



JUILLET-AOÛT 2018

SOMMAIRE

CAS D'ICI ET D'AILLEURS



- Inhibiteurs de la pompe à protons et fractures
- Réactions croisées aux quinolones
- Portail de signalement des effets indésirables
- Terbinafine et rétention urinaire

LITTÉRATURE



- Résistance au Clopidogrel, la suite !
- Bon usage des collyres mydriatiques
- Hypersensibilité immédiate au Paclitaxel, penser à l'huile de Ricin !

INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



- Valsartan, point d'info
- Risque d'erreur médicamenteuse entre XEPLION® et TREVICTA®
- Risque d'erreur médicamenteuse entre VIPERFAV® et VIPERATAB®





Inhibiteurs de la pompe à protons et fractures (C. Boulay)

Nous avons été contactés par un médecin de la région au sujet d'une patiente de 65 ans, qui a présenté plusieurs fractures vertébrales alors qu'elle était traitée par IPP. Une ostéodensitométrie osseuse a été réalisée, laquelle montrait une simple ostéopénie.

Il s'agit effectivement d'un effet renseigné dans la monographie de tous les IPP.

Devant des résultats discordants dans la littérature concernant l'association IPP et le risque de fractures osseuses, la US Food and Drug Administration (FDA) a commandité, en 2010, sept études sur le sujet. Toutes sauf une confirmaient le risque de fracture.

Cette discordance pourrait être liée à un **sur-risque réel mais modeste des IPP au long cours dans les populations ayant des facteurs de risque d'ostéoporose mais également à l'existence de facteurs confondants** ayant échappé aux ajustements, les IPP pouvant être un marqueur de comorbidités associées à un plus grand risque osseux.

Les hypothèses soulevées pour expliquer ces fractures survenant lors de traitements par IPP :

- La suppression acide pourrait **réduire l'absorption de calcium** en empêchant l'ionisation du calcium à partir des sels de calcium insolubles ingérés, étape fondamentale pour l'absorption du calcium. Il s'agit là d'une explication intuitive mais non établie, le rôle du pH dans l'absorption du calcium étant controversé.

Toutefois, compte tenu de la faiblesse du lien entre les apports en calcium et le risque fracturaire, il paraît difficile de retenir cette seule hypothèse.

- Conséquence indirecte de l'hypochlorhydrie, la **diminution progressive des stocks de vitamine B12**, constitue peut-être une piste complémentaire. De faibles valeurs de vitamine B12 associées à des densités osseuses basses ont été rapportées.

Comme tous les anti-sécrétoires gastriques, les IPP peuvent réduire l'absorption de la vitamine B12, en raison de l'hypo – ou achlorhydrie. Ils sont donc susceptibles d'entraver la dissociation de la vitamine B12 avec les protéines alimentaires, entraînant une diminution de l'absorption de vitamine B12 d'origine alimentaire.

Selon ces hypothèses, les IPP diminueraient donc la densité et la résistance osseuses.

Les monographies des IPP mentionnent donc que les IPP peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés.

Il s'agirait d'un **effet dose et durée dépendants** (traitement prolongé, > 1 an) Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Les patients présentant un risque d'ostéoporose devront être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors.

Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy 2008;28:951-9.

Macaigne. Effets secondaires des IPP au long cours. Post'U FMC Gastrologie. 2018





Réactions croisées aux quinolones (G. Bertoliatti)

Le mois dernier, nous avons été interrogés sur la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisées au sein des fluoroquinolones. Un case report publié dans le journal *Thérapie*¹ revient sur le risque de réactions croisées au sein de la famille des quinolones.

Il s'agit d'une observation portant sur une enfant de 13 ans, sans antécédent d'allergie et chez qui de l'Ofloxacin a été prescrite pour une infection urinaire à E coli. 30 minutes après la première prise, elle a développé un choc anaphylactique.

Après cet épisode, la patiente est testée (prick-tests et tests intradermiques) avec la lévofloxacin et la ciprofloxacine. Les prick tests cutanés étaient négatifs. Les tests intradermiques étaient positifs pour ces deux produits avec un prurit associé.

Les études publiées au sujet des réactions croisées aux quinolones montrent que le taux de réactions croisées au sein de la famille des quinolones est important et qu'en cas d'allergie à une quinolone, toutes les autres doivent être évitées.

