

Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

ABONNEZ-VOUS
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr

Et si c'était le médicament ?

02 LE POINT SUR

- » Troubles menstruels et vaccin anti COVID-19 ?
- » Erreurs médicamenteuses : voie d'administration des ovules vaginales
- » Hypersensibilité médicamenteuse : quand adresser à l'allergologue ?

06 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » SIADH : Syndrome de sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique, à prévenir et à surveiller
- » Angioedèmes bradykiniques médicamenteux hors IEC : à propos d'un cas

05 VOS QUESTIONS AU CRPV

- » Métronidazole et urines foncées : pas de panique

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Milou Daniel DRICI

"Les analyses intermédiaires des essais cliniques, c'est comme donner le tiercé gagnant à mi-course » en prenant les chevaux en tête. Le molnupiravir (Lagevrio®) des laboratoires MSD nous en donne un exemple édifiant..."

Le Lagevrio®, en novembre 2021, a obtenu le principe d'une utilisation précoce en Europe dans la COVID-19. Sur un effectif total de 762 patients, il diminuait les hospitalisations ou les décès des patients symptomatiques infectés par le SARS-CoV-2 non vaccinés de 50% (placebo 14,1% versus 7,3% traitement). Si les résultats finalisés chez 1408 patients inclus sont comparables dans le groupe traité, qui est à 6,8%, le groupe placebo passe de 14,1% à 9,7% un mois plus tard. Le bénéfice, toujours intéressant de 30% d'efficacité, apparaît ainsi plus modeste. Est-ce la raison qui a motivé la HAS de ne pas le proposer ? Cet exemple devrait nous rappeler la prudence dans l'interprétation de données intermédiaires d'essais cliniques..."

Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an

Parmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri, Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto, Diane Merino, Fanny Rocher, Johanna Rousset, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Marie Boyer, Anne Default, Brigitte Gueniot, Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr





Troubles menstruels et vaccin anti COVID-19 ?

De nombreux cas de troubles menstruels après vaccination anti COVID-19 ont été rapportés. Il s'agit de troubles généralement bénins et guérissant spontanément dans la grande majorité des cas. La symptomatologie rapportée est très variée (retards de règles, métrorragies...).

En raison du grand nombre de signalement, ces effets font l'objet d'un signal de pharmacovigilance qui est en cours d'évaluation au niveau Européen. A ce jour, le lien de causalité n'est pas établi, notamment en raison de la diversité des troubles rapportés, de l'absence de comparaison avec l'incidence naturelle de ces différents symptômes qui sont connus pour être fréquents (notamment décalage ou modification du flux

menstruel), de la multiplicité des causes de ces troubles.

En ce qui concerne les métrorragies, cet effet survient le plus souvent dans un délai court (de quelques heures à quelques jours) après la vaccination, l'évolution après vaccination est favorable dans la grande majorité des cas.

Ces effets n'avaient pas été observés dans les essais cliniques des deux vaccins à ARNm, incluant plus de 70 000 personnes dont un

quart au moins étaient des femmes âgées entre 16 et 55 ans.

Si une relation entre la vaccination et les troubles du cycle menstruel existait, l'hypothèse la plus plausible serait que la réponse inflammatoire post-vaccinale pourrait, comme d'autres réactions inflammatoires, déréguler transitoirement l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ces troubles menstruels ne constituent pas une contre-indication à la réalisation d'un rappel vaccinal.

Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

<https://www.infvac.fr/actualites/bulletin-n-14-supplement-decembre-2020>

Erreurs médicamenteuses : voie d'administration des ovules vaginales

Nous recensons plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses liées à une mauvaise utilisation des médicaments s'administrant par voie vaginale, que ce soit des ovules, des capsules, des gélules ou encore des comprimés. Nous rappelons que ces médicaments peuvent être des anti-infectieux, des antiseptiques ou encore des traitements hormonaux substitutifs à usage exclusivement gynécologique et ne doivent pas être administrés par voie orale.

