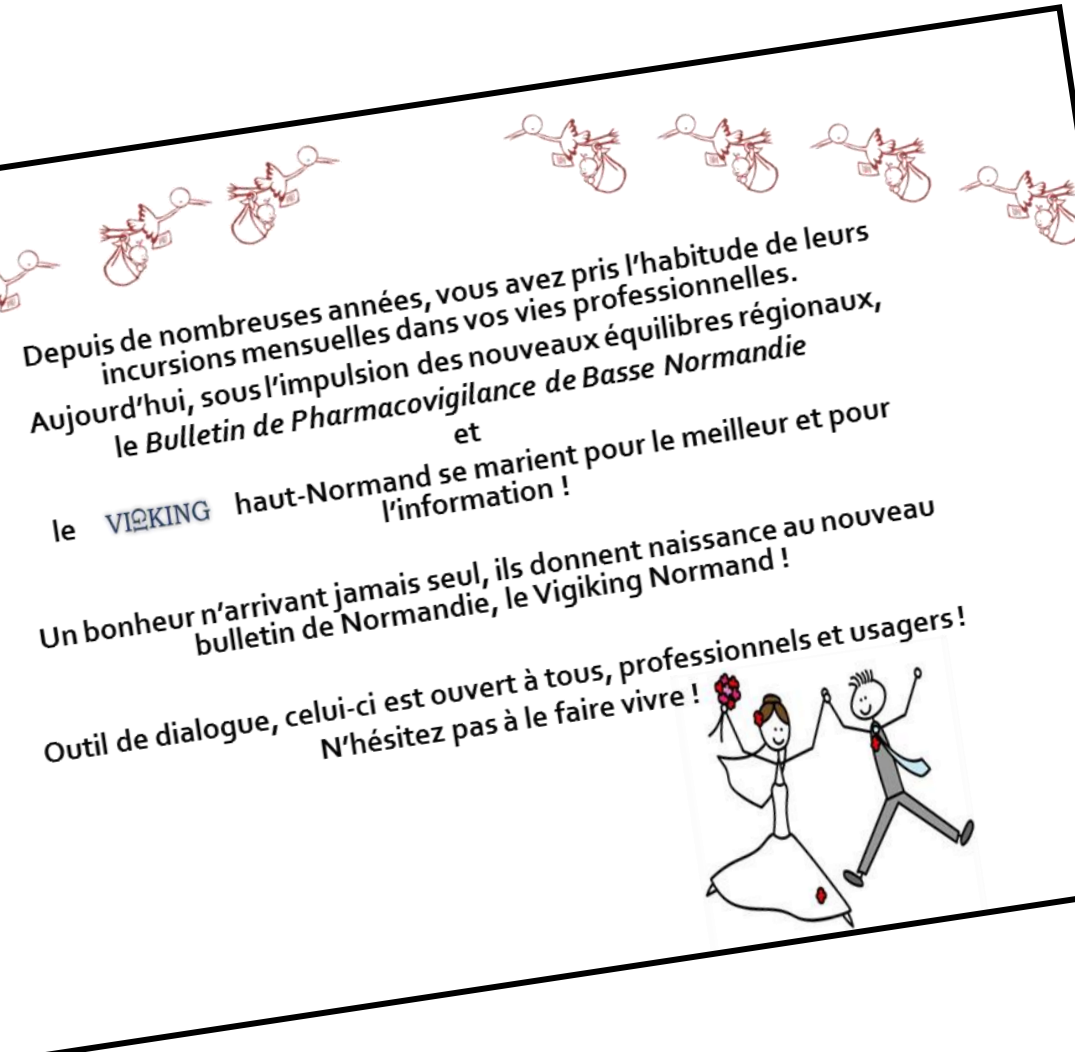




EDITORIAL

SOMMAIRE



Depuis de nombreuses années, vous avez pris l'habitude de leurs incursions mensuelles dans vos vies professionnelles. Aujourd'hui, sous l'impulsion des nouveaux équilibres régionaux, le Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie

et le VIKING haut-Normand se marient pour le meilleur et pour l'information !

Un bonheur n'arrivant jamais seul, ils donnent naissance au nouveau bulletin de Normandie, le Vigiking Normand !

Outil de dialogue, celui-ci est ouvert à tous, professionnels et usagers ! N'hésitez pas à le faire vivre !



