



SOMMAIRE

Vos CAS



Warfarine et calciphylaxie

Erreur de voie d'administration avec les vaccins antirotavirus

LITTÉRATURE



Interactions avec les implants contraceptifs

Réactions systémiques avec le 5-FU topique

INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



Contraceptifs oraux combinés et risque thrombotique

Alerte de la FDA sur les risques liés au mésusage du Lopéramide

Antibiotiques et adaptation posologique

Alerte Optimizette, retrait de lot



Warfarine et calciphylaxie (A. Prigent)

Il nous a été récemment rapporté le cas d'une patiente, insuffisante rénale chronique, traitée par Coumadine, chez qui sont apparues des masses sous-cutanées, une induration au niveau des flancs, douloureuse avec ulcération phlycténurique au pourtour. Secondairement, placard nécrotique du flanc gauche douloureux.

Une échographie abdominale a été réalisée qui retrouve une masse tissulaire sous cutanée des flancs, non vascularisée, légèrement hétérogène pouvant correspondre à une panniculite adipeuse, pas d'argument pour un hématome ni pour un abcès.

La calciphylaxie est une pathologie rare au pronostic très sombre (mortalité de 50% à 1 an) atteignant plus fréquemment les patients insuffisants rénaux.

Des facteurs de risque ont été identifiés parmi lesquels le traitement par warfarine. Une étude suggère que la warfarine viendrait perturber les protéines impliquées dans l'inhibition de la calcification des artères et l'élimination de l'excès de phosphate de calcium.

Cliniquement, la calciphylaxie se caractérise par l'apparition rapide de plaques cutanées infiltrées, inflammatoires, violacées et livédoïdes, aboutissant à des ulcérations creusantes et nécrotiques siégeant sur le tronc, les zones adipeuses ou les membres.



Duval A. et al, Calcic arteriopathy, La revue de médecine interne, vol 27 mars 2006

Le diagnostic est confirmé par la biopsie retrouvant la présence de calcifications de la media et des artéριοles dermiques profondes et hypodermiques, une hyperplasie intimale et une panniculite nécrotique.

Le diagnostic différentiel doit faire évoquer : un ulcère artériel, une calcinose (voir Vigiking du mois de mars 2018), une angiodermite nécrotique ou une vascularite nécrosante.

La prise en charge thérapeutique comprend :

- L'arrêt et la contre-indication de la coumadine avec relais par héparinothérapie
- Le traitement local des nécroses par déterision chirurgicale ou mécanique et autolytique
- Le traitement spécifique par le thiosulfate de sodium chélateur des ions calciques à la dose de 5 à 25 g 3 fois par semaine jusqu'à deux mois après guérison des lésions et biphosphonates.





Erreur de voie d'administration avec les vaccins antirotavirus (S. Fedrizzi)

ROTARIX et ROTATEQ sont des vaccins vivants indiqués dans l'immunisation active des nourrissons pour la prévention des gastroentérites à rotavirus. Le schéma d'administration comporte deux doses pour ROTARIX et trois doses pour ROTATEQ.

4 cas d'erreurs d'administration ont été rapportés en France avec des injections **intramusculaires** ayant conduit à des effets indésirables (diarrhées, rectorragies, douleurs abdominales et réaction au site d'injection).

ROTARIX et ROTATEQ doivent être uniquement administrés par voie orale.

Afin de limiter le risque de malaise, l'embout du vaccin doit être placé dans la bouche contre l'intérieur de la joue du nourrisson et le tube doit être pressé délicatement jusqu'à ce qu'il soit complètement vide.



Rappel La vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus n'est plus recommandée en population générale depuis 2015 en raison du risque d'invagination intestinale aiguë et de l'évolution défavorable de quelques cas rapportés probablement liée à une prise en charge tardive.

L'invagination intestinale aiguë est définie par la pénétration d'un segment intestinal dans l'intestin d'aval, aboutissant à une obstruction de la lumière intestinale. Elle résulte d'une adénolymphite mésentérique (inflammation des tissus lymphatiques entourant le tube digestif) induisant un péristaltisme localisé. C'est l'urgence abdominale la plus fréquente du nourrisson, mais elle peut survenir chez l'enfant à n'importe quel âge.

