



## Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Ces  
médicaments  
qui perturbent  
notre microbiote  
intestinal

P.2

Antitussifs à  
base de  
pholcodine et  
risque d'allergie  
aux curares

P.6

Phénotypage de la  
dihydropyrimidine  
déshydrogénase  
(DPD)

P.7

La rage des  
stéroïdes :  
entre dopage et  
criminalité

P.3

### L'énigme du mois :

Interne Barbara Roux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Une patiente prend du KARDEGIC depuis 10 ans sans problème particulier. En février 2020, la posologie du furosémide est augmentée. Depuis l'ajout de trinitrine en mars 2020, la patiente présente des hématomes importants. Que pensez-vous de cet effet indésirable ?

BACTRIM et  
thrombopénie  
: quels sont les  
mécanismes  
impliqués ?

P.4

Prolongation de la  
distribution  
d'EUTHYROX en  
France à fin 2021

P.5

---

### Retrait d'AMM pour ESMYA (ulipristal) : hépatotoxicité sévère

Après des mesures de réduction des risques en 2018 et de suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en mars 2020, l'EMA confirme le risque hépatotoxique dose-dépendant de l'ESMYA (ulipristal 5mg) dans le traitement du fibrome utérin. Compte tenu d'une évaluation du rapport bénéfice/risque devenu négatif, l'AMM d'ESMYA est définitivement retiré.

A noter, que EllaOne (ulipristal 30 mg) est également utilisé en une seule prise dans la contraception d'urgence,. Aucun cas de lésion hépatique grave n'a été signalé avec EllaOne à ce jour.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Esmya-ulipristal-5-mg-retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-Point-d-information>

## Ces médicaments qui perturbent notre microbiote intestinal

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus...) qui colonisent le tube digestif. Il existe une très grande variabilité de ce microbiote en fonction de l'âge, de l'alimentation, de l'ethnie. Son rôle est primordial dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique. Un certain nombre de maladies seraient expliquées par une perturbation du microbiote (maladies intestinales inflammatoires, diabète, obésité, cancers, autisme, schizophrénie, maladies neurodégénératives).

Pour des raisons évidentes, certains antibiotiques, antiviraux et antifongiques perturbent l'équilibre de cet écosystème. On sait aussi que la pression sur le microbiote favorise la dissémination de souches bactériennes résistantes. En revanche, il est moins connu que près d'un quart des médicaments non-antibiotiques peuvent aussi perturber le microbiote (dysbiose). Dans certains cas, cette dysbiose explique certains effets indésirables observés.

- **Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** : On constate, avec un délai de une semaine à un mois après l'introduction d'un IPP, une dysbiose significative avec une augmentation de la quantité de bactéries des familles des *Streptococcaceae* (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*) et *Micrococcaceae* (genus *Rothia*), une augmentation du *Lactobacillus salivarius*, et une diminution dans la famille des *Clostridiaceae*. L'augmentation du pH gastrique induite par les IPP favoriserait la colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal. Lors d'un reflux gastro-oesophagien, certaines bactéries, comme *Streptococcus Pneumonia*, contamineraient plus facilement les poumons, expliquant le risque augmenté de pneumopathie. Une dysbiose provoquée par l'IPP pourrait favoriser la colonisation digestive par *Clostridium difficile*. Les bactéries du tube digestif distal interagissent avec les cellules épithéliales du colon ; une certaine dysbiose colique peut provoquer une augmentation des leucocytes intraépithéliaux coliques et du niveau de calprotectine fécale, expliquant les colites inflammatoires qu'on observe chez certains patients sous IPP.
- **La metformine** : Dans les 2 à 4 mois après l'introduction de la metformine, il est observé une dysbiose significative avec une augmentation de la quantité d'*Escherichia* et une diminution d'*Intestinibacter*. La metformine entraînerait une altération de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires qui sont impliqués dans une régulation du microbiote intestinal. Ce déséquilibre expliquerait la survenue des diarrhées et douleurs abdominales qui peuvent concerner jusqu'à 30% des patients.
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : Les modifications de la composition du microbiote intestinal sont très variables selon le type d'AINS. Les AINS entraînent une perturbation de la vascularisation intestinale et une modification des marqueurs inflammatoires, ce qui impacterait en particulier le microbiote de l'intestin grêle. Par exemple, l'administration de *Lactobacillus acidophilus* et de *Bifidobacterium adolescentis* a permis d'inhiber la formation d'ulcère iléal, suggérant le rôle de la composition du microbiote intestinal dans la formation de certaines lésions intestinales induites par les AINS.
- **Les antipsychotiques atypiques** : Le syndrome métabolique (hyperglycémie, hyperlipidémie, obésité) est un effet indésirable typique des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération. Les sujets obèses ont un microbiote semblable à celui des patients traités par olanzapine ou rispéridone. L'association d'antibiotiques (neomycine, metronidazole et polymyxine) chez le rat a permis de réduire le ratio augmenté des bactéries de la famille *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, à l'origine de la prise de poids. L'olanzapine augmente les cytokines inflammatoires IL8 et IL1 $\beta$ , connues pour être associées à l'existence d'une résistance à l'insuline et à l'obésité. Enfin, des études ont montré l'intérêt des prébiotiques (composants alimentaires non digestibles, utiles à la croissance ou l'activité de certaines populations bactériennes intestinales) et probiotiques (micro-organismes vivants, non pathogènes, bénéfiques pour la flore intestinale) pour limiter la prise de poids chez les rats traités par antipsychotiques.