Sur l'année 2021, une dizaine de cas nous ont été rapportés. Fort heureusement, ces cas ont été sans conséquence grave mis à part quelques troubles digestifs et une inefficacité du traitement. Leur présentation et leur dénomination (surtout pour les gélules et les comprimés vaginaux) peuvent

effectivement porter à confusion. Il est cependant spécifié sur les conditionnements l'utilisation par « voie vaginale » ainsi que la mention « ne pas avaler ». Il est donc nécessaire de bien vérifier auprès des patientes la bonne compréhension quant à leur utilisation afin d'éviter tout retard de prise en charge.



Hypersensibilité médicamenteuse : quand adresser à l'allergologue ?

Nous sommes régulièrement consultés pour savoir s'il est licite d'adresser à l'allergologue un patient ayant présenté tel ou tel type de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse. Voici donc quelques clés pour réussir à identifier le profil des réactions nécessitant un bilan allergologique spécialisé.

Il existe 2 grands types d'hypersensibilité médicamenteuse : immuno-allergique et non allergique.

1

L'hypersensibilité médicamenteuse immuno-allergique est imprévisible, non dose-dépendante, immédiate ou retardée après une première étape de sensibilisation (Tableau I)

2

L'hypersensibilité médicamenteuse non allergique est de mécanisme pharmacologique, parfois prévisible, dose et/ou temps dépendante. La symptomatologie clinique, volontiers anaphylactoïde, complique la distinction entre ces réactions non allergiques et les réactions anaphylactiques IgE-médiées, **imposant le recours à l'allergologue.**

On peut retenir :

L'histamino-libération non spécifique : fréquente avec les produits de contraste iodés et les opiacés

L'activation de la synthèse des leucotriènes : avec les AINS à activité COX-1

Tableau I : les hypersensibilités médicamenteuses immuno-allergiques (Gell & Coombs)

Type I : IgE-médiée, immédiate	
<p>Manifestations cliniques diverses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cutanées : urticaire, angioedème cutanéomuqueux, rash cutané, prurit - Respiratoires : dyspnée, bronchospasme - ORL : œdème laryngé avec dysphonie et dysphagie - Digestives : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées - Hémodynamiques : malaise, hypotension artérielle, tachycardie, choc anaphylactique <p>Chronologie évocatrice :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de contacts médicamenteux - Délai d'apparition des symptômes compatibles : en général < 60 minutes - Récidive à la réintroduction du médicament et amélioration à l'arrêt 	AVIS ALLERGOLOGIQUE
Type II : IgG-médiée	
<ul style="list-style-type: none"> - Cytopénies médicamenteuses : thrombopénie induite par l'héparine (TIH), anémie hémolytique, agranulocytose ... - Pemphigus pharmaco-induit 	
Type III : Précipitines-médiée, semi retardée	
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie sérique, pneumopathie d'hypersensibilité, vascularite médicamenteuse, glomérulopathie 	
Type IV : Lymphocytes T-médiée, retardée	
<ul style="list-style-type: none"> - Toxidermies médicamenteuses et leurs délais de survenue évocateurs : <ul style="list-style-type: none"> 🔗 Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), syndrome de Lyell (NET) : 7-21 jours 🔗 DRESS Syndrome : 14-40 jours 🔗 Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : 1-4 jours 🔗 Exanthème maculo-papuleux (EMP) : 4-14 jours 🔗 Erythème pigmenté fixe (EPF) : 7-14 jours 🔗 Syndrome babouin (SDRIFE) : 24-72 heures - Eczéma de contact (forme topique) - Photo-allergie médicamenteuse 	AVIS ALLERGOLOGIQUE





En pratique, quelle conduite à tenir face à une situation d'hypersensibilité médicamenteuse ?

