



## SOMMAIRE

**Editorial** 1  
Nouvelles recommandations sur la  
supplémentation en vitamine D en  
pédiatrie

**A suivre...** 2  
Tofacitinib dans la polyarthrite  
rhumatoïde : confirmation du risque  
d'événements cardiovasculaires  
indésirables majeurs et de tumeurs  
malignes.

**Observation** 2  
Inhibiteur de la tyrosine kinase de  
Bruton et affections dentaires

**Littérature** 3  
IPP et risque de diabète de type 2

**Vos questions** 4  
linézolide et adaptation posologique  
chez l'insuffisant rénal

*Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : R. Barus, J. Béné, S.  
Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L.  
Carton, S. Deheul, J. Dekemp, L.  
Gaboriau, S. Gautier, A-L. Lefebvre, C.  
Potey, J. Pamart, G. Wabont*



# Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

## Numéro 74 : Mai 2022 - Juin 2022

### EDITORIAL - Nouvelles recommandations sur la supplémentation en vitamine D en pédiatrie : « *Neither too much, nor too little* »

Comme vous le savez, la supplémentation en vitamine D est conseillée depuis de nombreuses années (en raison d'un manque d'exposition au soleil et d'un manque d'apports alimentaires riches en vitamine D), en particulier en pédiatrie. Pourtant, jusqu'à ce jour, les recommandations n'étaient pas uniformes et n'avaient pas été mises à jour depuis 10 ans environ (les recommandations françaises datant de 2012 et les recommandations européennes de 2013). Ainsi, les experts de 9 sociétés savantes de pédiatrie se sont récemment réunis et ont publié, en avril 2022, un nouveau consensus sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent, afin, entre autres, de les uniformiser et de s'aligner sur les recommandations européennes (de 2013). Les recommandations ont ainsi été simplifiées avec une dose journalière recommandée de 400 à 800 UI/j pour les enfants âgés de 0 à 18 ans, ce qui correspond, par exemple, à 2 gouttes de ZYMA D® (contre 2 à 5 gouttes selon les anciennes recommandations). Pour certaines populations (absence d'exposition solaire, peau noire, obésité, alimentation végétane), la supplémentation recommandée est de 800 à 1600 UI/j. En cas d'inobservance, il peut être recommandé à partir de 2 ans, une supplémentation séquentielle : 50 000 UI x 4/an ou 80 000 à 100 000 UI x2 l'hiver. D'autres recommandations ont été émises sur le dosage sanguin de la vitamine D, les facteurs de risque de sur- ou sous- dosage, la supplémentation chez les nouveau-nés prématurés et les apports nutritionnels de calcium.

Les auteurs rappellent, comme l'ANSM et l'ANSES en leur temps, d'éviter les compléments alimentaires pour cette supplémentation et de privilégier les médicaments afin de limiter le risque de surdosages et intoxications (édito dans les Brèves de juillet 2021). Ce phénomène avait été détecté depuis plusieurs années par le réseau des centres de pharmacovigilance et les centres anti-poisons et avait fait l'objet d'une communication en janvier 2021 (1).

Avec ces nouvelles recommandations uniformisées et simplifiées, et la mise en lumière du risque de surdosage associé aux compléments alimentaires enrichis en vitamine D, on ne peut qu'espérer une prescription améliorée de cette supplémentation, avec une meilleure observance et adhésion au traitement.

<https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage>

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,  
**n'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

🐦 @crpv\_lille

## Observation : Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton et affections dentaires

Récemment, nous avons reçu deux observations concernant des patients pris en charge par des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). L'acalabrutinib et l'ibrutinib sont actuellement les 2 médicaments sur le marché en France dans cette classe. Ces médicaments sont indiqués dans le traitement de certaines hémopathies (leucémie lymphoïde chronique, lymphome à cellules du manteau et maladie de Waldenström). La première observation concernait un patient de 55 ans traité par acalabrutinib, qui a développé environ 2 mois après l'initiation du traitement une fragilité dentaire à type de cassures spontanées. La seconde observation concernait un patient âgé de 65 ans qui a présenté environ un mois après le début d'administration d'ibrutinib une douleur au niveau d'une prémolaire gauche nécessitant l'ablation de la dent qui s'est brisée spontanément lors de l'extraction. Les affections dentaires ne sont pas rapportées dans les monographies des inhibiteurs de BTK. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons un cas de troubles dentaires à l'origine de la dévitalisation de 2 dents et un cas de chute de dents, tous deux avec l'ibrutinib.