- 1. CALCINOSE ET CALCIPARINE
- 2. HYPOGLYCÉMIE SOUS COSOPT
- 3. AINS ET AUTOMÉDICATION : ATTENTION !
- 4. TICAGRÉLOR : FOCUS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES CARDIAQUES
- 5. HYDROCHLOROTHIAZIDE ET RISQUE DE CANCER DE LA PEAU
- 6. L'ALLERGIE À L'IODE N'EXISTE PAS !
- 7. BOOSTRIX TETRA, INFANRIX QUINTA /HEXA, FENDRIX ET HAVRIX, ENGERIX, TWINRIX : FUITES DE SERINGUES
- 8. INFANRIX HEXA® / HEXYON / VAXELIS : ÉQUIVALENTS MAIS PAS INTER-CHANGEABLES



CALCINOSE ET CALCIPARINE

ANAÏS PRIGENT-CRPV ROUEN

Vous nous avez rapporté le mois dernier la survenue chez une patiente de 63 ans de nodules sous cutanés inflammatoires au niveau des sites d'injection de Calciparine.

La **calcinose** est un effet indésirable très rare des héparines calciques qui survient préférentiellement chez les insuffisants rénaux (IR) sévères.

Il s'agit de dépôts cutanés d'hydroxyapatite de calcium se manifestant cliniquement par des papules fermes ou pierreuses, de couleur chair ou blanc-jaune, parfois nécrotiques. L'évolution, généralement favorable à l'arrêt, est lente. Le diagnostic est confirmé par l'analyse histologique qui retrouve des dépôts calciques dermiques et hypodermiques.

Une alternative est difficile à trouver puisque l'utilisation d'héparines sodiques ou du fondaparinux est contre-indiquée chez les IR.

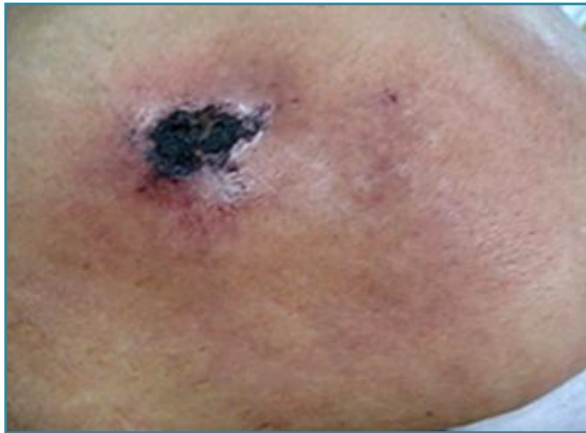


Figure 1 : Placard inflammatoire de l'abdomen avec nécrose au point d'injection. *Bonnecarrère L et al. (2009)*

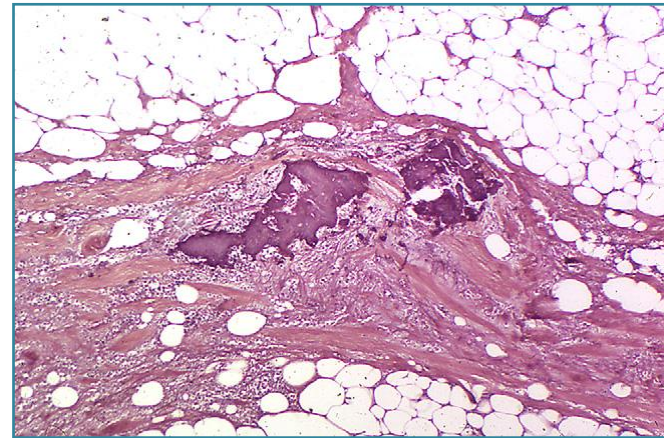


Figure 2 : Dépôts calciques cutanés : masses acellulaires bleu-violettes de forme irrégulière dans le derme profond (HES). *Battistella M et al (2011)*

Le bilan comprend :

- la biopsie cutanée
- l'exploration du métabolisme phospho-calcique : calcémie corrigée, phosphorémie et PTH sont indispensables, ainsi que la recherche d'une IR si celle-ci n'est pas connue
- l'imagerie : afin d'exclure une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Le diagnostic différentiel doit faire évoquer la calciphylaxie.