Toutes ces réactions ne justifient pas d'une consultation allergologique systématique, car l'arsenal des tests allergologiques disponibles à ce jour ne permet d'explorer que les hypersensibilités immuno-allergiques de type I et IV. Il n'est donc pas nécessaire d'adresser un patient en allergologie après une réaction de type II ou III. Par contre, en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité non allergique, qui reste un diagnostic d'élimination, un avis allergologique peut être pertinent afin de ne pas méconnaître une authentique réaction anaphylactique. Votre centre de pharmacovigilance peut vous aider dans cette étape d'identification préalable.

La consultation allergologique doit se faire en respectant un délai d'au moins 4 à 6 semaines après la survenue de la réaction, et après résolution de toute éruption cutanée. En fonction du mécanisme suspecté, il permettra la gestion des réactions médicamenteuses croisées ainsi qu'une prise en charge étiologique adaptée, comme par exemple :

- L'éviction médicamenteuse en cas d'hypersensibilité documentée
- L'administration d'une prémédication systématique sans éviction en cas d'histamino-libération non spécifique
- Une induction de tolérance pourra être envisagée lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour un médicament indispensable et selon le type de réaction présentée

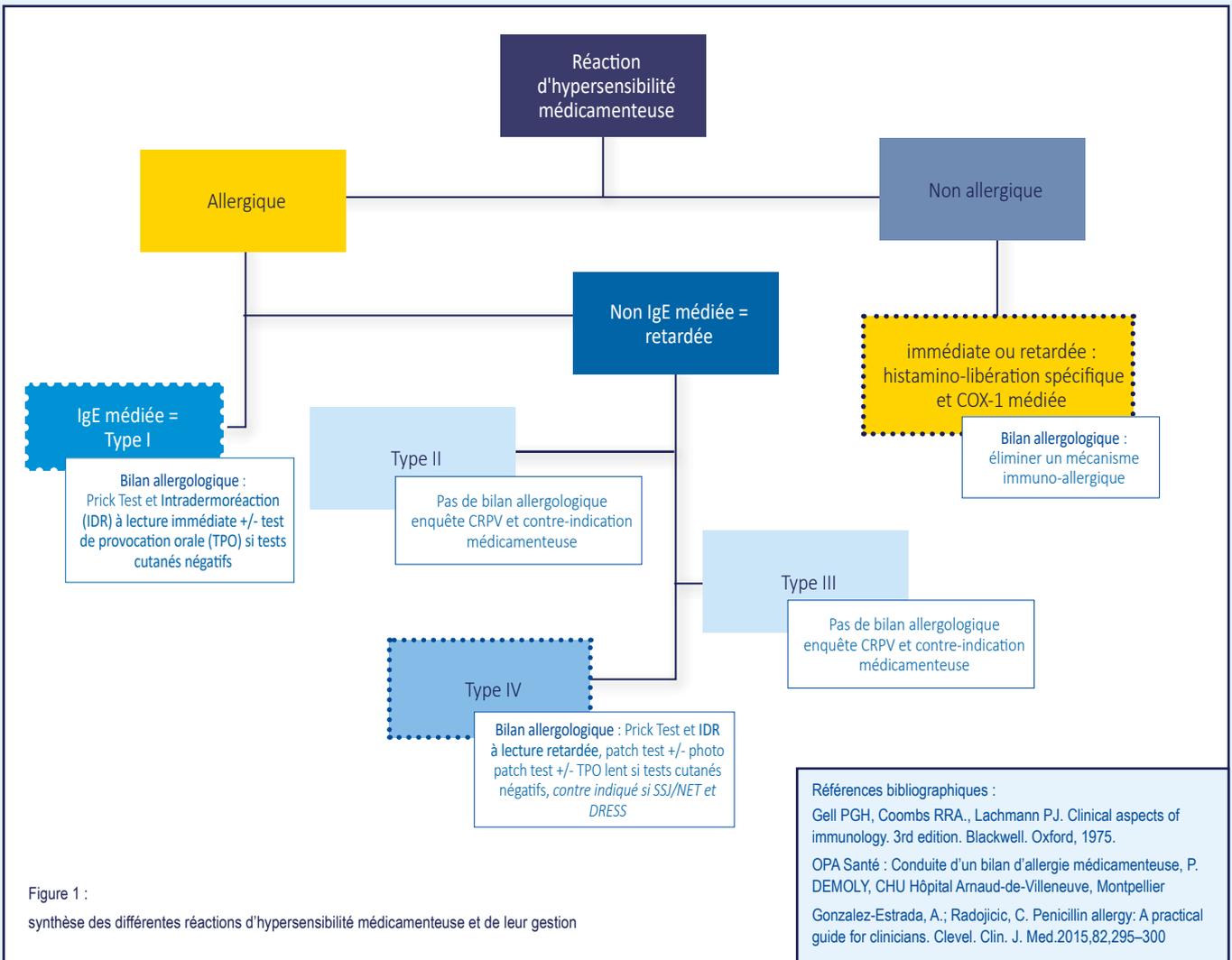


Figure 1 : synthèse des différentes réactions d'hypersensibilité médicamenteuse et de leur gestion



Métronidazole et urines foncées :

pas de panique

Un enfant âgé de 7 ans pesant 20 kg reçoit un traitement par métronidazole (Flagyl® suspension buvable), 500 mg 2 fois par jour pour une amibiase digestive. Après 7 prises, il présente des urines foncées. Le traitement sera poursuivi pendant 5 jours sans recours à des examens complémentaires et la coloration des urines disparaîtra à l'arrêt.