Il s'agit d'un effet indésirable de ces deux vaccins très rare (< 1/10 000 vaccinés) mais grave en raison du risque d'occlusion intestinale.

Délai après vaccination Les invaginations intestinales aiguës rapportées avec les vaccinations contre les infections à rotavirus surviennent **dans le mois suivant la vaccination avec un pic dans les sept jours**, correspondant au pic d'excrétion virale dans les selles

Signes Cliniques de l'Invagination Intestinale Aiguë Survenue **brutale de douleurs abdominales répétées**, associées à des cris, des pleurs, un état d'agitation, ainsi qu'une **pâleur** importante et des **vomissements** avec refus d'alimentation. Un état fébrile peut être observé.

Des selles normales peuvent être émises au début des douleurs même si une **rectorragie** est possible d'emblée.





Interactions avec les implants contraceptifs (B. Chretien)

Le NEXPLANON® est un implant à l'étonogestrel indiqué dans la contraception de la femme âgée de 18 à 40 ans. Sa mise en place est réalisée par voie sous cutanée pour une durée de 1 à 3 ans.

Comme tous les contraceptifs hormonaux, ces implants sont sujets à des risques d'interaction médicamenteuse. En effet les inducteurs enzymatiques peuvent entraîner une diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux en augmentant la clairance des hormones sexuelles.

Pour rappel les principaux inducteurs enzymatiques sont :

des antiépileptiques : la carbamazépine, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, le rufinamide

des antibactériens : la rifabutine, la rifampicine

des antirétroviraux : l'éfavirenz, l'étravirine, le lopinavir, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir ;

un antidépresseur : le millepertuis (*hypericum perforatum*)

un vasodilatateur : le bosentan

Et à un moindre degré :

des antiépileptiques : l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, le lacosamide, topiramate, felbamate

un psychostimulant : le modafinil

un antifongique : la griséofulvine



On retrouve d'ailleurs dans la littérature des cas de grossesse chez des patientes sous implants contraceptifs dus à des interactions avec la plupart des médicaments cités ci-dessus (1,2,3) :

En pratique, il est donc conseillé, s'il est nécessaire de prescrire des inducteurs des enzymes hépatiques à des femmes sous NEXPLANON®, d'utiliser une **méthode contraceptive non hormonale pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci**. Chez les femmes traitées à long terme avec des inducteurs enzymatiques hépatiques, il est recommandé de retirer l'implant et de conseiller une méthode contraceptive qui ne soit pas modifiée par des interactions médicamenteuses.

Pour rappel (VIGIKING Octobre 2016) 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 rapportés chez des patientes ayant conduit à des modifications du résumé des caractéristiques du produit de Nexplanon® et à l'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé (4).

1 SIMON, C., AGIER, M. S., BÉNÉ, J., et al. Profil des effets indésirables de l'implant d'étonogestrel (Nexplanon®, Implanon®) déclarés en France. La Revue Sage-Femme, 2017, vol. 16, p. 205-213.

2 TSENG, Alice et HILLS-NIEMINEN, Cara. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2013, vol. 9, no 5, p. 559-572.

3 LETICEE, Nadia, VIARD, Jean-Paul, YAMGNANE, Amina, et al. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. Contraception, 2012, vol. 85, no 4, p. 425-427.

4 [Lettre d'information Nexplanon](#)



Réactions systémiques avec le 5-FU topique (M.H. Commin)

Un récent article (1) rapporte le cas d'un homme de 67 ans traité par 5-FU topique à 0,5% pour de multiples kératoses actiniques de la face, du cou et des avant-bras. Après une semaine d'application, il se plaint d'une fatigue extrême, de fièvre et d'érosions muqueuses ayant conduit à une hospitalisation pour déshydratation et perte de poids.