HYPOGLYCÉMIE SOUS COSOPT

MARINE AROUX-PAVARD-CRPV ROUEN

Ce mois-ci, nous avons été contactés pour un patient âgé de 61 ans, diabétique non insulino-requérant depuis 1993, traité par Novorapid (insuline aspartate) flacon pour pompe à insuline. Un traitement par Cosopt unidose 1 goutte matin et soir dans chaque œil est instauré en janvier 2018 pour un glaucome.

A partir de fin janvier, le patient constate des **fluctuations de sa glycémie**, habituellement bien équilibrée.

Mi-mars, survenue d'un **coma hypoglycémique** avec perte de connaissance de 45 minutes.

Suite à cet épisode, il souhaite arrêter le Cosopt qui, pour lui est responsable de ses déséquilibres glycémiques.

Il est alors constaté que le patient ne se bouche pas le canal lacrymal après l'instillation de la goutte, comme ce qui est recommandé.

Le **Cosopt** est un **collyre antiglaucomateux et myotique**, associant de la **Dorzolamide** (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) et du **Timolol** (bêtabloquant). Chacun de ces deux constituants **diminue la pression intra-oculaire en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes d'action différents.**

L'**hypoglycémie** est un effet indésirable connu du Cosopt.

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients atteints d'un diabète, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

De plus, ils peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

LORS DE LA DÉLIVRANCE DU COSOPT, IL CONVIENT DE RAPPELER AUX PATIENTS :

- de se laver les mains avant l'utilisation
- d'incliner la tête vers l'arrière ou de s'allonger
- avant l'instillation, de lever les yeux et de tirer la paupière inférieure vers le bas
- de ne laisser aucune partie du récipient toucher l'œil ou les zones autour de l'œil
- que la pointe du récipient ne doit pas dépasser de plus de 5 mm au-dessus de l'extrémité de l'index



- de presser ensuite doucement le récipient pour laisser tomber une goutte dans l'espace entre la paupière et l'œil
- une fois la goutte instillée, il suffit de fermer l'œil et d'appuyer sur le coin intérieur de l'œil avec le doigt pendant environ 2 minutes. Cela aide à diminuer le passage systémique du médicament.





AINS ET AUTOMÉDICATION : ATTENTION ! HÉLÈNE BARBIER, NATHALIE MASSY-CRPV ROUEN

Le cas récent de cellulite de l'hémiface survenue à J3 d'une automédication par ibuprofène 1600 mg/j pour pulpite irréversible chez un patient de 48 ans, asthmatique, est l'occasion de revenir sur les risques liés au mésusage des AINS.

1 utilisateur d'AINS sur 6 dépasse la posologie maximale ! C'est ce que montre une étude publiée en janvier dernier (1)

Or ces pratiques ne sont pas anodines !

Comme tous médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables potentiellement graves, notamment gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux.

Les anti-inflammatoires sont exceptionnellement recommandés en pathologie infectieuse courante et des études interrogent sur les risques liés à ces prescriptions en contexte infectieux (2).

L'ANSM les mentionnait en 2013 et des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL, chez des patients traités par AINS sont toujours rapportés en 2018.

En cas d'abcès dentaire, il est conseillé de voir un dentiste, d'utiliser le paracétamol en première intention pour calmer la douleur et de contre-indiquer les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (3).

Plusieurs hypothèses avancées pour expliquer le rôle favorisant des AINS dans la survenue d'infections bactériennes graves (4) (5) :

- en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, les AINS retarderaient le diagnostic et le traitement favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave
- en cas d'infection invasives à streptocoque (IIS) β -hémolytique du groupe A, les AINS augmenteraient le risque de dissémination et diminueraient l'effet de l'antibiothérapie soit par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, soit par une production accrue d'IL1, d'IL6 et de TNF α

1 Kaufman DW, Kelly JP, Battista DR, Malone MK, Weinstein RB, Shiffman S. Exceeding the daily dosing limit of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among ibuprofen users. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:322-331

2 Stevens DL1, Bryant A, Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2253-2265.

3 Ameli /Abcès dentaire : les bons réflexes / 13 février 2018

4 ANSM CTPV mai 2016

5 Hamilton, Use of nonselective NSAIDs, either alone or as adjuncts to antibiotic therapy, for GAS soft tissue infection may contribute to worse outcomes. 2014





TICAGRÉLOR : FOCUS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES CARDIAQUES

PIERRE-MARIE MORICE – CRPV CAEN

Le Ticagrélor (Brilique®) appartient à la classe des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Il se lie réversiblement et sélectivement au récepteur P_2Y_{12} de l'ADP, empêchant ainsi l'activation plaquettaire. Il est habituellement associé à l'acide acétylsalicylique et indiqué en traitement préventif chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA).

