Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson

Centre hospitalier de Colmar
michelgerson@gmail.com

Esmya® : des cas d'hépatite fulminante

• Mots clés : récepteurs à la progestérone ; agents modulateurs ; acetate d'ulipristal ; hépatites [progesterone receptor; biomodulators; ulipristal acetate; hepatitis]

Les Agences chargées du médicament en Europe (EMA) et en France (ANSM) ont signalé la survenue d'atteintes hépatiques graves rapportées lors de traitements par un progestatif indiqué dans le traitement des fibromes, l'ulipristal acétate (Esmya®).

L'EMA a attribué à Esmya® deux indications : le « traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer » et le « traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer ».

Une efficacité minime à modérée dans le traitement des fibromes

Ce médicament, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (MSRP), a fait l'objet de trois avis de la Commission de la Transparence en 2012, 2015 et 2016. Esmya® a été crédité d'une ASMR IV (amélioration du service médical rendu mineure) par rapport à la leuproréline dans la première indication ; il permet de diminuer l'abondance des saignements. Il a été crédité d'une ASMR V (pas d'amélioration) dans la seconde. La lecture de ces avis (disponibles sur www.has-sante.fr) permet de conclure

que l'apport thérapeutique d'Esmya® est limité. Une revue *Cochrane* a analysé l'ensemble des essais randomisés concernant les MSRP [1]. La conclusion des auteurs (traduite en français par le Centre Cochrane, France) est la suivante : « Les données probantes issues d'un ECR n'ont montré aucune différence entre l'acétate de leuprolide et les MSRP en ce qui concerne l'amélioration de la qualité de vie et les symptômes hémorragiques ».

ANSM : une information sommaire des prescripteurs

L'EMA a fait état de 63 cas d'atteintes hépatobiliaires rapportés jusqu'au 30 septembre 2017 et a ouvert une enquête au mois de novembre 2017. L'*European pharmacovigilance risk assessment committee* (PRAC) examine les données disponibles et statuera au plus tard le 31 mai 2018. Les études cliniques concernant ce médicament ont été arrêtées dans tous les pays européens, à l'exception de la Suède. L'ANSM a attendu le 31 janvier pour diffuser une « Lettre aux professionnels de santé », datée du 24 janvier. Cette lettre fait état de quatre cas d'hépatite aiguë, dont trois ayant nécessité une transplantation hépatique, rapportés chez des patientes

traitées par Esmya®. Malheureusement, l'ANSM ne donne aucun détail sur ces quatre cas. Mais on peut déduire de la lecture des conseils diffusés aux prescripteurs et aux femmes qu'il s'agit probablement d'hépatites fulminantes qui ne peuvent être ni prévues ni prévenues.

Exposer des femmes traitées pour une pathologie bénigne par un médicament d'intérêt thérapeutique réduit avec un tel risque nous paraît inacceptable et met en jeu la responsabilité du fabricant, des agences sanitaires et des prescripteurs. C'est donc logiquement que le PRAC (www.ema.eu) a proposé et diffusé le 9 février les recommandations suivantes :

- « ne pas initier de nouveaux traitements par Esmya® ;
- ne pas débuter de nouveaux cycles de traitement (3 mois) chez des patientes précédemment traitées ;
- effectuer un bilan hépatique au moins une fois par mois pour les patientes en cours de traitement ».

1. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 26 ; 4 : CD010770. Doi : 10.1002/14651858. CD010770.pub2.

Sécurité d'emploi de la metformine

• Mots clés : metformine [metformin]

L'ANSM a récemment rappelé que la metformine pouvait être utilisée dans l'insuffisance rénale modérée à condition que la posologie soit adaptée ; c'est l'occasion de passer en revue la sécurité d'emploi de la metformine au fil des âges et lors de diverses pathologies associées. Ce mois-ci, nous abordons la grossesse, l'allaitement et la carence en vitamine B12. Dans un prochain numéro, nous passerons en revue la sécurité d'emploi de la metformine en présence de diverses comorbidités et complications du diabète.

Prescrire la metformine pendant la grossesse ?

En France, l'utilisation de la metformine n'est pas recommandée au cours de la grossesse. Il n'en est pas de même dans plusieurs pays anglo-saxons où la metformine est recommandée dans le traitement du diabète gestationnel, notamment en Nouvelle-Zélande [1] et au Royaume-Uni [2]. Dans ce dernier pays, l'organisme officiel NICE a introduit en 2015 la recommandation suivante : « proposer la metformine aux femmes

atteintes de diabète gestationnel si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints en 1 à 2 semaines avec des modifications des habitudes alimentaires et de l'activité physique », réservant ainsi l'insuline aux contre-indications et aux refus de la metformine.