Des urines brun foncé au cours d'un traitement par métronidazole sont rarement rapportées. Un cas a été décrit chez un patient ayant reçu 750 mg de métronidazole par voie orale 3 fois par jour pendant 5 jours pour le traitement de la dysenterie amibienne. Il n'y avait ni hématurie ni présence de bilirubine dans les urines. Après l'arrêt du traitement, la couleur de l'urine est redevenue normale et les auteurs ont émis l'hypothèse qu'un pigment pouvait être présent dans un métabolite. Une publication récente rapporte un autre cas avec réintroduction positive. On trouve aussi une publication d'urines foncées sous métronidazole, sans atteinte hépatique ou rénale dans un cas

d'exposition avec surdosage au cours d'une tentative de suicide (15 à 20 comprimés à 500 mg).

Le métronidazole est excrété dans l'urine principalement sous forme inchangée et sous forme d'éther glucuronide. Des analyses d'urines colorées ont identifié plusieurs produits de réduction partielle du métronidazole. La nature chimique de ce pigment brun n'était pas la même dans les différentes urines étudiées. Ces pigments sombres peuvent représenter des chlorhydrates d'azoxyle et varient quant à leur structure chimique, selon que le métronidazole et/ou l'un des métabolites nitrés subissent une réduction.

De nombreux médicaments

peuvent modifier la couleur des urines, parmi ceux qui peuvent entraîner une coloration brune ou foncée comme c'est le cas pour le métronidazole, on trouve notamment : la rifampicine, la rifabutine, la chloroquine, la clofazimine, la déferoxamine, la quinine, la sulfasalazine, certains laxatifs.

En dehors de la clofazimine, traitement de la lèpre, pour laquelle la coloration brune des urines (mais aussi de la peau, des conjonctives, du sperme, du lait, etc..) est bien décrite et est régressive spontanément, parfois plusieurs mois après l'arrêt du traitement, les autres situations n'épargnent pas un bilan étiologique.

Références bibliographiques :

Bruce TA. Dark urine related to metronidazole therapy. JAMA 1971; 218:1832

JY, Lowder J, Pierce AS. Urine Discoloration Associated With Metronidazole: A Rare Occurrence. J Pharmacy Technology 2014; 30(2): 54-56.

