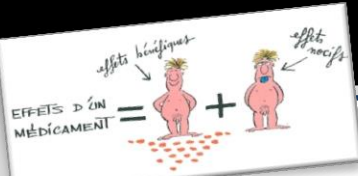




VOS CAS



ARTÉSUNATE ET ANÉMIE HÉMOLYTIQUE RETARDÉE

Vous nous avez récemment rapporté le cas d'un patient de 50 ans, hospitalisé pour un accès palustre grave à *Plasmodium Falciparum*. Il a été traité par Artésunate pendant 2 jours. À J14, il présente une hémolyse retardée (haptoglobine effondrée, réticulocytes augmentés, LDH augmentée) avec une hémoglobinémie à 9,6 g/dl. L'évolution est favorable avec normalisation du bilan (Hb à 12,4 g/dL) à J60.

Plusieurs cas d'anémie hémolytique suspectant l'Artésunate sont recensés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. Toute la problématique réside dans le fait de différencier l'étiologie médicamenteuse de celle liée à l'accès palustre.

L'Artéméther, tout comme l'Artésunate, est un dérivé de l'Artémisine, utilisé pour traiter les accès palustres.

Une anémie hémolytique (AH) se caractérise par l'association à la baisse de l'hémoglobine, d'une **augmentation de la LDH, de la bilirubinémie libre, du fer sérique et un effondrement de l'haptoglobine**, témoignant d'une destruction massive des globules rouges. Une **augmentation des réticulocytes** peut également s'observer.

La littérature scientifique décrit bon nombre de cas d'**anémie hémolytique retardée sous Artésunate alors que la parasitémie est négative** [1]. Néanmoins, cet effet n'apparaît pas dans les ouvrages de référence concernant l'Artésunate alors qu'il s'agit d'un effet mentionné dans les ouvrages de référence de l'Artéméther.

Sur une série prospective de 60 patients traités par dérivé de l'Artémisine, une hémolyse retardée a été constatée sur 13 d'entre eux [2]. Les 13 patients ayant une hémolyse retardée présentaient un taux plus élevé de globules rouges anciennement infectés par le *P. Falciparum*. L'hypothèse veut que les globules rouges, débarrassés par les macrophages spléniques des parasites morts sous l'action de l'Artémisine par un phénomène de pitting, retournent dans la circulation fragilisés par les remaniements morphologiques endurés par ce mécanisme et sont détruits plus tard au cours de la 2ème et 3ème semaine. Néanmoins, cette hémolyse retardée ne semble pas être associée à un meilleur effet thérapeutique [3].

[1] Boillat, Olivier, Hervé Spechbach, Yves Chalandon, et Gilles Eperon. « Post-Artesunate Delayed Haemolysis ? Report of Four Cases and Review of the Literature ». *Swiss Medical Weekly* 145 (2015): w14181. doi:10.4414/smw.2015.14181.

[2] Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins.

[3] Ndour, Papa Alioune, Tatiana M. Lopera-Mesa, Seidina A. S. Diakité, Serena Chiang, Oussama Mouri, Camille Roussel, Stéphane Jauréguiberry, et al. « Plasmodium Falciparum Clearance Is Rapid and Pitting Independent in Immune Malian Children Treated with Artesunate for Malaria ». *The Journal of Infectious Diseases* 211, n° 2 (15 janvier 2015): 290-97. doi:10.1093/infdis/jiu427.

ERREUR D'ADMINISTRATION DE LA VITAMINE K₁

Nous souhaitons attirer votre attention sur un risque d'erreur concernant l'administration de la Vitamine K₁, dans la prévention de la maladie hémorragique chez les nouveau-nés.

En effet, nous avons été contactés pour un nourrisson né à terme, ayant reçu, en raison d'une erreur d'interprétation de la prescription, 5 fois 2mg sur deux semaines.

Le conditionnement de la Vitamine K₁ à destination des nouveau-nés peut prêter à confusion

Il s'agit d'une boîte de 5 ampoules de 2 mg de Vitamine K₁, adapté aux anciennes recommandations : en effet, avant 2014, il était recommandé d'administrer une dose de 2 mg par semaine jusqu'à la fin de l'allaitement maternel exclusif.

