base de 5-FU soit en recherchant les principales mutations (génotypage) soit en évaluant l'activité enzymatique (phénotypage) voire en associant les deux approches, ceci dans le but d'optimiser les doses efficaces et à moindre risque toxique. Ce dépistage serait plus recommandé en cas d'administration en bolus ou de fortes doses, en cas de toxicité du 5-FU rapportée chez un membre de la famille, de comorbidité ou « fragilité » du patient, et enfin en situation adjuvante.

Plusieurs études, dont certaines réalisées en France (1, 2, 3), ont montré l'intérêt de ce type d'approche. Il n'y a cependant à ce sujet pas de consensus, donc pas de recommandation officielle. Dans l'attente d'une position consensuelle au niveau européen, l'ANSM rappelle l'existence de tests de dépistage visant à identifier un éventuel déficit en DPD chez les patients avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidines, tout en indiquant que la performance de ces tests à diminuer le risque de toxicité précoce aux fluoropyrimidines chez les patients présentant un déficit en DPD reste à confirmer.

L'ANSM indique par ailleurs que des recommandations du Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO)-Unicancer et du Réseau national de pharmacogénétique hospitalière ont été actualisées en février 2018 et que leur publication est « à venir ».

De plus, l'institut national du cancer (INCa) va mettre en place un groupe de travail pour « préciser les performances des différentes modalités de dépistage du déficit en DPD, sur la base de l'étude FU-SAFE dont l'objectif est d'évaluer les performances respectives des différentes approches permettant la détection d'un déficit en DPD (résultats attendus en 2018) et définir les conditions d'implémentation de ces tests sur le territoire national pour un grand nombre de patients ».

En cas de survenue d'effet indésirable sévère lors de la mise en route d'un traitement, on peut utiliser un antidote, Vistogard® (uridine triacétate) qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux Etats-Unis. L'utilisation est possible en France au travers d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM.

- 1- Launay M et al. Beating the odds : efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer. Br J Clin Pharmacol 2015 ;81 :124-30.
- 2- Yang CG et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer : impact on treatment efficacy and toxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2011 ;67 :49-56.
- 3- Boidron-Celle M, et al. Prevention of fluorouracil-induced early severe toxicity by the pretherapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. Sem Oncol 2017 ;44 :13-23.
- 4- ANSM. Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouraciles et capécitabine) – Point d'information 08/02/2018.

## **2. QUELLES SONT LES REACTIONS CUTANÉES MÉDICAMENTEUSES SÉVÈRES DONT IL EST POSSIBLE DE RÉDUIRE L'INCIDENCE ?**

Une étude rétrospective a été menée sur les données du registre **RegiSCAR** (SCAR=Severe Cutaneous Adverse Reactions) par le Docteur Guillaume CHABY du CHU d'Amiens au niveau de l'équipe **EpiderME** à Créteil. Les données de ce registre ont été évaluées ainsi que celles du **centre de référence des pathologies bulleuses toxiques et médicamenteuses (Hôpital Henri Mondor, Créteil)**. L'objectif de l'étude était d'analyser le caractère évitable ou non des réactions cutanées sévères d'origine médicamenteuse suivantes : **syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique ou NET) et DRESS (hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes généraux)**.

Le travail a porté sur les cas enregistrés entre 2003 et 2012 dans la base RegiSCAR France et entre 2003 et 2016 au Centre de référence de Créteil.

Sur les 779 cas recensés, seuls 602 ont été retenus car suffisamment documentés : 260 DRESS, 138 SJS, 132 NET, 72 SJS/NET, (âge moyen 50,5 ans, 56,5 % de femmes). **Dans plus de 50 % des cas, les médicaments en cause étaient des antibiotiques, des antiépileptiques et l'allopurinol.**

Les toxidermies étaient classées comme **évitables car correspondant à des utilisations inappropriées de médicaments dans 144 cas (23,9 %) :**