Par ailleurs, selon certains auteurs², un mécanisme pseudo allergique pourrait également expliquer ces réactions. Le risque d'une réaction croisée ne peut donc être écarté qu'après la réalisation d'un test de provocation orale.

Portail de signalement des effets indésirables (B. Chretien)

Les Centres Régionaux de PharmacoVigilance de Caen et de Rouen ont mis en place en collaboration avec le Centre d'Addictovigilance de Caen un poster afin d'informer sur le Portail des signalements.

Ce portail est un site commun aux usagers et professionnels pour signaler facilement, à tout moment, un événement sanitaire indésirable. L'objectif est de renforcer la vigilance en matière de sécurité sanitaire et de simplifier les démarches de signalement.

Vous pouvez télécharger ce poster via [ce lien](#), l'imprimer et l'afficher dans vos établissements, cabinets libéraux et pharmacies.

1. *Anaphylactic shock secondary to oral ofloxacin administration with cross-reactivity to levofloxacin and ciprofloxacin.* Bouraoui Ouni and Al. *Thérapie.* 2018

2. *Hypersensibilité croisée aux quinolones: s'agit-il d'une réaction pseudo-allergique?* Ladhari et al, *Revue Française d'Allergologie,* 2017





Terbinafine et rétention urinaire (B. Chretien)

Vous nous avez rapporté un cas de rétention urinaire chez un patient de 45 ans, traité par terbinafine par voie orale pour une onychomycose, et survenant le lendemain de l'initiation du traitement, associé à des nausées et diarrhées.

La terbinafine a été arrêtée et les symptômes se sont amendés rapidement.

La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines utilisé notamment dans le traitement des onychomycoses et des dermatophyties.

Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène époxydase. L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.

D'autres cas rapportés

Trois autres cas ont été rapportés dans la Base Française de Pharmacovigilance.

Dans le premier cas, la rétention urinaire survenait chez un homme de 69 ans environ 2 heures après l'administration de terbinafine, pendant quelques heures, et réapparaissait systématiquement après chaque administration. Disparition rapide des symptômes à l'arrêt.

Dans les 2 autres cas, les troubles urinaires sont apparus au moins 10 jours après l'introduction du traitement, avec résolution des symptômes à l'arrêt de la terbinafine.

Selon les données de la FDA, au moins 28 personnes ont rapporté souffrir de rétention urinaire pendant un traitement par terbinafine. Parmi eux 85% étaient des hommes, 57% avaient 60 ans ou plus et 57% avaient pris la terbinafine pendant moins d'un mois.

Il semble donc possible que la terbinafine puisse entraîner dans de rares cas une rétention urinaire chez certains patients, bien que nous n'ayons pas d'explications sur le mécanisme pouvant être à l'origine de tels effets.

Cet effet indésirable semble plus toucher les hommes et régresser rapidement à l'arrêt.





Résistance au Clopidogrel, la suite ! (v. Barbay et C. Boulay)

Certains d'entre vous se sont étonnés de ne pas voir mentionnés les tests phénotypiques dans l'article concernant l'évaluation des résistances au Clopidogrel d'un précédent Vigiking.

Hyperréactivité plaquettaire multifactorielle

En effet, l'**hyperréactivité plaquettaire sous traitement** retrouvée chez 30-50% des patients traités par Clopidogrel, pouvant aller jusqu'à la résistance totale est **multifactorielle** et ne se limite pas au polymorphisme génétique de l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450, sujet développé dans un précédent numéro du Vigiking.

L'**observance thérapeutique** du patient est évidemment un facteur essentiel. De plus, certaines **comorbidités** ont été décrites comme influençant la réponse au clopidogrel : un indice de masse corporelle (**IMC**) élevé, le **diabète** et un état **inflammatoire** peuvent diminuer l'efficacité du clopidogrel ou encore les **interactions avec le CYP2C19**, notamment celle avec les IPP.

De nombreuses études ont démontré qu'une hyperréactivité plaquettaire sous traitement par Clopidogrel était associée à une augmentation du risque d'évènements ischémiques.

Tests fonctionnels plaquettaires, quelle place ?



A noter que la résistance à l'aspirine peut aussi être recherchée par des tests fonctionnels plaquettaires.

