

CAS CLINIQUES

Céline LENGELLÉ

Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de
Loire , de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur
le médicament

1

DES EI PAS TOUJOURS CONNUS....



CAS CLINIQUE 1

- Petite fille avec LAL de type 2 en cours de chimiothérapie avec cyclophosphamide, MESNA, cytarabine, PEG-asparaginase, dexaméthasone et 6-mercaptopurine (posologie augmentée pour la dernière cure).
- Autres traitements : Bactrim® (traitement préventif 3/sem), Tercian® et Laroxyl®.
- Majoration des épisodes d'hypoglycémies , déjà connus mais asymptomatiques
- Pas de facteur de risque retrouvé en dehors d'une anorexie depuis environ 1 mois

CAS CLINIQUE 1

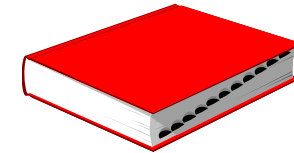
- Etiologie médicamenteuse ?
- Si oui quels sont les médicaments ?
- Quelle est la conduite à tenir ?

CAS CLINIQUE 1

ANALYSE



- Délai de survenue : compatible avec le rôle de tous les médicaments.



- Données disponibles

- Bactrim® : hypoglycémies sont rapportées (structure proche des sulfamides hypoglycémifiants), dose-dépendantes (surdosage, IR), régressent à la diminution de posologie ou à l'arrêt
- asparaginase : hypo (forme non pégylée) et hyperglycémies (forme pégylée), en cours de traitement
- 6-mercaptopurine : hypoglycémies (++ jeunes enfants)
- Pas de cas d'hypoglycémie retrouvé avec le Tercian®, le Mesna, la cytarabine et le cyclophosphamide

CAS CLINIQUE 1

SYNTHESE

- Rôles du Bactrim ® (Ø surdosage) et de la peg -asparaginase (Ø en cours de traitement) ne sont pas retenus
- Rôle ++ de la 6-mercaptopurine : hypoglycémies de jeun, plus fréquentes chez les enfants (+++ < 6 ans car réserve lipidique et en glycogène plus faible). Mécanisme n'est pas connu, hypothèse : secondaire au métabolite 6-MMP qui entraverait la glycogénolyse et néoglycogénèse avec un effet dose-dépendant.
- Conduite à tenir : prise plutôt le matin, fractionner la dose en 2 prises par jour et manger des glucides complexes

=> majoration d'hypoglycémies de jeun ayant pu être favorisées par l'augmentation de posologie de la 6-mercaptopurine

LORSQUE L'ON PERD L'ÉQUILIBRE...



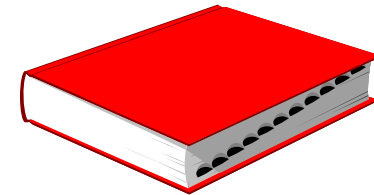
CAS CLINIQUE 2

Homme de 75 ans, diabétique de type 2 traité par insuline lente (50 UI-0-30 UI) et insuline rapide selon la glycémie capillaire. Diagnostic de LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique traité par 5-azacitidine et idarubicine

- Après le 4^e cycle de 5-azacitidine, patient présente des glycémies capillaires plus élevées 2 à 3 jours après le début de la cure, nécessitant des doses d'insuline plus élevées
- Facteur de risque non retrouvé : modifications de l'alimentation, de l'activité physique, corticothérapie
- Ces hyperglycémies capillaires sont confirmées et surviennent entre J4-J12 de chaque cure de 5-azacitidine.

CAS CLINIQUE 2

- Chronologie : rôle très suggestif de la 5-azacitidine.
- RCP : EI n'est pas rapporté



Qu'en pensez vous ?

CAS CLINIQUE 2

ANALYSE

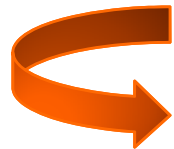


○ Données disponibles

- BNPV : Ø
- Bibliographie : cas rapporté avec un autre agent hypométhylant (décitabine) et cas rapportés d'hyperglycémies sévères dans les essais cliniques avec 5-azacitidine.

Hypothèse: mécanisme épigénétique avec induction d'une hypométhylation au niveau des cellules β des îlots pancréatiques

=> diminution significative de la sécrétion d'insuline



Publication (1^{er} cas rapporté)

Ponard et al, Glycemic dysregulation in a patient with type 2 diabetes treated with 5-azacitidine : a case report. Journal of Medical Case Reports. 2018

NE PAS SE FIER AUX APPARENCES...