Qu'en est-il de la sécurité d'emploi de la metformine lors des différentes périodes de la grossesse ?

L'utilisation de la metformine pendant la grossesse a fait l'objet d'une mise

au point récente [3] et, en France, le Groupe de Travail (GT) concerné de l'ANSM¹ a demandé au laboratoire commercialisant le principe une « revue des données de sécurité de l'utilisation de la metformine au cours de la grossesse ». En effet, le GT avait noté que « l'évaluation des derniers rapports périodiques de sécurité, couvrant la période 2012-2015, a identifié une augmentation de trois fois des cas d'exposition au cours de la grossesse et une augmentation des signalements d'issues défavorables de grossesses (anomalies cardiaques, fausses couches spontanées) » ; il avait aussi noté « une utilisation hors AMM accrue de la metformine dans cette indication ».

Premier trimestre : quel risque pour le fœtus ?

Les données disponibles concernent surtout des patientes traitées pour syndrome des ovaires polykystiques. L'ensemble des études, dont une méta-analyse effectuée chez 351 femmes traitées pour dystrophie ovarienne et exposées à la metformine, ne montrent pas d'augmentation significative du risque de malformation.

Pour mémoire, l'hyperglycémie est une cause de malformations, ce qui doit être pris en compte dans l'analyse des études. Le CRAT (www.lecrat.fr) conclut : « Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au premier trimestre sont très nombreuses et rassurantes ». Par ailleurs, des études incluant des enfants dont la mère a été traitée par metformine, n'ont pas mis en évidence d'effet défavorable lors d'un suivi limité à 2 ans.

Prescrire la metformine pendant l'allaitement ?

Le CRAT résume ainsi les données disponibles sur l'allaitement : « la quantité

¹Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement. Séance du 17 novembre 2016.

de metformine ingérée via le lait est très faible (moins de 1 % de la dose maternelle (en mg/kg) et chez les enfants allaités la concentration plasmatique de metformine est faible (jusqu'à 10 à 15 % de celle de la mère sur un effectif restreint). Aucun événement particulier n'a été signalé chez plus de 60 enfants allaités de mères recevant de la metformine ». « Au vu de ces éléments, l'utilisation de la metformine est possible chez une femme qui allaite (sauf en cas de prématurité ou d'altération de la fonction rénale de l'enfant) ».

Doser systématiquement la vitamine B12 ?

De longue date, il a été observé des carences en vitamine B12 chez des patients traités par metformine. Plusieurs études observationnelles ont montré une baisse de la vitamine B12 sérique chez 5 à 20 % des patients traités par metformine, mais la responsabilité de la metformine est restée longtemps controversée en l'absence d'essais randomisés.

Nous disposons actuellement de plusieurs essais randomisés. Six d'entre eux ont fait l'objet d'une méta-analyse qui a montré une concentration sérique de vitamine B12 significativement plus basse chez les traités par metformine par rapport aux patients sous placebo ou rosiglitazone [4]. Cet effet paraît dose-dépendant. Postérieurement à cette méta-analyse, une analyse secondaire des données du grand essai randomisé de prévention DPP et de l'étude en ouvert (DPPOS) qui a suivi montre, qu'à cinq ans, une concentration sérique basse de vitamine B12 est plus fréquente dans le groupe metformine par rapport au groupe placebo [5]. Ces auteurs, comme d'autres [6], suggèrent d'envisager un dosage systématique de la

vitamine B12 chez les patients sous metformine. Mais, en l'absence de données solides sur la portée clinique de ces anomalies biologiques, il n'y a pas consensus. En pratique, le prescripteur doit être attentif à la survenue de signes hématologiques ou neurologiques discrets évoquant une carence en vitamine B12 et si besoin mettre en route un traitement par vitamine B12 administrée par voie orale, sans arrêter la metformine [7].

1. Ministry of Health. Screening, diagnosis and management of gestational diabetes in New Zealand : a clinical practice guideline. Wellington : Ministry of Health. 2014 <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/screening-diagnosis-management-of-gestational-diabetes-in-nz-clinical-practice-guideline-dec14-v2.pdf>
2. NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
3. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017 ; 60 : 1612-19.
4. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One* 2014 ; 9 : e100379. doi : 10.1371/journal.pone.0100379.
5. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Diabetes prevention program research group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 1754-61.
6. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010 ; 340 : c2181.
7. Andrés E. Metformine et déficit ou carence en vitamine B12 : quel impact pour le clinicien ? *Med Ther* 2016 ; 22 : 280-83.

~ Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.