- si l'indication du ou des médicaments imputables était non conforme à l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et non justifiée par les recommandations actuelles (dans 65,8 % des cas classés évitables)
- s'il s'agissait d'une réintroduction du médicament malgré un antécédent connu d'allergie (20,9 %)
- si un médicament à prescription obligatoire était pris en automédication dans les autres cas (13,3%)

**L'allopurinol et le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprime) étaient respectivement en cause dans 51,9 % et 13,5 % des prescriptions considérées comme inappropriées** (infections urinaires basses non compliquées ou traitement « probabiliste » de cystites pour le cotrimoxazole et hyperuricémie asymptomatique pour l'allopurinol). **Les antibiotiques** constituaient les principaux médicaments incriminés dans les **ré-expositions après une première allergie documentée (bêta-lactamines)**. Les autres cas liés à une auto-médication de médicaments de prescription (13.3 % concernant pour moitié des AINS).

Les cas liés aux antiépileptiques étaient quant à eux considérés comme survenus dans un contexte de prescription appropriée.

Au total, **les réactions cutanées sévères liées à des médicaments devraient pouvoir être évités dans près d'un quart des cas**, ceci en respectant leurs indications, en ne réadministrant pas le médicament à des patients chez qui celui-ci a été documenté comme responsable d'allergie et pour les patients, en ne prenant pas en auto-médication des médicaments de prescription

Chaby G, Valery-Allanore L, Duong TA, Lebrun-Vignes B et al.  
Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use  
Brit J Dermatol. Accepted manuscript online : 20 jan 2018 doi :10.1111/bjd.16365

### **3. PEMPHIGOIDES BULLEUSES CHEZ LE DIABETIQUE, ROLE POTENTIEL DES INHIBITEURS DPP-IV (Y PENSER)**

La **pemphigoïde bulleuse (PB)** est une dermatose auto-immune qui survient le plus souvent chez des patients âgés (dans près de 90% des cas chez des patients de plus de 70 ans) et qui est due à des anticorps dirigés contre des protéines situées au niveau de la membrane qui sépare l'épiderme du derme. Sa prise en charge (difficile) repose sur l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes.

Depuis 1970 (avec la sulfasalazine), **des PB ont été rapportées comme pouvant être d'origine médicamenteuse**. Celles-ci ont été rapportées sous la forme de cas cliniques avec des arguments chronologiques évocateurs (délai de survenue et évolution à l'arrêt du médicament suspect). Parmi les médicaments en cause, il est ressorti récemment un risque peut-être plus particulier avec des antidiabétiques, les **inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-IV (gliptines)** avec la publication de cas où ceux-ci étaient associés (comme cela est habituel et recommandé) chez des patients sous metformine mais dans aucun cas sous metformine utilisée sans gliptine (1).

Des **évaluations pharmaco-épidémiologiques récentes** apparaissent confirmer la possible responsabilité des gliptines dans la survenue de PB.

C'est le cas d'une publication toute récente (2) émanant de 3 services de dermatologie, 2 de Marseille et 1 de Suisse à Berne. Il s'agissait d'une évaluation rétrospective de type cas-contrôles comparant 61 cas de patients diabétiques sans pathologie auto-immune connue (d'âge moyen 79 ans) qui ont développé une PB entre le 1/1/2014 et le 31/7/2016 à 122 autres patients diabétiques n'ayant pas développé de PB appariés en fonction de l'âge et du sexe. Après ajustement, l'analyse

multivariée confirmait l'existence d'une association entre prise de gliptines et survenue de PB, ceci dans un délai variant entre 10 jours et 3 ans (odds ratio à 2,6) ces médicaments étant pris dans 45,5% des cas (28% sur les 61) et seulement par 18% des témoins. La **vildagliptine** (Galvus® et avec metformine Eucréas® + leurs génériques) apparaissait à l'origine de 23% des cas de PB (14 cas) alors que cette gliptine n'était prise que par 5 des 122 diabétiques contrôles (4%). Par contre, il n'était pas retrouvé dans cette étude de risque significatif avec les autres gliptines. Chez les 19 patients pour lesquels les données d'évolution de la PB après une interruption du traitement par la gliptine sont connues (suivi moyen de 16,4 mois), celle-ci s'est améliorée avec rémission complète 11 fois, partielle 7 fois et a persisté une fois seulement. Dans un cas, la reprise de **sitagliptine** après disparition de la PB a entraîné la réapparition de celle-ci.