D'autres médicaments sont aussi évoqués dans la modification du microbiote intestinal : statines, opioïdes, inhibiteurs calciques, hormones thyroïdiennes, antimétabolites. La recherche dans ce domaine est encore balbutiante. L'évaluation de l'impact des médicaments sur le microbiote devrait être probablement plus approfondie lors du développement des médicaments sachant que le microbiote influence aussi la réponse aux médicaments tant sur l'efficacité que sur la survenue de certains effets indésirables.

Il est également intéressant de noter que les effets indésirables observés en raison d'une perturbation du microbiote sont réversibles à l'arrêt du médicament en cause. Il faut donc probablement revoir l'utilisation, parfois abusive, de certains médicaments (ex IPP, AINS...) qu'il suffirait de prescrire moins longtemps ou d'interrompre. Dans d'autres cas, une prévention par des prébiotiques ou probiotiques pourrait être une piste intéressante pour rééquilibrer le microbiote intestinal. L'association des probiotiques aux antibiotiques pour prévenir la diarrhée post-antibiotiques a disparu en raison de preuves d'efficacité discutables. Les médicaments CARBOLEVURE (*Saccharomyces cerevisiae*) et LACTEOL (*Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus delbrueckii*) ont été jugés comme ayant un service médical rendu insuffisant par la Haute Autorité de Santé (HAS). Il serait probablement utile de se pencher sur l'intérêt de certains probiotiques pour corriger les dysbioses induites par les médicaments. Compte tenu de la diversité des déséquilibres en fonction des médicaments, il s'agirait probablement d'avoir des prébiotiques et probiotiques adaptés à chacun des médicaments.

Références :

Maier L Pruteanu M Kuhn M et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018 ; 555 : 623-628

Le Bastard Q Al-Ghalith GA Grégoire M et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 47 : 332-345

Chen A, Park TY, Li KJ, DeLisi LE. Antipsychotics and the microbiota. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;33(3):225-230

---

## La rage des stéroïdes : entre dopage et criminalité

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Dès les années 50, les premiers affaires criminelles (viols, meurtres, agression voire auto-agression...) liées à la consommation de stéroïdes étaient signalées. De nombreuses affaires impliquant des sportifs de haut niveau ont également défrayé les chronique, comme par exemple le meurtre perpétré par Oscar Pistorius, un sprinter amputé sud-africain, sur sa compagne lors d'un accès de rage.