Il existe des tests fonctionnels plaquettaires permettant d'évaluer la variabilité de réponse au Clopidogrel chez un patient traité en appréhendant l'ensemble de ces facteurs. Les tests disponibles sont nombreux incluant des tests rapides réalisables au lit du patient (VerifyNow P2Y12 assay) et des tests conventionnels faits au laboratoire d'hémostase. Au CHU de Rouen, deux tests fonctionnels sont associés : l'agrégométrie optique et le PFA-100 P2Y. Au CHU de Caen, le test pratiqué est l'agrégométrie optique.

Ces tests pourraient être utiles en pratique clinique pour le suivi thérapeutique des patients à risque¹. Cependant, plusieurs études ont échoué à prouver l'intérêt d'un traitement antiagrégant plaquettaire adapté au monitoring biologique (ANTARCTIC, GRAVITAS).

Si jusqu'en 2017 la société européenne de cardiologie (ESC) ne les recommande pas en routine, la récente publication du Lancet, Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial, (août 2017) reprise dans le Journal of the American College of Cardiology en mars 2018 semble relancer le débat².

Enfin, la recherche d'une résistance aux anti-agrégants plaquettaires avant procédure de pose de stent intracrânien est indiquée. Les résultats obtenus conditionnent une adaptation des doses et permettent une diminution des complications thrombotiques³.

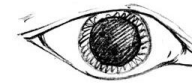
¹ Platelet Function Testing in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Observational Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Aug;26(8):1864-1873

² Genotype-phenotype association and impact on outcomes following guided de-escalation of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients. Journal of the American College of Cardiology. Volume 71, Issue 11 Supplement, March 2018

³ Standard vs Modified Antiplatelet Preparation for Preventing Thromboembolic Events in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity Undergoing Coil Embolization for an Unruptured Intracranial Aneurysm: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2015 Jul;72(7):764-72

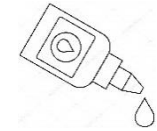


Bon usage des collyres mydriatiques (R. Louche et E. Labbe) 1/2



Pour obtenir une dilatation pupillaire (mydriase) par paralysie du sphincter irien et une paralysie de l'accommodation (cycloplégie) afin de préparer certains examens d'ophtalmologie ou certaines opérations, deux types de collyres sont utilisés:

- les agents anticholinergiques et antimuscariniques représentés par les collyres atropiniques et dérivés : atropine (FAURE®, ALCON®), cyclopentolate (SKIACOL®), tropicamide (MYDRIATICUM®)
- les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine (NEOSYNEPHRINE FAURE®).



Pharmacologie

Lors de l'instillation d'une goutte de collyre mydriatique, on estime que 90% de la quantité de principe actif passe dans la circulation générale¹. En effet, seule une faible proportion du principe actif agit localement en atteignant la chambre antérieure de l'œil. Le reste est rapidement drainé par le canal lacrymo-nasal ce qui favorise un passage systémique à l'origine d'effets indésirables qui peuvent être potentiellement graves.

L'atropine et ses dérivés inhibent le système parasympathique par une action antagoniste compétitive des récepteurs muscariniques. En cas de passage systémique, on peut observer des effets notamment au niveau digestif (constipation), cardiaque (tachycardie) et du système nerveux central (excitation, agitation...).

La phényléphrine a des propriétés sympathomimétiques alpha 1, c'est un puissant vasoconstricteur pouvant être responsable d'une hypertension artérielle et d'une diminution du débit cardiaque.

Populations à risque



- Chez les **personnes âgées**, à forte dose, l'atropine peut entraîner des effets au niveau du système nerveux central se manifestant par une excitation, des troubles de la démarche, de la parole, des vertiges, des troubles de la vue et de la mémoire ou des hallucinations.



- Chez les **enfants**, il y a un risque plus important de développer des effets indésirables systémiques. En effet, ils sont plus sensibles aux effets centraux de l'atropine et de ses dérivés en comparaison aux adultes. Des cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, ont été rapportés chez des enfants souvent dans le cadre d'une association de collyres mydriatiques.
- Chez le **prématuré et le nouveau-né**, il convient d'adopter tout particulièrement une grande prudence en raison des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et des risques hémodynamiques.

Les effets neuropsychiatriques de type convulsions, délires, agitations, troubles de la régulation thermique sont les effets indésirables les plus fréquents et les plus sévères. Ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital principalement chez les enfants de moins de 8 ans.