Robert JR. Urine discoloration secondary to Metronidazole. Am J Emergency Medicine 2001; 19 (4):322

Stambaugh JE, Feo LG et Manther RW. The isolation and identification of the urinary oxidative metabolites of metronidazole in man. J Pharmacol Exp Ther 1968; 161:373-381.

Baran RB, Rowles B. Factors affecting coloration of urine and feces. J Am Pharm Assoc 1973.

Hsu RM, Baskin LB. Laboratory evaluation of discolored urine. When is it hematuria. Med Lab Obs 2000; 32:44-52.

Raymond JR, Yarger WE. Abnormal urine color: Differential diagnosis. South Med J 1988; 81:837-841.





SIADH : Syndrome de sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique, à prévenir et à surveiller

Un patient de 48 ans, hospitalisé pour décompensation psychotique, présente une hyponatrémie (125 mmol/L) hypo-osmolaire (263 mmol/L) asymptomatique à un mois de traitement par valpromide (majoré à 1500 mg/j). Le valpromide est stoppé et le bilan se normalise en 4 jours. Un mois plus tard, le patient présente un épisode similaire 5 jours après l'instauration de carbamazépine 400 mg/j. Le traitement est immédiatement arrêté et la natrémie se normalise dès la semaine suivante.

Notre commentaire :

En milieu hospitalier, la découverte fortuite d'une hyponatrémie est un phénomène fréquent mais parfois loin d'être anodine. En effet, la prévention du risque d'hyponatrémie se justifie par ses manifestations potentiellement sévères. Selon sa profondeur et sa rapidité d'installation, on retrouvera des signes essentiellement neurologiques, dus à un œdème cérébral par phénomène osmotique : céphalées, confusion, stupeur, voire convulsions et coma.

L'ADH ou vasopressine est une hormone permettant le contrôle de l'homéostasie liquidienne (Figure 1). La sécrétion excessive d'ADH entraîne une rétention d'eau. La quantité de sodium urinaire est initialement augmentée, puis s'équilibre en reflétant les apports sodés. Le volume urinaire étant diminué, la concentration urinaire de sodium apparaît alors normale à haute. Après évaluation clinique et diagnostic différentiel, un SIADH doit donc être suspecté dans les cas d'hyponatrémie hypo-osmolaire, chez un patient normovolémique.

Il existe de nombreuses étiologies possibles de SIADH, dominées par les néoplasies et l'iatrogénie. En effet, les médicaments agissent en augmentant la production d'ADH et/ou en potentialisant son effet. Ils sont ainsi susceptibles d'aggraver une hyponatrémie

multifactorielle (de déplétion, de dilution, ou par potomanie). Dans ce contexte, les sujets âgés, traités par diurétiques thiazidiques, polymédiqués et/ou insuffisants rénaux apparaissent plus à risque. La récurrence n'est donc pas à exclure, comme l'illustre le cas présenté.

Les principales classes médicamenteuses pourvoyeuses de SIADH sont les antidépresseurs (*a fortiori* les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ISRS), les anticonvulsifs, les anticancéreux cytotoxiques (cyclophosphamide, vincristine...), les antipsychotiques et les antalgiques (opiacés, AINS). Le risque varie entre les molécules d'une même classe, ce qui est à prendre en compte dans la recherche d'alternatives thérapeutiques. Le délai d'apparition d'une hyponatrémie dans ce contexte est estimé à 10 jours pour les psychotropes. L'effet n'est généralement pas strictement dose-dépendant, sauf pour certains médicaments (cyclophosphamide...). Ainsi une surveillance clinique et biologique semble justifiée, particulièrement autour des périodes d'initiation et d'augmentation posologique. Chez le sujet à risque, et d'autant plus chez le sujet ayant déjà présenté une manifestation évocatrice de SIADH, la prescription et la modification thérapeutique se doivent donc d'être précautionneuses.