Il s'agit d'un effet indésirable bien décrit maintenant, appelé également la « rage des stéroïdes », lié à la prise de stéroïdes androgènes anabolisants, dont certains sportifs confirmés ou amateurs abusent (1). Ces stéroïdes font partie depuis les années 70 des substances interdites dans le sport (2). Ils favorisent l'augmentation de la masse musculaire, la puissance et stimulent la combativité. La prise de stéroïdes a été montrée comme associée dans le milieu sportif à un comportement psychotique pouvant aller jusqu'à l'accès de violence extrême, mais aussi en dehors du monde sportif à des comportements impulsifs violents voire des comportements antisociaux avec criminalité (1). Bien sûr, l'association stéroïdes et alcool ne fait qu'amplifier le risque de survenue d'une rage des stéroïdes.

L'Agence Mondiale Antidopage liste les substances considérées comme des stéroïdes androgènes anabolisants (dérivés synthétiques de la testostérone) (2). Ces produits ne sont pas contrôlés et la population peut s'en procurer facilement sur internet ou dans les magasins de culturisme. Ils contaminent également certains compléments alimentaires, alors que leur présence n'est pas-mentionnée sur les étiquettes (3).

En conclusion, devant un sujet qui présente un accès de violence soudain sans *a priori* d'antécédent psychiatrique, il est utile de rechercher la consommation de stéroïdes androgènes anabolisants, même chez un individu non sportif comme en témoignent certaines affaires criminelles. De plus, nous rappelons le pouvoir addictogène et cancérogène des stéroïdes anabolisants. Tout ceci concourt à bien informer les consommateurs de stéroïdes des effets délétères de ces produits sur leur santé physique et mentale.

Références :

(1) *Bulletin National des Antennes Médicales de Prévention du Dopage* - Juin 2020. [http://www.ampd.fr/documents/bulletin-national-des-ampd---juin-.2020\\_77.pdf](http://www.ampd.fr/documents/bulletin-national-des-ampd---juin-.2020_77.pdf)

(2) Agence Française de Lutte contre le Dopage : « L'AMA publie la liste des substances et méthodes interdites 2020 » : <https://www.afld.fr/lama-publie-la-liste-des-substances-et-methodes-interdites-2020/>

(3) *Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances*, *J Mass Spectrom*. 2008 Jul;43(7):892-902. doi: 10.1002/jms.1452

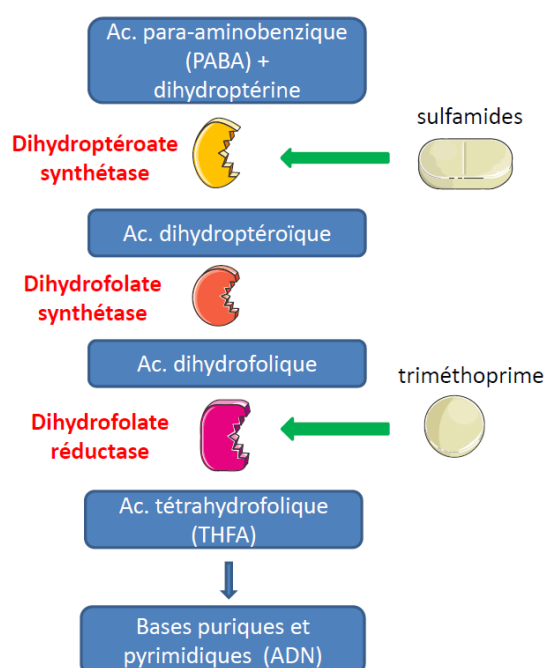
## BACTRIM (cotrimoxazole) et thrombopénie : quels sont les mécanismes impliqués ?

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Le BACTRIM (cotrimoxazole) est un **antibiotique** dont la première utilisation date de 1968 et qui demeure largement employé pour diverses indications ; il associe un sulfamide, le **sulfaméthoxazole**, à une diaminopyrimidine, le **triméthoprime** (1).

Les sulfamides et le triméthoprime bloquent à des **étapes successives la synthèse des folates** et inhibent ainsi les voies métaboliques qui en dépendent. Contrairement à l'Homme qui assimile les folates par l'alimentation, les bactéries synthétisent les folates *de novo* à partir de l'acide p. amino-benzoïque. *In fine*, c'est la **production d'ADN, d'ARN et de protéines bactériennes** qui va ainsi être touchée (2).

L'association d'un sulfamide et du TMP permet **d'obtenir une synergie marquée** grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des folates. (cf. schéma ci-contre).