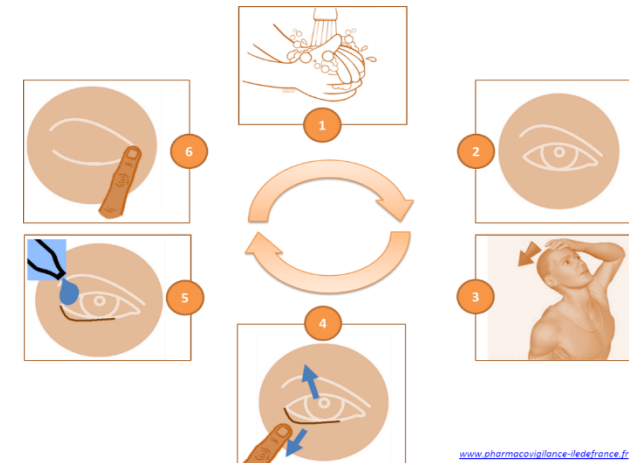


Bon usage des collyres mydriatiques (R. Louche et E. Labbe) 2/2

Les règles de bon usage établies dans le rapport de l'ANSM visent à prévenir le passage systémique des collyres mydriatiques.

En pratique, informez les patients de :

- Se laver les mains.
- Tirer la paupière vers le bas tout en regardant vers le haut et déposer une goutte de collyre entre la paupière et le globe oculaire (cul-de-sac conjonctival)
- **Appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant 1 minute afin d'occlure les points lacrymaux et éviter le passage systémique**
- Essuyer le collyre qui s'écoule sur la joue afin d'éviter tout risque d'ingestion



www.pharmacovigilance-iledelfrance.fr

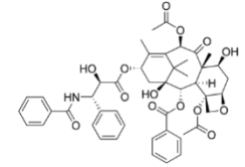
Règles de bon usage

- Limiter l'administration à une seule goutte de collyre par œil.
- Ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné
- Surveiller étroitement les enfants durant les 30 minutes après l'administration
- **Ne pas utiliser pendant le port de lentilles de contact hydrophiles**, car les substances risquent de s'y fixer.
- Ne pas conserver un flacon de 10ml plus de 15 jours après la première utilisation.
- Ne pas utiliser chez les personnes présentant une prédisposition à un glaucome à angle fermé liée à une malformation anatomique : angle irido cornéen étroit, syndrome de l'iris plateau ou dilatation de la pupille à la suite d'un long séjour à l'obscurité, d'un stress ou de l'usage d'un médicament qui dilate la pupille, comme les antispasmodiques, antihistaminiques, antidépresseurs et dérivés nitrés.





Hypersensibilité immédiate au Paclitaxel, penser à l'huile de Ricin ! (M. Sassier)



Le paclitaxel est un taxane qui a une action antinéoplasique en stabilisant les microtubules.

Il s'agit d'un inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline. Les microtubules sont alors rigidifiés et polymérisés, aboutissant à la mort de la cellule en phase de mitose.

Parmi les excipients à effets notoires des spécialités à base de Paclitaxel, on retrouve l'huile de Ricin, solvant utilisé en raison de la très faible hydrosolubilité du paclitaxel.

Les réactions d'hypersensibilité sont fréquentes avec le Paclitaxel (incidence 10%) malgré la prémédication (corticoïdes, antihistaminiques), elles surviennent habituellement **dès la 1^{ère} ou 2^e cure**, et peuvent conduire à des arrêts prématurés de traitement.

En dehors du principe actif qui peut lui-même être responsable d'hypersensibilités, l'huile de ricin peut également induire des réactions sévères.

Les patients peuvent donc présenter une réaction d'hypersensibilité médiée par les Immunoglobulines E lors d'une 1^{ère} administration de paclitaxel lié à une sensibilisation à l'huile de Ricin (via des crèmes issues des médecines douces). Il est alors important de réaliser les tests cutanés (Prick Test, IDR) afin de déterminer l'origine de la réaction.

En l'absence d'alternative thérapeutique, un protocole d'induction de tolérance pourra être proposé au patient afin de maintenir le bénéfice de cette thérapeutique.





Valsartan, point d'info (C. Boulay)

Certaines spécialités à base de valsartan et valsartan hydrochlorothiazide ont fait l'objet d'un rappel le vendredi 6 juillet 2018 au niveau des pharmacies de ville, des grossistes-répartiteurs et des pharmacies hospitalières.

[Liste des spécialités concernées par ce retrait](#)

[Liste des spécialités qui ne le sont pas](#)

Ce retrait de lot fait suite à un défaut qualité, une impureté, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) retrouvée dans la substance active fabriquée par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceuticals.