En 2009, l'étude PLATO a montré que son emploi chez des patients souffrant de SCA réduisait les décès d'origine vasculaire (4.0% dans le groupe Ticagrélor vs 5.1% dans le groupe Clopidogrel, $P=0.001$) et les IDM (5.8% vs 6.9%, $P=0.005$)¹.

Au niveau des effets extra-plaquettaires, cette fixation du Ticagrélor au récepteur P_2Y_{12} entraîne une augmentation des concentrations sériques d'adénosine *via* 2 mécanismes : le relargage de l'ATP, métabolisé en adénosine et la diminution de la recapture cellulaire de l'adénosine.

De par son activité vasodilatatrice périphérique et anti-arythmique, l'adénosine est à l'origine de différents effets indésirables rares, non graves et réversibles : **bradycardies** (4.4% vs 4.0%, $P=0.21$), **pauses ventriculaires** $\geq 3s$ (5.8% vs 3.6%, $P=0.01$), **dyspnées** (13.8% vs 7.8%, $P<0.001$) dont la fréquence et les circonstances exactes de survenue ne sont pas clairement élucidées²⁻³.

Récemment, il a été retrouvé, dans une population particulière de 15 patients hospitalisés en soins intensifs/réanimation médicale (non représentée dans l'étude PLATO), des épisodes de **bradyarythmies** et **bradycardies sinusales**, des **blocs auriculo-ventriculaires ou sino-atriaux complets** et 3 **asystolies mortelles**. Ils étaient chronologiquement compatibles avec l'utilisation de ce médicament avec un temps médian de survenue de 4 jours après l'admission. L'âge moyen des patients était de 62.5 ans et 80% d'entre eux présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche altérée (FEVG<60%) avant l'événement. Un seul patient avait un antécédent de BAV de 1^{er} degré et 6 patients étaient traités par bêtabloquant. Le Ticagrelor a été arrêté chez 12 patients, et le traitement par bêtabloquant a été réintroduit sans incident chez 9 d'entre eux.⁴

Concernant la prise en charge de ces cardiopathies, **l'arrêt du traitement permet généralement de corriger ces symptômes et peut parfois nécessiter une surveillance particulière**. La littérature mentionne également l'utilisation d'aminophylline injectable agissant comme un antagoniste des récepteurs à l'adénosine⁵⁻⁶.

Le RCP du Ticagrélor recommande son utilisation avec prudence chez les patients présentant :

- un **risque de survenue de bradycardies** (patients avec syndrome de dysfonctionnement sinusal non porteurs de pacemaker notamment,
- un **bloc auriculoventriculaire du 2 ou 3^{ème} degré**,
- une **syncope liée à bradycardie**, y compris en cas d'association à des médicaments bradycardisants.

Ces événements cardiaques ne sont pas mentionnés dans les « effets indésirables » du RCP, mais leur ajout doit être discuté prochainement.

¹WALLENTIN, Lars et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2009, vol. 361, no 11, 1045-1057

²KUBISA, Michal J. et al. Ticagrelor—toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Therapeutics and clinical risk management*, 2018, vol. 14, p. 129

³MUSTAFA, S. et al. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. In : *Adenosine Receptors in Health and Disease*. Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 161-188

⁴VALETTE, Xavier et al. Is ticagrelor safe in intensive care unit patients? Focus on bradycardic events. *Intensive care medicine*, 2017

⁵CERQUEIRA, Manuel et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994, vol. 23, no 2, 384-389

⁶MINNER, Sarah et al. Successful reversal of bradycardia and dyspnea with aminophylline after ticagrelor load. *Journal of pharmacy practice*, 2018, vol. 31, no 1, 112-114



HYDROCHLOROTHIAZIDE ET RISQUE DE CANCER DE LA PEAU : UNE ÉTUDE CAS-TÉMOIN DANOISE

MARIE-HORTENSE COMMIN – CRPV ROUEN



L'hydrochlorothiazide est un diurétique largement prescrit en Europe et aux Etats-Unis, **possédant des propriétés photo-sensibilisantes**.