Régulation normale de la libération d'ADH

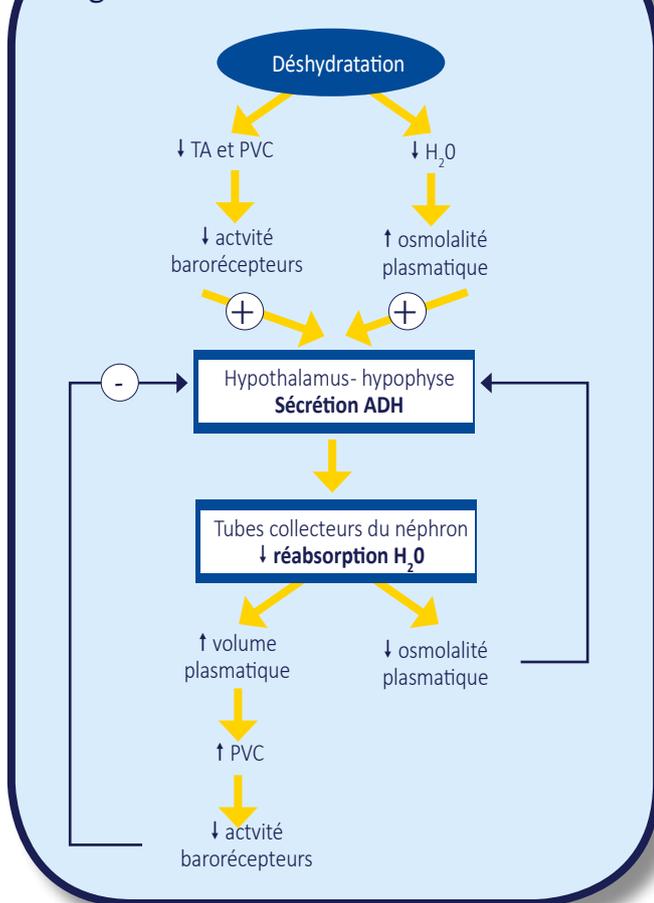


Figure 1 : régulation normale de la libération d'ADH

Références bibliographiques :

Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW - Biff F. Palmer - DOI: 10.1016/S1043-2760(03)00048-1

Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class - Daniel Shepshelovich, Amir Schechter, Bronislava Calvarysky, Talia Diker-Cohen, Benaya Rozen-Zvi, Anat Gafter-Gvili (2017) - DOI: 10.1111/bcp.13256

Hyponatraemia Associated with Psychotropic Medications - A Review of the Literature and Spontaneous Reports

Subramoniam Madhusoodanan, Olivera J. Bogunovic, Despina Moise, Ronald Brenner, Sheldon Markowitz & Jorge Sotelo (2002) DOI: 10.1007/BF03256181

Bulletin d'information du CAPP - Hôpitaux Universitaires de Genève (2015)



Angioedèmes bradykiniques médicamenteux hors IEC : à propos d'un cas

Le cas notifié au CRPV de Marseille concerne une femme âgée de 80 ans, aux antécédents de syndrome de Lynch, de cancer du côlon avec colectomie, de cancer du rein avec néphrectomie, et ne prenant pas de traitement au long cours.

La patiente est hospitalisée pour insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sur insuffisance rénale chronique, secondaire à une diarrhée importante (DFG à 23 ml/mn). Un traitement par racécadotril (Tiorfan®) 100 mg est débuté à raison d'une gélule matin et soir. Le lendemain de l'instauration du racécadotril (2 prises au total), apparition d'un œdème de la langue évoluant sur

quelques heures sans autre signe. Il s'agissait du premier épisode de ce type. Après traitement par aérosol d'adrénaline, anti-H1 et corticoïde sans efficacité, administration de 1000 unités de Béринert® avec régression des symptômes. Le cycle de tryptase est normal, ainsi que l'exploration du complément. Le service référent conclut à un angioedème bradykinique et le racécadotril est définitivement contre-indiqué.