CAS CLINIQUE 3

- 1^{er} cas : Femme de 65 ans traitée par Stagid® 700 mg : 2 cp/j depuis 5 ans

En avril 2014 : consulte pour diarrhées +++

examen clinique = RAS

ont débuté peu après la prise du « générique » délivré par le pharmacien

→ rôle du générique ??

Arrêt du générique au bout de 10 jours : évolution favorable

Pas de récurrence ultérieure → même après reprise Stagid®

- 2^{ème} cas de diarrhées chez un patient bien équilibré par Stagid®
examen clinique = RAS

Chronologie identique après substitution par générique

CAS CLINIQUE 3

le médecin suspecte le générique Metformine Mylan®



→ appel au CRPV

Déclaration 2 cas de diarrhées avec Metformine Mylan ®

CAS CLINIQUE 3

ANALYSE



Délai de survenue des diarrhées et évolution favorable à l'arrêt
→ rôle de Metformine Mylan®

Diarrhées avec metformine : souvent début traitement et dose-dépendantes

Stagid® et Glucophage® : 2 sels différents

Stagid® = embonate de metformine

↳ Aucun générique !

1 cp à 700 mg = 280 mg de metformine base (**560 mg de metformine**)

Glucophage® = chlorhydrate de metformine

↳ 20 génériques dont Metformine Mylan®

1 cp à 500 mg = 390 mg de metformine base (**780 mg de metformine**)



CAS CLINIQUE 3

Stagid 700 mg, comprimé sécable : Rupture temporaire d'approvisionnement, remise à disposition progressive à partir de fin mai 2014 - Adaptations posologiques nécessaires lors du remplacement par une alternative thérapeutique.

Spécialités	Stagid* 700 mg	Glucophage* 500 mg et génériques	Glucophage* 850 mg et génériques	Glucophage* 1000 mg et génériques
Sel de metformine	embonate	chlorhydrate	chlorhydrate	chlorhydrate
Quantité de metformine base	280 mg	390 mg	662,9 mg	780 mg

Aussi, s'agissant de deux sels différents, l'ANSM attire l'attention des prescripteurs sur le fait que :

- **il n'existe pas d'équivalence de dose entre ces 2 formes**
- il est indispensable d'adapter la posologie de l'antidiabétique

choisi en fonction de l'état clinique du patient, son bilan biologique et la quantité de metformine base correspondante. »

CAS CLINIQUE 3

CONCLUSION

Non équivalence de dose entre les 2 sels de metformine

+

Rupture de stock de Stagid®

or pas de substitution possible à posologie égale

Information faite par ANSM sur la nécessité d'une adaptation posologique

Informations

- non connue du médecin ?
- non connue du pharmacien ?





UN EFFET RARE.....
L' EFFET BÉNÉFIQUE...OU DÉSIRABLE!

CAS CLINIQUE 4

- Femme de 48 ans avec HTA , I cardiaque, présente des œdèmes des MI depuis plusieurs mois.
- Traitement au long cours : amlodipine, valsartan, spironolactone, nébivolol, atorvastatine, ésoméprazole, escitalopram, oxazépam et tramadol
- Introduction d'un traitement par dulaglutide 1, 5mg/sem pour un diabète de type 2

 régression des œdèmes des MI puis une disparition 3 mois après le début du dulaglutide

Arrêt du dulaglutide (raison inconnue) pendant 2 mois => récurrence des œdèmes des MI ne régressant pas malgré introduction d'hydrochlorothiazide

Reprise du dulaglutide (sans autre modification de traitement) => disparition des œdèmes des MI



CAS CLINIQUE 4

- Délai de survenue et évolution

↪ Rôle du dulaglutide

- Données disponibles :