Le 5 FU topique est commercialisé en France sous le nom EFUDIX dosé à 5%.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les irritations locales (érythème, brûlure, sécheresse cutanée) mais des **effets indésirables systémiques habituellement observés aux injections intra veineuses de 5-FU sont possibles**. L'originalité du cas rapporté est que ces effets ont été rapportés pour un dosage bien inférieur à celui commercialisé en France.

Facteurs favorisants potentiels

- Le **déficit en DPD**. Le 5 FU est métabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). 3 à 5% de la population générale est déficitaire en DPD. Ce déficit serait responsable de la survenue d'effets indésirables plus sévères chez les personnes déficientes. Ce patient a refusé la recherche de ce déficit. Les auteurs suggèrent la recherche du déficit en DPD chez les personnes présentant une réaction systémique au 5-FU topique.
- Un autre facteur favorisant potentiel dans la survenue de réaction systémique est l'**application sous occlusion** (2).

Les réactions systémiques sont possibles avec le 5 FU topique. Elles incitent à rechercher un déficit en DPD chez le patient.

¹Patrick Kishi, Cynthia J Price. Life Threatening reaction with topical 5-Fluorouracil. *Drug Saf* 2018;5:4

²Sargen M .Systemic toxicity from occlusive therapy with topical 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2012 Oct;38:1756-9





Contraceptifs oraux combinés et risque thrombotique (S. Fedrizzi)

La procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque des contraceptifs oraux combinés (COC), introduite par la France en janvier 2013, a permis d'établir plusieurs constats :

- L'efficacité de tous les COC est identique du point de vue de la contraception.
- Le risque thromboembolique, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de COC par rapport à celles qui n'en prennent pas ;
- Tous les COC présentent un sur-risque de thrombose veineuse (risque de base d'environ 5-7 pour 10 000 femmes avec le levonorgestrel augmenté à 9 à 12 pour 10 000 femmes avec la drospirénone*)
- Enfin, les différences de risque thromboemboliques veineux lié au progestatif sont insuffisamment connues des professionnels de santé et des femmes et les facteurs de risque insuffisamment pris en compte.

Malgré le risque thrombotique, **le rapport bénéfice/risque de chaque COC reste positif**. Un [document d'aide à la prescription](#) et une carte patiente ont été rédigés afin de faciliter la prescription de ces pilules en vérifiant l'absence de facteurs de risque et afin d'informer les patientes. Un tableau synthétique du risque de survenue de thrombose veineuse ainsi que les documents de bon usage sont disponibles ici : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/(offset)/3)

Alerte de la FDA sur les risques liés au mésusage du Lopéramide (M-H. Commin)

Le Lopéramide est indiqué dans le traitement symptomatique de la diarrhée. La dose maximale journalière recommandée est de 8mg chez l'adulte. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs aux opioïdes au niveau intestinal, qui réduit la mobilité du tube digestif. A très fortes doses, des effets indésirables cardiaques peuvent survenir : torsade de pointe, autres troubles du rythme ventriculaire, syncope, arrêt cardiaque. Le Loperamide a une faible absorption à travers la barrière hémato encéphalique.



Des doses orales très élevées (plus de 70mg par jour = 35 comprimés de 2mg par jour) sont utilisées à des **fins euphorisantes** ou pour atténuer les symptômes de sevrage. En Amérique du Nord, le Loperamide peut être vendu sans ordonnance et est parfois nommé « la méthadone du pauvre ». La FDA a récemment publié une alerte devant une augmentation du nombre de cas graves de mésusage du Lopéramide, afin de limiter le nombre de comprimés délivrés.

La délivrance en France requiert une ordonnance, ce qui limite les risques de mésusage. Cependant deux cas de mésusage de Loperamide ont récemment été déclarés au système national de pharmacovigilance dont un avec des complications cardiaques (allongement du QT).

Les cas de mésusage de loperamide doivent être rapportés au centre d'addictovigilance (CEIP de Caen : 02 31 06 44 60, addictovigilance@chu-caen.fr)





Céfépime et adaptation posologique (C. Boulay)

L'ANSM rappelle l'importance du respect des posologies de Céfépime notamment chez les insuffisants rénaux (IR) en raison du risque de toxicité neurologique grave.