Une équipe de Copenhague¹ a mené une étude de grande envergure, cas-témoin (1/20) à partir d'un registre national, en comparant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide d'une population ayant eu un diagnostic de premier cancer cutané basocellaire (CBC) ou épidermoïde (CEC) sur la période 2004-2012, avec une population témoin indemne de cancer cutané.

De fortes doses d'hydrochlorothiazide étaient définies par une dose cumulée de 50 000mg ou plus, soit ≈ 6 ans de traitement cumulés.

Résultats :

- 71500 cas de CBC et 8629 cas de CEC,
- appariés avec respectivement 1 430 883 et 712 462 témoins indemnes

Les fortes doses cumulées d'hydrochlorothiazide (≥50 000mg) étaient associées à :

- une augmentation du risque de survenue de CBC : OR 1.29 (95% IC, 1.23-1.35)
- mais également de CEC : OR 3.98 (95% IC 3.68-4.31).

Critères d'exclusion :

- ✓ ATCD de transplantation d'organe solide
- ✓ infection au VIH
- ✓ utilisation d'immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine..)
- ✓ toute autre thérapie prédisposant au cancer

Pas de sur-risque retrouvé avec d'autres diurétiques, d'autres anti hypertenseurs.

→ Il existe un effet dose puisqu'avec des doses cumulées de 200 000mg, l'OR était de 1.54 (95% IC 1.38-1.71) pour les CBC et de 7.38 (95% IC 6,32-8,60) pour les CEC.

→ Forte association chez les moins de 50 ans, puis l'OR diminue avec l'âge, ce qui suggère que le vieillissement cutané n'est pas le seul facteur de risque².

→ Une limite dans cette étude cependant puisqu'elle ne prend pas en compte l'habitus solaire des cas et des témoins.

Dans la monographie de l'hydrochlorothiazide, il n'y a pas de précaution d'emploi mentionnées, mais la photosensibilisation doit être connue et prévenue. Le dépistage des lésions cancéreuses cutanées pourrait être suggéré par les prescripteurs.



Exemple d'autres médicaments utilisés en cardiologie ayant un pouvoir photo-sensibilisant :

- ❖ Amiodarone (Cordarone®)
- ❖ Diltiazem (Monotildiem®)
- ❖ Nifédipine (Adalate®)

1. Sidsel Arnsjang Pedersen et col. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. JAAD 2018

2. Ruiten R et col, McDonald E et col, Nardone B et col, Schmidt SAJ et col, Jesen A et col.





L'ALLERGIE À L'IODE N'EXISTE PAS !

Par le CRPV de Nantes

Les réactions allergiques sont des réponses inadaptées du système immunitaire à des substances habituellement inoffensives.

Elles peuvent se manifester par différents symptômes telles que rhinite, crise d'asthme, éruption, et peut être grave notamment en cas de choc anaphylactique, avec risque potentiellement vital nécessitant une prise en charge en urgence.

POURQUOI DIT-ON QUE L'ALLERGIE À L'IODE N'EXISTE PAS ?



Cette expression, quoique fréquemment utilisée dans le langage courant, véhicule pourtant une fausse information. Cette notion d'« allergie à l'iode » impliquerait que l'atome d'iode soit l'allergène, c'est-à-dire que l'iode serait responsable de la survenue de l'allergie.

Les véritables allergies cachées derrière cet abus de langage représentent 3 entités différentes : les allergies aux poissons et crustacés, aux antiseptiques iodés, aux produits de contraste iodés (PCI).

L'allergène en cause est différent selon que l'on soit allergique aux poissons et crustacés (allergène : protéines des muscles des poissons et des crustacés), aux antiseptiques iodés (allergène : povidone) ou aux PCI. **Il n'existe donc pas d'allergie croisée entre l'allergie aux poissons et crustacés, celle aux antiseptiques iodés et celle aux PCI.** Il est cependant possible dans de rares cas d'être allergique indépendamment à plusieurs substances.

De plus, il faut savoir que l'iode est un élément naturel de notre environnement et est essentiel à la vie : en effet l'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Nous en ingérons quotidiennement dans notre alimentation et il est nécessaire d'en absorber au moins 150 µg /j.

POURQUOI EST-IL IMPORTANT DE NE PAS PARLER D'ALLERGIE À L'IODE ?