Or, de nouvelles recommandations d'administration sont en vigueur depuis 2014

	Naissance ou peu après	Entre le 4 ^e et le 7 ^e jour après la naissance	1 mois après la naissance
Nouveau-nés sans risque particulier (≥ 36 semaines gestation)	Voie IM : dose unique 1 mg	Pas de dose	Pas de dose
	OU		
	Voie orale : 2 mg	Voie orale : 2 mg	Voie orale : 2 mg Pour les nouveau-nés nourris exclusivement au lait artificiel, peut être omise.
Nouveau-nés prématurés ≥ 2,5 kg (< 36 semaines gestation) Nouveau-nés à terme à risque (asphyxie à la naissance, ictère rétionnel, incapacité à avaler, anticoagulants ou antiépileptiques chez la mère)	Voie IM ou IV : 1 mg	La quantité et la fréquence des doses ultérieures sont déterminées en fonction des paramètres de la coagulation.	
Nouveau-nés prématurés < 2,5 kg (< 36 semaines gestation)	Voie IM ou IV : 0,4 mg/kg	La quantité et la fréquence des doses ultérieures sont déterminées en fonction des paramètres de la coagulation.	



XARELTO ET DRESS SYNDROME

Le CRPV de Lyon a été appelé le mois dernier pour un patient de 60 ans traité par Xarelto (Rivaroxaban) suite à une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Au 8^{ème} jour de son traitement, le patient a présenté un œdème du visage ainsi qu'une éruption cutanée au niveau du visage d'extension progressive.

Le patient était hyperthermique et présentait un volumineux œdème de la lèvre. La biopsie cutanée a permis d'objectiver des modifications eczématiformes. Au niveau du bilan biologique, une hyperéosinophilie ainsi qu'une atteinte hépatique modérée ont été retrouvés. L'éruption cutanée a régressé en 3 semaines. Le patch test au Rivaroxaban lu à 48 heures sur peau saine et sur peau lésée était positif. Le score de Regiscar a été de 4 et le diagnostic de DRESS au Xarelto a été posé.

Le RCP du Xarelto ne mentionne pas le risque de survenue de DRESS.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE...

Au sein de la **Base Nationale de Pharmacovigilance**, **3 cas** ont été recensés imputables au Rivaroxaban,

Au sein de la **Base Mondiale de Pharmacovigilance**, **11 cas** ont été recensés avec le Rivaroxaban retrouvé suspect.

CAS SIMILAIRES

Un cas similaire¹ a été rapporté chez un patient de 65 ans traité au long cours par atorvastatine. Une semaine après une chirurgie de prothèse de hanche, un traitement par Rivaroxaban 10mg 1/jour a été instauré. Dix jours après l'instauration du traitement, le patient a présenté frissons et fièvre à 40,5°C, ainsi qu'un érythème prurigineux à partir du 15^{ème} jour. A J18, le patient a été hospitalisé, la radiographie pulmonaire a objectivé un discret infiltrat

Hypotension et bradycardie anémie insuffisance rénale aigue à 45mL/min.

Sérologies virales négatives. Le Rivaroxaban a été arrêté à J20.

Le score de Kardaun a été calculé à 6 et le diagnostic de DRESS a été posé et l'évolution a été favorable sous corticoïdes.



SVCR ET SUBSTITUTS NICOTINIQUES

Un cas de SVCR (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible) a été rapporté au CRPV d'Angers. Il s'agit d'un patient de 26 ans qui a présenté à plusieurs reprises des céphalées en coup de tonnerre au cours d'une activité physique alors qu'il était traité par substituts nicotiniques (patchs + gommes) depuis 1 mois.

Le scanner cérébral ne retrouvait pas de lésion ischémique ou hémorragique, pas de de vasospasme cérébral, pas de dissection des troncs supra aortiques.

Une artériographie cérébrale a retrouvé de multiples petites sténoses artérielles corticales sur la circulation antérieure très évocatrices de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible.

Les substituts nicotiniques en particulier les patchs sont décrits dans la littérature comme des facteurs favorisant la survenue de SVCR, mais aucune mention n'est faite dans les RCP de ces patchs.

LITTÉRATURE :

On peut lire par exemple dans un article publié en 2013 (1) le cas d'une patiente de 50 ans. 6 jours après le début d'un traitement par patchs nicotiniques, elle développe des céphalées sévères et est hospitalisée. Le diagnostic de SVCR est posé à l'IRM (examen clinique, examens biologiques dont analyse du LCR : normaux). Evolution favorable après arrêt des patchs et administration d'amlodipine 5mg/j.

Par ailleurs, deux publications (2,3) classent les substituts nicotiniques parmi les substances susceptibles d'engendrer des SVCR.

1. *Reversible cerebral vasoconstriction syndrom triggered by nicotin patches* - Hijikata et al - Rinsho Shinkeigaku 2013;53(9):721-3
2. *The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstrictin syndrome and its various triggers* - Ducros A et al - Headhache 2016;56:657-73
3. *Reversible cerebral vasoconstriction syndrome* - Calic Z et al - Intern Med J. 2015 Jun;45(6):599-608.