Ces données en faveur d'un rôle possible des inhibiteurs de DPP-IV dans la survenue de gliptines confirment d'autres études antérieures dont les résultats vont dans le même sens.

C'est le cas en particulier de publications du CRPV de Lille et de services de dermatologie de sa région (2,3). En 2015, la première de celles-ci faisait état d'une série de 3 cas **de PB faisant suite à la prise de vildagliptine** (3). L'évolution était favorable après arrêt de la gliptine (et administration initiale de dermocorticoïdes) avec dans un cas réapparition de la PB à l'occasion de la reprise de vildagliptine. La même équipe réalisait ensuite une étude cas-non cas avec les données de la base nationale de pharmacovigilance (4). Entre 2008 et 2014, **150 cas de PB ont été notifiés à la pharmacovigilance en France dont près d'un tiers (42) avec comme médicament suspect une gliptine (31 fois la vildagliptine, 10 la sitagliptine et 1 fois la saxagliptine)**. Une étude de disproportionnalité permettait de conclure à un risque de PB très majoré par rapport aux autres médicaments, ceci pour les 3 gliptines utilisées en France et plus particulièrement pour la vildagliptine.

Par ailleurs, des pharmacovigilants espagnols rapportaient également en 2016, une étude cas-non cas menée sur les données de la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance et aboutissaient aux mêmes conclusions : risque nettement et statistiquement plus élevé avec les gliptines qu'avec les autres médicaments, **la vildagliptine** ressortant là encore comme la gliptine la plus fréquemment en cause (5).

De nombreuses questions restent posées en particulier sur les **mécanismes en cause** dans la survenue de ces PB. On sait que la dipeptidyl peptidase IV est exprimée dans de nombreux types de cellules dont les kératinocytes avec en cas d'inhibition de cette enzyme une majoration possible de l'activité de cytokines pro-inflammatoires (rôle dans l'induction de phénomènes immunologiques ou d'altérations d'antigènes présents au niveau de la membrane basale de l'épiderme ?) et d'accélération du métabolisme du collagène. Il serait également intéressant de savoir s'il existe des facteurs pouvant favoriser la survenue de PB sous gliptines.

Au total, il faut **savoir évoquer le rôle potentiel des gliptines chez un diabétique atteint de pemphigoïde bulleuse pour en envisager l'arrêt ... et en faire la notification en pharmacovigilance.**

Nous remercions Madame la Pr Catherine Lok de la relecture de cette mise au point.

1/Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G et al. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 249-53.

2/Benzaquen M, Borradori L, Berbis P 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 (2018), doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.038.

3/Béné J, Jacobsoone A, Coupe P et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin : a report of three cases. Fund Clin Pharmacol 2015 ; 29 : 112-4.

4/Béné J, Moulis G, Bennani I et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. Br J Dermatol 2016; 175; 296-301.

5/Garcia M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. J Clin Pharm Ther 2016; 41: 368-710.

#### **4/ POUR LES PHARMACIENS D'OFFICINE, UNE FORMATION À LA PHARMACOVIGILANCE ORGANISÉE PAR L'URPS PHARMACIENS DES HAUTS DE FRANCE ET LE CRPV D'AMIENS**

Une formation pour cette pratique est prévue le 20 mars à 20h 30, amphithéâtre Fernel à la Faculté de Pharmacie 3, rue de Louvels (le lien vers le formulaire d'inscription sera transmis dès que possible aux destinataires de VigipharmAmiens). Accueil dès 20h avec cocktail dînatoire. Les interventions porteront sur les thématiques suivantes (développées par les Dr Kamel Masmoudi et Valérie Gras)

- **pourquoi être pharmacien vigilant ?**
- **actualités et cas cliniques: que déclarer, les éléments importants pour une bonne déclaration...**