Les effets **indésirables hématologiques du cotrimoxazole** sont nombreux. Ils incluent anémie macrocytaire et mégaloblastique, aplasie médullaire, neutropénie, thrombopénie, pancytopenie, etc. Des **thrombopénies modérées** sont communément rapportées avec le cotrimoxazole (3). Dans une étude danoise, le cotrimoxazole était une des molécules la plus fréquemment impliquées dans la survenue de thrombopénie (11 %). Dans une autre étude parmi les affections hématologiques, les thrombopénies étaient l'atteinte la plus fréquente et dues majoritairement au furosémide puis au cotrimoxazole (3).

A l'exception des sujets de plus de 65 ans et/ou carencés en folates (grossesse, alcoolisme, insuffisance hépatique chronique, dénutrition, etc.) chez qui ces accidents hématologiques semblent relever d'un mécanisme toxique dose et durée dépendant (par dysfonctionnement de l'hématopoïèse), les atteintes **hématologiques sous cotrimoxazole semblent préférentiellement relever d'un mécanisme immunoallergique** (1, 3-5).

Une thrombopénie immunoallergique est causée par la destruction accélérée des plaquettes (et rarement des mégacaryocytes) par des anticorps « substance-dépendants » qui se fixent aux plaquettes. Dans presque tous les cas, ces anticorps se lient de manière non covalente à des antigènes plaquettaires spécifiques *via* leurs régions Fab (5). Un autre mécanisme décrit est que la liaison du médicament à la surface des plaquettes provoque un changement de conformation au niveau d'une protéine de surface qui conduit à l'exposition d'un néo-épitope, qui à son tour stimule la formation d'anticorps anti-plaquettes (5).

Les anticorps peuvent avoir une spécificité pour les principaux métabolites de la substance et/ou pour la substance mère. Ainsi, dans une étude sur les thrombopénies induites par le sulfaméthoxazole, 10 anticorps ayant réagi avec du sulfaméthoxazole ont également réagi fortement avec son métabolite N1-acétyle (6).

Si la plupart des thrombopénies restent modérées et sans répercussion clinique, certains cas graves voire mortels ont été signalés. Fin 2014, l'Agence canadienne du médicament a reçu 130 notifications de thrombopénie à la prise de cotrimoxazole. Dans plus de la moitié des cas l'atteinte n'était pas associée à une autre lignée sanguine. Douze patients sont morts (7).

En cas de suspicion de thrombopénie immunoallergique, l'arrêt du médicament est indispensable. La thrombopénie se corrige généralement dans la semaine suivant l'arrêt du cotrimoxazole (4).

### Références :

(1) RCP. Base de données publique des médicaments

- (2) Pharmacomédicale.org. Sulfamides antibactériens. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens>
  - (3) Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam; Boston; 2006.
  - (4) Micromedex 2.0. 2020. Truven Health Analytics Inc
  - (5) Arnold D. et al. Drug-induced immune thrombocytopenia. *UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020*
  - (6) Curtis BR et al. Antibodies in sulfonamide-induced immune thrombocytopenia recognize calcium-dependent epitopes on the glycoprotein IIb/IIIa complex. *Blood*. 1994;84 :176.
  - (7) Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - sulfaméthoxazole-triméthoprime - Risque de thrombopénie immunitaire d'origine médicamenteuse. Novembre 2014
- 

## Prolongation de la distribution d'EUTHYROX (lévothyroxine) en France jusqu'à fin 2021

Dr Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Dans notre précédent bulletin (1) nous vous annonçons la fin de la distribution en septembre 2020 de la spécialité de lévothyroxine, EUTHYROX (laboratoire Merck KGaA), commercialisé en Russie et importée et qui correspondait à l'ancienne formule de LEVOTHYROX. Dans ce contexte, le ministère de la Santé avait publié sur son site internet d'une fiche pratique pour accompagner patients et professionnels de santé. Cette distribution sera finalement prolongée de plusieurs mois (2).