Ces complications, rares cas **d'encéphalopathies réversibles** (troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, y compris confusion, hallucinations, stupeur et coma), **myoclonies, convulsions** (y compris mal épileptique non convulsif) ont été rapportés chez des **patients IR** (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.) recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé.

Des cas peuvent néanmoins survenir lors de traitements par Céfépime à des posologies supérieures à celles recommandées chez le sujet présentant une **fonction rénale normale**.

Ces effets neurologiques évoluent généralement favorablement à l'arrêt du traitement +/- hémodialyse, mais des cas d'évolution fatale ont été rapportés.

En pratique, chez le sujet IR (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la posologie doit donc être adaptée.

Il est également important de surveiller la fonction rénale en cas d'association à des médicaments néphrotoxiques (aminosides, diurétiques...).

En cas de troubles neurologiques ou d'aggravation de troubles neurologiques, un surdosage en céfépime peut être suspecté ; le diagnostic peut être confirmé par un dosage des concentrations plasmatiques de céfépime.

Le céfépime est éliminé par voie rénale, exclusivement par filtration glomérulaire. Les protocoles d'adaptation posologique chez l'IR sont :

Posologie usuelle selon l'indication et la population (adulte et pédiatrique)	Posologie adaptée selon l'insuffisance rénale			
	Clairance à la créatinine (ml/min) :			
	50 - 30	29 - 11	≤ 10	Hémodialyse
1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	250 mg, 1 fois par jour	dose de charge: 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 2 fois par jour	2 g, 1 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	dose de charge: 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 3 fois par jour	1 g, 3 fois par jour	1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	dose de charge: 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
50 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 2 fois par jour	25 mg/kg 1 fois par jour	

*Les jours de dialyse, une dose doit être administrée après la séance de dialyse. Dans la mesure du possible, le céfépime doit être administré à la même heure chaque jour.





Alerte Optimizette, retrait de lot (M. Leber, externe en pharmacie)

Les laboratoires Majorelle, en accord avec l'ANSM, procèdent à un **rappel du lot n°1958550** (péremption 07/2019) de la spécialité OPTIMIZETTE Gé 75 microgrammes (Désogestrel).

Ce rappel fait suite à la découverte dans une boîte d'une **plaquette non conforme de 21 comprimés ne contenant pas de principe actif** contraceptif. Ces comprimés contiennent les excipients couramment utilisés dans la fabrication d'OPTIMIZETTE Gé 75 microgrammes.

Ce défaut ne concerne que quelques boîtes sur la totalité des 36 700 boîtes distribuées entre le 26 janvier et le 5 avril 2018.

Seul le lot n°1958550 est concerné.

La prise de ces comprimés ne présente pas de danger et aucun effet indésirable n'a été signalé jusqu'à présent.

Le seul risque identifié pour les patientes est l'inefficacité contraceptive de la pilule.

L'ANSM demande donc aux patientes de rapporter les boîtes et plaquettes du lot n°1958550 à leur pharmacie pour échange.

Les pilules non conformes sont facilement reconnaissables. Elles sont conditionnées dans des blisters de 21 comprimés, alors que les comprimés OPTIMIZETTE Gé 75 microgrammes sont conditionnés dans des plaquettes de 28 comprimés.



Conduite à tenir si vous possédez une boîte d'OPTIMIZETTE Gé 75 microgrammes lot n° 1958550 :

- Vérifiez si vous êtes en possession de plaquettes / blisters non conformes
- Si vous êtes sûre de ne pas avoir utilisé de blisters non conformes, n'interrompez pas votre traitement contraceptif
- Rapportez votre boîte chez votre pharmacien même si elle est conforme et entamée, elle vous sera échangée gratuitement
- Si vous utilisez une plaquette non conforme, ou si vous pensez avoir utilisé une plaquette non conforme, rendez-vous dès que possible chez votre médecin ou votre sage-femme pour évaluer le risque de grossesse. Dans l'attente de cet échange, et parce qu'il existe un risque de grossesse, vous devez utiliser une méthode contraceptive mécanique (préservatif, diaphragme...).



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
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>