L'organe dentaire est un système complexe constitué par l'émail, la dentine et le ciment. La dentine qui entoure la pulpe est régulée par les odontoblastes et les odontoclastes. Les odontoclastes sont les cellules résorbantes de la dentine et du ciment sur lesquelles sont présentes les récepteurs RANK. La liaison de RANKL à son récepteur induit la phosphorylation de la BTK conduisant au phénomène d'odontoclastogénèse. Les inhibiteurs de la BTK que sont l'acalabrutinib et l'ibrutinib pourraient ainsi fragiliser l'organe dentaire en inhibant l'odontoclastogénèse, diminuant alors le remodelage de la dentine et du ciment.

Dans la base internationale de pharmacovigilance (Vigibase®), nous retrouvons plusieurs cas d'affections dentaires et de dents manquantes avec ces médicaments dont la majorité avec l'ibrutinib. Les effets rapportés étaient en majorité des troubles dentaires (64 cas), des fractures dentaires (45 cas), des chutes de dents (24 cas). Quelques cas de fragilité dentaire (3 cas), dent branlante (4 cas), mauvais état dentaire (2 cas), nécrose dentaire (1 cas) ont également été déclarés. Aussi, les cas d'affections dentaires et les dents manquantes sont 1,8 fois (ROR=1,8; IC95 % [1,5 -2,1]) plus déclarés avec les inhibiteurs de la BTK qu'avec les autres médicaments et 1,4 fois (ROR=1,4; IC95 % [1,2-1,6]) plus déclarés qu'avec les autres inhibiteurs de tyrosine kinase.

Ainsi, bien que non rapportées dans la monographie, une affection dentaire chez des patients ayant des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton doit faire évoquer une étiologie iatrogène.

(1) Merametsdjan, Phosphate et minéralisation dentaire : quel rôle pour les transporteurs de phosphate ? Thèse de doctorat soutenue en 2016

(2) Lossdörfer et al. *Calcified tissue international*. 2002;71(1).

(3) Zhu & al. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;2225

(3) Fukushima et al. *Eur J Oral Sci*. 2003 Aug;111(4):346-52

(4) Shinohara et al. *Cell*. 2008;132(5): 794-806.

## A SUIVRE ... : Tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde : confirmation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes.

Le tofacitinib (Xeljanz®) est décrit dans son RCP européen pour être à l'origine d'infarctus du myocarde (effet peu fréquent), de cancer du poumon, cutané non mélanomateux (également peu fréquents) et de lymphome (effet rare).

A la demande de la FDA, et afin d'évaluer le risque Ytterberg et al. ont mené une étude, publiée récemment, supportée par le laboratoire Pfizer commercialisant cette spécialité (1). Cette étude randomisée, en ouvert, de non-infériorité, a débuté en 2014 et incluait des patients de 50 ans ou plus présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active malgré un traitement par méthotrexate et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Les 4362 patients sélectionnés étaient randomisés en 3 groupes (1:1:1) : tofacitinib 5 mg 2/j, tofacitinib 10 mg 2/j, ou anti-TNF $\alpha$ .

Après un suivi médian de 4 ans :

- l'incidence de survenue des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès de cause cardiovasculaire, IDM et AVC non-fatal) était de 3,4 % sous tofacitinib (doses combinées) vs 2,5 % sous anti-TNF $\alpha$  (Hazard Ratio = 1,33 ; IC 95% [0,91-1,94])

- le risque de tumeurs malignes, hors cancers cutanés mélanomateux, était de 4,2 % sous tofacitinib vs 2,9 % sous anti-TNF $\alpha$  (HR = 1,48 ; IC 95 % [1,04-2,09]).

L'hypothèse de non-infériorité (borne supérieure de l'IC95 % du HR < 1,8) n'était pas démontrée.

L'ANSM alertait déjà en mars 2020 les professionnels de santé sur les résultats préliminaires de cette étude (2).

Aussi chez un patient traité par tofacitinib pour une PR et présentant des facteurs de risques cardiovasculaires, restons vigilants aux complications cardiaques et cancéreuses.

1. Ytterberg et al. *N Engl J Med*. 2022;386:316-326.

2. ANSM. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xeljanz-tofacitinib-les-resultats-preliminaires-dun-essai-clinique-indiquent-une-augmentation-du-risque-devenements-cardiovasculaires-et-de-tumeurs-malignes-en-comparaison-aux-anti-tnf-alpha>. Consulté le 21/06/22.

## Littérature : IPP et risque de diabète de type 2

Depuis la commercialisation de l'oméprazole en 1989, la prescription des IPP n'a cessé d'augmenter et ceux-ci font désormais partie des médicaments les plus fréquemment administrés dans le monde. Parallèlement, lors de leur utilisation prolongée, de nombreux effets secondaires ont été rapportés (fractures, hypomagnésémie, IRC, troubles cognitifs, diarrhée à *Clostridium difficile*, etc..) et les articles de la littérature médicale rappellent régulièrement la nécessité du respect des indications et de la durée d'utilisation (entre 4 à 8 semaines, en dehors notamment du contexte d'une infection à H. pylori ou de prévention des récives d'ulcères).