En effet, lors du 8e comité de suivi dédié à la prise en charge des patients souffrant de troubles de la thyroïde qui s'est tenu le 6 juillet, la direction générale du ministère avait mis en place un suivi renforcé du nombre de patients traités avec le médicament importé, et diffusé des documents d'accompagnement pour les professionnels de santé afin d'encadrer le changement de traitement. Lors de cette réunion, plusieurs associations de patients avaient présenté une motion commune contre la décision de retrait d'EUTHYROX\*, soulignant que "tout changement de spécialité fait courir un risque, non nul, aux patients concernés" (3). A l'issue cette réunion, et dans le contexte de la crise sanitaire mondiale liée à l'épidémie de COVID-19, l'ANSM a demandé au laboratoire MERCK de "mettre tout en œuvre pour maintenir la spécialité EUTHYROX en France au-delà de septembre 2020" afin de permettre aux patients concernés d'avoir un temps supplémentaire pour amorcer le changement de traitement vers une alternative thérapeutique pérenne. Cette prolongation est prévue jusqu'à fin 2021.

La version actualisée du document d'accompagnement à la substitution du traitement à base de lévothyroxine, des recommandations à l'attention des patients et professionnels de santé est disponible sur le site de l'ANSM (4). Les recommandations restent les mêmes puisque la distribution est temporaire :

- Ne plus débiter de traitement par EUTHYROX® afin de ne pas exposer les patients à un changement imminent de traitement.
- Organiser un changement de traitement pour les patients pour lesquels une prescription d'EUTHYROX a été maintenue.

La liste des spécialités de lévothyroxine disponibles est consultable sur le site de l'ANSM (5).

### Références :

- (1) Bulletin d'information Juin 2020 [http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20NA%20juin%202020%20-%20VF-%202020\\_06\\_19.pdf](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20NA%20juin%202020%20-%20VF-%202020_06_19.pdf)
- (2) ANSM Levothyrox et médicaments à base de lévothyroxine [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/(offset)/0)
- (3) APM News : dépêche du lundi 10 août 2020. Prolongation de la distribution d'Euthyrox\* en France jusqu'à fin 2021 <https://www.apmnews.com/freestory/10/354889/prolongation-de-la-distribution-d-euthyrox-en-france-jusqu-a-fin-2021>
- (4) ANSM. Fiche pratique à l'attention des patients et des professionnels de santé (11/08/2020) [https://www.ansm.sante.fr/content/download/177479/2320201/version/2/file/20200811\\_Fiche\\_pratique\\_Euthyrox-HD.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/177479/2320201/version/2/file/20200811_Fiche_pratique_Euthyrox-HD.pdf)
- (5) ANSM. Liste des médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France (11/08/2020) [https://www.ansm.sante.fr/content/download/177477/2320187/version/2/file/20200811\\_liste\\_medicaments\\_levot\\_hyrox\\_v3.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/177477/2320187/version/2/file/20200811_liste_medicaments_levot_hyrox_v3.pdf)

## Antitussifs à base de pholcodine et risque d'allergie aux curares : à prendre en compte dans cette période de pandémie de Covid 19

Dr Sylvie Favrelière Centre de pharmacovigilance de Poitiers

La pholcodine est un opioïde utilisé comme antitussif, il est contenu dans de nombreux sirops (BIOCALYPTOL®, BRONCALENE®, DIMETANE®, POLERY® enfant, HEXAPNEUMINE®)

L'hypothèse d'une sensibilisation croisée entre la pholcodine et les myorelaxants comme les curares a été évoquée lors de travaux en Norvège et en Suède (1,2). Les réactions allergiques aux curares sont le plus souvent IgE médiées. Un grand nombre de réactions survient en l'absence d'exposition préalable suggérant l'existence d'une sensibilisation croisée en rapport avec une exposition à une ou des substances présentant un ammonium substitué. La pholcodine provoquerait ainsi soit par sensibilisation directe, soit par un effet « booster » sur la production d'IgE spécifiques, des réactions allergiques parfois mortelles lors de l'administration de curares (3).

Afin de limiter ce risque, celle-ci n'est disponible que sur prescription depuis 2011. De façon concomitante, l'EMA ou agence européenne a demandé des données complémentaires pour pouvoir conclure sur l'hypothèse d'une sensibilisation croisée entre la pholcodine et les curares.