IPP ET GALACTORRHÉE

Un cas de galactorrhée bilatérale avec hyperprolactinémie (à 92 ng/mL soit 4 fois la valeur normale) chez une patiente de 17 ans a été rapporté au CRPV d'Amiens.

Cette patiente était traitée par Ogastoro (lansoprazole) depuis **une semaine**. Suite à l'arrêt de l'IPP, l'évolution a été favorable avec disparition de la galactorrhée en 3 jours et normalisation du dosage de la prolactine plusieurs semaines après.

LITTÉRATURE :

- 6 cas dans la BNPV, 23 cas dans la base mondiale
- Pas de mention de galactorrhée dans le RCP du lansoprazole, ni pour les autres IPP (seules des gynécomasties sont mentionnées).
- On peut lire le cas rapporté d'une jeune fille (1) de 13 ans, sous oméprazole depuis 4 jours, et qui présente une galactorrhée bilatérale avec une hyperprolactinémie majeure à plus de 12 fois la normale (288 ng/mL). Après arrêt de l'oméprazole, évolution favorable de la galactorrhée et du taux de prolactine en 3 semaines. Plusieurs semaines plus tard, reprise de l'oméprazole sous surveillance, avec à nouveau hyperprolactinémie entraînant l'arrêt du médicament suivi d'une évolution favorable. Il est ensuite décidé de changer d'IPP pour le lansoprazole, et les mêmes troubles sont observés 2 jours après le début du traitement.

1. *Hyperprolactinaemia induced by proton pump inhibitor* - Jabbar A, Khan R, Farrukh SN - The Journal of the Pakistan Medical Association, Vol 60, N°8; 2010.

LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

RISQUE DE MIGRATION DU NEXPLANON

Le NEXPLANON[®] est un implant indiqué dans la contraception de la femme âgée de 18 à 40 ans. Son installation est réalisée par voie sous cutanée pour une durée de 1 à 3 ans. **De rares cas de migration de l'implant à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins (y compris l'artère pulmonaire) et dans la paroi thoracique** ont été reportés chez des patientes.

En conséquence,

- Après insertion, le professionnel de santé ainsi que la patiente doivent être capables de **palper l'implant** sous la peau du bras.
- Un implant non palpable doit toujours être localisé avant le retrait. Si l'implant n'est pas palpable, du fait de la nature radio-opaque de Nexplanon[®], une radiographie bidimensionnelle doit-être réalisée afin de vérifier sa présence dans le bras.
- Les méthodes adaptées pour sa localisation comprennent également la tomodensitométrie (TDM), l'échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).
- Si l'implant reste malgré tout introuvable au niveau du bras, les techniques d'imagerie mentionnées ci-dessus doivent être envisagées au niveau thoracique car des cas extrêmement rares de migration dans le système vasculaire pulmonaire ont été rapportés.
- Après localisation d'un implant non palpable, son retrait est recommandé sous guidage échographique.
- Si l'implant est localisé dans le thorax, une intervention chirurgicale ou endovasculaire peut être nécessaire pour le retrait.

TOPIRAMATE ET UTILISATION HORS AMM

De **nombreuses prescriptions de topiramate (Epitomax*) hors AMM ont été observées, notamment comme thymorégulateur**. Toutefois, les études disponibles ne montrent pas l'efficacité du topiramate dans les troubles de l'humeur et l'utilisation du topiramate expose les patients à des risques d'effets indésirables potentiellement graves.

De plus, la prise de topiramate au cours du premier trimestre de la grossesse expose à un risque accru de malformations congénitales (incidence > 3 celle observée dans la population générale), ainsi qu'à une prévalence plus élevée de faible poids à la naissance.

L'ANSM tient à rappeler les indications prévues dans l'AMM du Topiramate :

- En monothérapie, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.
- En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.
- Chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Il n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.

En conséquence, dans la prise en charge de l'épilepsie, **d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées chez les femmes en âge de procréer**. Si le traitement par topiramate est maintenu, les patientes doivent être informées des risques et une contraception hautement efficace doit être utilisée pendant le traitement. En prophylaxie de la migraine, le traitement est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace et chez la femme enceinte.

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire disponible sur le [site internet du CRPV de Haute-Normandie](#) ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.



*N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros*



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 !

Ont participé à l'élaboration de ce bulletin :

*Sarah Quilbeuf, Charlotte Orsini, André Gillibert, Lina Mustapha, Charlène Boulay
et Nathalie Massy*



Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/