Si un patient est « étiqueté » à tort « allergique à l'iode », il est possible qu'il soit privé d'une injection de PCI dans le cadre d'un examen avec de potentielles répercussions sur sa prise en charge médicale.

En cas de réaction suite à la consommation de poissons ou de crustacés, ou après l'application d'un antiseptique iodé, ou lors d'une injection de PCI, il est **indispensable de réaliser un bilan allergologique** afin de savoir si la réaction est liée à une hypersensibilité et le cas échéant, quel produit est responsable de celle-ci. En cas d'allergie, une carte d'allergie est délivrée, précisant les produits qui sont alors contre-indiqués à vie.

Extrait d'une fiche rédigée par le CRPV de Nantes à retrouver sur le site internet du Réseau Français des CRPV (RFCRPV)

<https://www.rfcrpv.fr/espace-patient/>

D'autres fiches d'informations sur les médicaments, leurs effets indésirables, leurs interactions, destinées à tous sont également disponibles.



BOOSTRIX TETRA, INFANRIX QUINTA /HEXA, FENDRIX ET HAVRIX, ENGERIX, TWINRIX : FUITES DE SERINGUES

NATHALIE MASSY – CRPV ROUEN

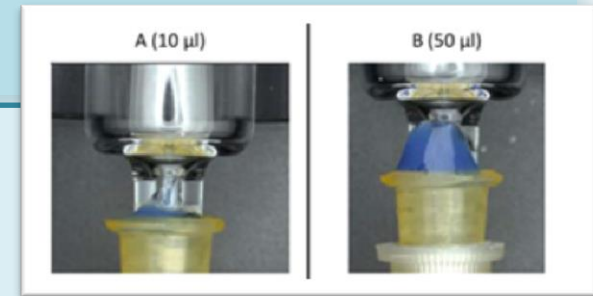
En accord avec l'EMA et l'ANSM, le laboratoire GlaxoSmithKline informe de fuites au niveau de seringues de plusieurs vaccins.

Fuites observées avec des seringues de plusieurs vaccins pendant les phases de préparation ou d'administration

- En Europe, taux de survenue faible (2,6 pour 100000 doses distribuées [2 à 10] mais peut-être sous-estimé.
- Pas de problème de stérilité du produit.
- Risque théorique de sous- ou sur-dosages, non objectivé par le laboratoire au 14 /12/2017

Recommandations élaborées par la HAS en lien avec l'ANSM :

- Si fuite pendant la reconstitution des vaccins → ne pas utiliser la seringue concernée
- Si fuite se produit pendant l'injection du vaccin, deux situations peuvent se présenter :
 - fuite minime (figure 1A), l'administration d'une dose additionnelle n'est pas nécessaire.
 - fuite plus importante (figure 1B) ou si une goutte tombe → une nouvelle dose le même jour. Si impossible le même jour → décaler la nouvelle injection de 3 semaines



Les données disponibles sur les potentiels sous- ou sur-dosages semblent rassurantes ; retrouvez ces informations ainsi les **Modalités d'obtention d'un vaccin de remplacement** sur le [site de l'ANSM](#).



INFANRIX HEXA®/HEXYON®/VAXELIS® ÉQUIVALENTS MAIS PAS INTER-CHANGEABLES

LAURA LE GUEN – CRPV ROUEN

Depuis le 1^{er} janvier 2018, 11 vaccinations sont obligatoires dans les 18 premiers mois pour tout enfant né à compter de cette date.

Ainsi, Infanrix Hexa®, Hexyon® ou encore Vaxelis® sont indiqués pour la primovaccination et le rappel des nourrissons et des enfants en bas âge contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

Compte tenu d'une part des risques liés à la baisse de la couverture vaccinale contre la coqueluche et d'autre part de l'approvisionnement conservé en vaccin hexavalent, il est recommandé **de privilégier un vaccin hexavalent** (InfanrixHexa®, Hexyon® ou Vaxelis®) **pour la vaccination des nourrissons à 2 mois, 4 mois et 11 mois.**

Bien que les indications soient identiques pour les 3 vaccins, en l'absence de données d'interchangeabilité, pour l'ensemble des vaccins hexavalents, tout schéma vaccinal débuté avec un hexavalent doit être poursuivi avec le même hexavalent.

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 !



- ❖ Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique 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 PharmacoQuizz 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
Laboratoire 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>