En France, une étude de sécurité observationnelle, intitulée ALPHO, investiguant la possibilité d'une association entre l'exposition à la pholcodine et la survenue ultérieure de réactions allergiques aux curares est actuellement en cours. Les résultats de cette étude promue par le CHRU de Nancy, sont attendus pour la fin 2020 (4)

Une récente publication norvégienne a montré le suivi à 6 ans du retrait du marché de la pholcodine et a observé une diminution d'un tiers de la fréquence des anaphylaxies aux curares (5).

En attendant, les sirops à base de pholcodine très utilisés comme antitussifs, sont à PROSCRIRE en cette période de pandémie à Covid19 (6). En effet, il faut éviter le risque de réaction allergique croisée si le patient venait à être admis en réanimation pour une forme grave de Covid nécessitant l'administration de curares.

### Références :

(1) Florvaag E et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anesthesiol Scand* 2005 ; 49 :437-44.

(2) Florvaag E et al. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011 ; 66 :955-60.

(3) Mertes PM. et al. Relation curares et pholcodine. *Rev Fr Allergo.* 2012 ; 52 :185-88.

(4) ALPHO <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?breve892>

(5) Pater GH. Et al. Six years without pholcodine ; Norwegians are significant less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017 ; 72 :818-19.

(6) ANSM Point d'information du 17/04/2020 Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de Covid-19.



## Phénotypage de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) : un indispensable avant l'instauration d'une chimiothérapie par fluoropyrimidines

Dr Marion ALLOUCHERY, Pr Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Au travers d'une lettre aux professionnels de santé du 4 juin 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA), rappelle les recommandations relatives au dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'instauration d'une chimiothérapie par fluoropyrimidine.

Pour rappel, les fluoropyrimidines, représentées par le 5-fluoro-uracile (5-FU), la capécitabine et le tégafur, sont largement utilisées en oncologie dans les cancers digestifs, gastriques, du sein ou encore de la tête et du cou. En France, environ 100 000 patients reçoivent chaque année une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Ces cytotoxiques peuvent être responsables de toxicités sévères en particulier digestives ou hématologiques chez certains patients porteurs d'un déficit d'activité en DPD, une enzyme responsable de l'élimination des fluoropyrimidines. Ainsi, l'administration de fluoropyrimidines est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un déficit total en DPD à risque de toxicité létale (0,01 % à 0,5 % de la population caucasienne), et doit faire l'objet d'une adaptation des posologies et d'une surveillance clinique et biologique accrue chez les patients porteurs d'un déficit partiel en DPD (3 à 9 % de la population caucasienne). L'identification des patients à risque est rendue possible par le phénotypage de la DPD, reposant sur la mesure de l'uracilémie. L'uracile est en effet naturellement dégradée par la DPD, et des concentrations élevées ont été corrélées à un déficit en DPD.

En France, depuis avril 2019, la prescription et la délivrance des spécialités à base de fluoropyrimidines est conditionnée par l'obtention et la prise en compte de l'uracilémie avant l'initiation des traitements. Dans ce cadre, le médecin doit mentionner sur la prescription « *résultats de l'uracilémie pris en compte* » et le pharmacien doit vérifier la présence de cette mention sur l'ordonnance.

### Références :

ANSM. Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tégafur : dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'initiation des traitements pour identifier les patients à risque accru de développer une toxicité sévère. 04/06/2020

Loriot MA, Ciccolini J, Thomas F, 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 RNPgX. Bull Cancer. 2018 ;105 :397-407.

## CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en Santé  
2, avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43  
Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :  
[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

## NOTRE SITE INTERNET :

[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)

**Déclarez-nous vos effets indésirables sur**  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

**Abonnez-vous à notre bulletin sur**  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner)  
Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

## CONTACT

CRPV de Bordeaux -  
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord  
CHU Bordeaux  
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08  
Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :  
[pharmacovigilance@u-bordeaux.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux.fr)  
[pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr)

## CONTACT

CRPV de Poitiers  
Vie La Santé, Porte 5, 1<sup>er</sup> Etage  
CHU Poitiers  
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)  
Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :  
[pharmaco.clin@chu-poitiers.fr](mailto:pharmaco.clin@chu-poitiers.fr)

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).