En 2016, les répercussions d'un traitement par IPP dans la physiopathologie des maladies métaboliques (obésité, insulino-résistance, stéatose hépatique non alcoolique et diabète) avaient été évoquées suite à une étude qui avait mis en évidence une altération du microbiote intestinal (au niveau de l'œsophage distal, de l'estomac, de l'intestin grêle et du colon) lors d'un traitement par IPP (1). Cependant, les données cliniques sont restées peu nombreuses et quelques études ayant porté sur un lien éventuel entre prise d'IPP et survenue de diabète ont mené à des résultats divergents (groupes hétérogènes, raisons méthodologiques).

Récemment (avril 2022), une étude cas-témoin italienne a été publiée (2). Elle a été effectuée à partir des données de la base nationale de santé italienne et s'est limitée à la Lombardie (qui représente 16 % de la population italienne). Ont été inclus les sujets de plus de 40 ans ayant reçu 2 prescriptions consécutives (espacées de moins de 6 mois) d'IPP entre 2010 et 2015. Etaient exclus les patients ayant reçu une prescription d'antihistaminique H2, d'antidiabétique et ceux présentant un ou des signes de diabète. Les patients ont été suivis à partir de la date de prescription de la 2<sup>ème</sup> ordonnance d'IPP jusqu'à la date de survenue du diabète ou jusqu'au 31/08/2021. Les cas représentaient donc les patients qui avaient développé un diabète pendant le suivi et les témoins étaient des sujets qui faisaient partie de la cohorte, qui étaient randomisés sur le sexe, l'âge et leur état clinique. Ils présentaient des caractéristiques de base commune sauf pour l'utilisation de molécules hypertensives et hypolipémiantes qui étaient plus importantes parmi les cas.

4 groupes de patients étaient constitués selon la durée du traitement :

- Traitement de moins de 8 semaines;
- Traitement entre 8 semaines et 6 mois;
- Traitement entre 6 mois et 2 ans;
- Traitement supérieur à 2 ans.

Au total, 777 420 patients de plus de 40 ans et prenant un IPP entre 2010 et 2015 remplissaient les critères d'inclusion et la cohorte a ainsi cumulé 4 783 445 personnes-années d'observation (moyenne 6,2 années par patient) et généré 50 540 diagnostics de diabète de type 2 avec un taux d'incidence de 10,6 cas pour 1000 personnes-années. Environ 50 % des patients étaient des hommes et l'âge moyen était de 66 ans, les IPP les plus prescrits étaient le pantoprazole et l'oméprazole.

L'étude a montré que, après ajustement sur différents facteurs confondants, l'utilisation prolongée d'IPP était associée à un risque accru de diabète, particulièrement chez les sujets âgés de 40 à 65 ans et ayant des antécédents médicaux plus complexes. En comparant par rapport au groupe ayant pris le traitement moins de 8 semaines, le risque était ainsi accru de 19 % (1,19 IC95 % : 1,15-1,24) chez les patients prenant un IPP pour une durée comprise entre 8 semaines et 6 mois, 43 % (1,43 IC95 % : 1,38-1,49) lorsque la durée de traitement était comprise entre 6 mois et 2 ans et 56 % (1,56 IC95 % : 1,49-1,64) lorsqu'elle était supérieure à 2 ans.

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer le lien entre un traitement par IPP et la survenue d'un diabète.

- L'hypomagnésémie engendrée par les IPP provoquerait une inflammation de bas grade et une insulino-résistance, facteurs de développement d'un syndrome métabolique;
- L'administration d'IPP serait associée à une diminution du taux d'insulin-like growth factor 1 (IGF-1), ce dernier ayant un impact sur l'homéostasie du glucose. De faibles taux d'IGF-1 sont retrouvés dans l'obésité, chez les patients présentant un syndrome métabolique ou un diabète;
- Les modifications du microbiote intestinal chez les patients recevant des IPP peuvent être à l'origine de modification de la sécrétion de « *glucagon like peptide* » (GLP-1), ce dernier ayant un rôle dans l'homéostasie du glucose et donc sur le risque de développer un diabète;
- L'activation du prégnane X récepteur par les IPP, également impliqué dans l'homéostasie du glucose.

Au total, au vu des répercussions du diabète sur la morbidité et la mortalité et de ses conséquences en termes de santé publique et de pratique médicale individuelle, ces données, même si elles doivent être confirmées, méritent à notre avis d'être prises en considération par les prescripteurs dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un traitement par IPP.