Cette impureté est considérée comme cancérigène probable chez l'Homme mais l'ANSM mentionne qu'il n'y a pas de risque aigu pour les patients et que ceux-ci ne doivent pas interrompre brutalement leur traitement (risque d'arrêt brutal du traitement est réel : poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques)

Pendant dans ce contexte, les laboratoires, en accord avec l'ANSM, procèdent au rappel des lots des **spécialités potentiellement affectées par ce défaut**.

Afin d'éviter des tensions d'approvisionnement pour les spécialités qui restent disponibles, il est demandé ne pas initier de nouveaux traitements à base de valsartan.

Suite au rappel au niveau mondial de certains médicaments à base de valsartan concernés par un défaut de qualité, l'ANSM met en place un numéro vert 0 800 97 14 03 pour répondre aux interrogations des patients ou de leur entourage. Ce numéro vert est accessible gratuitement du lundi au vendredi de 9h à 19h. L'ANSM a rédigé un document à l'attention des patients ([voir le document](#)).

Risque d'erreur médicamenteuse entre XEPLION® et TREVICTA® (B. Chretien)

Le XEPLION® et le TREVICTA® sont deux spécialités à base de palmitate de palipéridone indiqués par voie intramusculaire dans le traitement de la Schizophrénie.

Le XEPLION® a l'AMM chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone par voie orale tandis que le TREVICTA® a l'AMM dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone.

Les formulations de ces deux traitements sont différentes. En effet TREVICTA® est un complément de gamme de XEPLION®, palmitate de palipéridone administré mensuellement, permettant une administration trimestrielle.

Des erreurs de substitution de ces 2 traitements ont pourtant été rapportées au CRPV de l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris. Il est donc important de rappeler que ces 2 traitements ne sont pas substituables au vu d'une pharmacocinétique différente.





Attention au risque d'erreur médicamenteuse entre VIPERFAV® et VIPERATAB® ! (J. Montreuil)

VIPERFAV® est composé de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les venins de 3 espèces de vipères : *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes*. Ce produit était en rupture de stock depuis mai 2017.

En réponse à cette rupture, la spécialité **VIPERATAB®** a été importée du Royaume-Uni et disponible via une ATU nominative. VIPERATAB® est composé de fragments F(ab) d'immunoglobuline ovine antivenimeuse de vipère européenne neutralisant le venin d'une seule espèce : *Vipera berus*.

Depuis juin 2018, la spécialité VIPERFAV® a été remise à disposition, il est donc possible que les deux produits soient encore en stock de façon concomitante dans certaines pharmacies hospitalières.

Nous attirons donc votre attention sur le risque d'erreur médicamenteuse lié à la coexistence de VIPERFAV® et VIPERATAB® qui présentent des différences, en particulier sur les posologies et modalités d'administration.

	 VIPERFAV®	 VIPERATAB®
Présentation	Flacon de 4 ml de solution	Ampoule de 4 ml de solution
Posologie	La dose initiale recommandée est une perfusion de 4 ml soit 1 flacon. Selon l'évolution clinique, cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle.	La dose initiale recommandée est une perfusion de 8 ml soit 2 ampoules. Cette perfusion doit être administrée le plus précocement possible et doit être systématiquement renouvelée une fois (voire deux fois pour <i>Vipera aspis</i>) à 4 heures d'intervalle.
Mode d'administration	1 flacon (soit 4mL) doit être dilué dans 100 ml de NaCl à 0,9 %. La durée totale de la perfusion est de 1 heure.	2 ampoules (soit 8mL) doivent être diluées dans 100 ml de NaCl à 0,9%. La durée totale de perfusion est de 30 minutes.



Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

Sur papier libre, *via* le formulaire Cerfa* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !

Comment s'inscrire à la liste de diffusion des informations de Pharmacovigilance ?



- ❖ En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.
- ❖ Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Testez vos connaissances sur Twitter
avec le PharmacoQuiz du réseau CRPV !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Normandie



Rouen

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
Tél : 02 32 88 90 79
Fax : 02 32 88 90 49
Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr
Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>



Caen

Tour Côte de Nacre – Niveau 3
Service de Pharmacologie – CHU de Caen
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001
14033 Caen Cedex 9
Tél : 02 31 06 46 72
Fax : 02 31 06 46 73
Mel : pharmacovigilance@chu-caen.fr
Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>