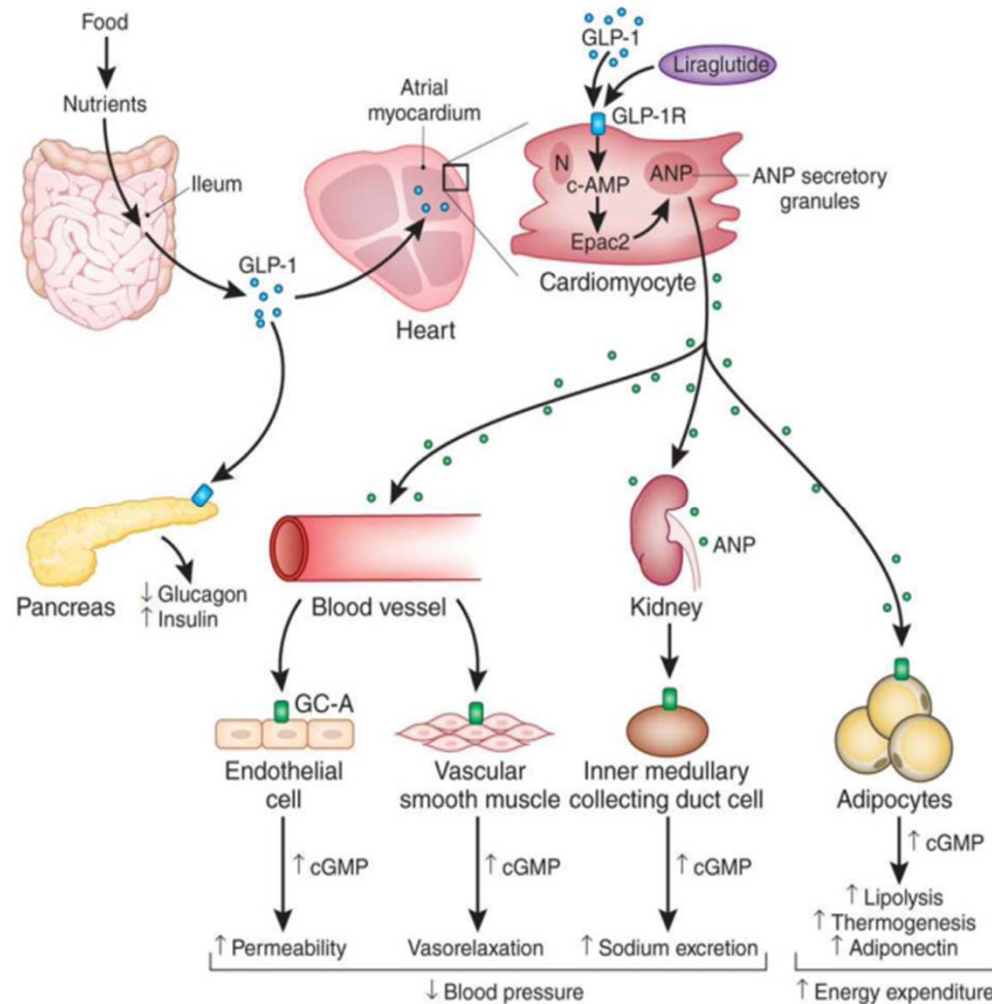
- données animales : effet diurétique et natriurétique du GLP-1 et de ses agonistes.

↑ débit de perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire / fraction de sodium excrétée

↓ Absorption proximale tubulaire du sodium



CAS CLINIQUE 4



- GLP-1 inhibe l'isoforme 3 de l'échangeur Na^+/H^+ (NHE3) impliqué dans la réabsorption transépithéliale de sodium et de bicarbonate dans le tubule proximal rénal.
- liaison du GLP-1 à ses récepteurs GLP-1R active la voie de signalisation AMPc/protéine kinase A, entraînant une phosphorylation de la protéine kinase A du NHE3.



inhibition de l'échange Na^+/H^+ médié par le NHE3 dans le tubule proximal entraînant une diminution de la réabsorption de sodium, de bicarbonate et d'eau.

CONCLUSIONS



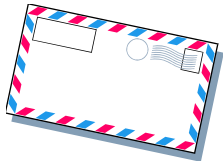
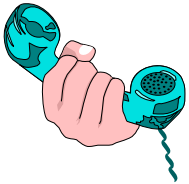
- Surveillance post AMM des EI est nécessaire car seul les EI fréquents (1-10 %) sont connus au moment de la commercialisation
- Déclarer +++ même si
 - EI connu mais grave
 - EI inconnu (1^{er} cas ??)
- Aide au diagnostic lorsque pathologie peut être d'origine médicamenteuse
- Aide pour connaître le/les médicament(s) en cause

POUR CONTACTER LE CRPV

**Centre Régional de Pharmacovigilance
CHRU - 37044 Tours Cedex**

tel : 02 47 47 37 37 (8h30 à 18h sauf we)

Fax : 02 47 47 38 26



↳ **téléphone** : échanges, réponse rapide

↳ **fax ou courrier**

↳ **crpv@chu-tours.fr**