(1) Imhann et al. Gut 2016; 65(5): 740-748.

(2) Ciardullo et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2022.

## **Vos questions** : linézolide et adaptation posologique chez l'insuffisant rénal

*Nous avons récemment été interrogés concernant un patient atteint d'insuffisance rénale chronique sévère qui a présenté une pancytopenie environ dix jours après l'introduction d'un traitement par linézolide à la posologie habituelle recommandée chez le sujet normorénal, de 600 mgx2/j pour une infection cutanée. Les cliniciens souhaitent savoir si l'insuffisance rénale pouvait avoir favorisé la survenue de la myélotoxicité.*

La myélotoxicité du linézolide est bien décrite, avec 12,9 % des patients traités qui développent une thrombocytopenie et 5,6 % qui développent une anémie. La leucopénie voire la pancytopenie sont moins fréquentes mais bien décrites. Cette myélotoxicité est favorisée avec certitude par la durée de traitement mais l'accumulation de la molécule pourrait également impacter (1). Actuellement les données de la monographie ne sont pas très claires en ce qui concerne l'ajustement de la posologie chez l'insuffisant rénal. Actuellement, selon la monographie, aucun ajustement à la fonction rénale n'est nécessaire. Néanmoins, la monographie signale une accumulation des métabolites du linézolide (concentrations x 10) en 4.2. Posologie et en 5.2. Pharmacocinétique, une utilisation avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels en 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi, et un risque majoré de myélotoxicité chez l'insuffisant rénal sévère, devant conduire à une surveillance renforcée de la NFS, en 4.4. également. Ainsi, le rôle de la fonction rénale sur l'élimination du linézolide apparaît bien être un sujet et la question d'un impact sur les effets hématologiques du linézolide, bien pertinente.

Plusieurs éléments dans la littérature vont dans le sens d'un impact : tout d'abord, d'après une étude de pharmacocinétique, chez le patient normorénal ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée, le linézolide est majoritairement éliminé par voie urinaire (80 %), selon une cinétique non linéaire, avec une demi-vie de 5 à 7 heures (2). La monographie mentionne cependant une clairance extra-rénale représentant 65 % de la clairance totale du linézolide (en 5.2). De plus, chez l'insuffisant rénal sévère, le linézolide et ses métabolites s'accumulent (x2 et x3 respectivement), avec une compensation par élimination extra-rénale (3,4). Enfin, l'hématotoxicité du linézolide serait plus fréquente chez l'insuffisant rénal (5-7).

Ainsi, le groupe de travail SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française) - Groupe GPR (guide de prescription et rein), sur la base de considérations PK/PD et des cas de pharmacovigilance, recommandent conjointement une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal sévère (DFG<30mL/min), à 600mg/j, hors infections sévères en réanimation, pour diminuer le risque d'hématotoxicité.

A noter, le tédizolide, autre molécule de la classe des oxazolidinones, ne s'accumule pas chez l'insuffisant rénal, et présente une moindre hématotoxicité. Nous ne savons pas, à l'heure actuelle, si la myélotoxicité sous linézolide est un facteur qui conduit à un risque accru de myélotoxicité sous tédizolide. Cependant, quelques cas d'hématotoxicité sous linézolide résolutive sous tédizolide ont été décrits (8-9).

Au total, le risque d'hématotoxicité sous linézolide pourrait bien être majoré en cas d'accumulation et une insuffisance rénale peut y participer. Chez l'insuffisant rénal sévère avec DFG<30mL/min, il est recommandé par la SPILF d'adapter la posologie de linézolide à 600mg/j. Dans tous les cas, une surveillance régulière de la NFS est nécessaire.

(1) Crass RL et al. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:1–10.

(2) Slatter JG et al. Drug Metab Dispos 2001; 29(8): 1136-45.

(3) Souza E et al. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Apr 21;64(5):e00027-20.

(4) Brier ME et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(9): 2775-80.

(5) Cossu AP et al. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(1):23-8.

(6) Matsumoto K et al. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(3):242-7.

(7) Matsumoto K et al. Int J Antimicrob Agents 2010; 36(2): 179-81.

(8) Kobayashi S et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021 Sep;59(9):627-629.

(9) Ueda T et al. J Infect Chemother. 2022 Jul;28(7):1023-1028.

**Nous vous informons que le CRPV s'est doté d'un site internet :**

<http://www.pharmacovigilance-npdc.fr>

**Vous y trouverez, entre autres, un accès direct pour la déclaration en ligne de vos effets indésirables ou pour nous poser vos questions concernant les médicaments.**

**Ce site est destiné à favoriser et simplifier votre travail de pharmacovigilant :**

**n'hésitez pas à vous en servir !**