Notre commentaire :

La bradykinine est un peptide vasodilatateur, provoquant après liaison avec ses récepteurs (B2 essentiellement) une libération de monoxyde d'azote et de prostaglandines avec pour conséquences une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. La dégradation de la bradykinine fait intervenir plusieurs peptidases (l'enzyme de conversion (EC), la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), la néprilysine (ou endopeptidase neutre-NEP), l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN) (Figure 1). Un angioedème bradykinique résulte donc soit d'une augmentation de la production, soit d'un déficit des voies de dégradation de cette enzyme, soit d'une combinaison de ces deux phénomènes.

Les angioedèmes bradykiniques secondaires aux traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et dans une moindre mesure par sartans sont bien connus. Une interaction et une potentialisation de cet effet par d'autres traitements agissant sur la voie des bradykinines est rapportée (Tableau I rappelant les principaux médicaments impliqués). Enfin, certains cas d'angioedèmes bradykiniques médicamenteux sont décrits hors contexte d'interaction avec un IEC, comme dans le cas qui nous a été notifié.

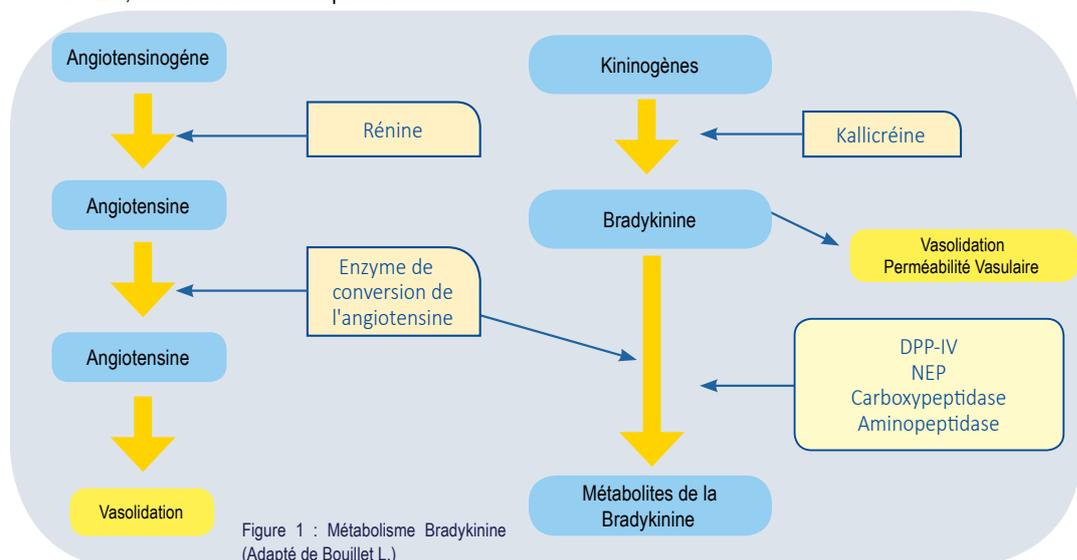


Figure 1 : Métabolisme Bradykinine
(Adapté de Bouillet L.)

Traitements	Cible	Contextes décrits	Délais moyens de survenue de l'AO
Gliptines	DPP-IV	Association IEC	0-3 mois
Immunosuppresseurs Inhibiteurs de m-Tor essentiellement	Diminution des lymphocytes CD26+ (Présence de DPP-IV à la surface des lymphocytes T CD 26+)	Association IEC	5,8 mois [17]-2ans]
Sacubitril	NEP	Seul ou en association avec IEC	13j [2h-52j]
Altéplase	Augmentation de la production de bradykinine : Clivage du kininogène par activation du complément	Seul ou en association avec IEC	5mn-4h
Estramustine	Augmentation de la production de bradykinine : Clivage du kininogène	Seul ou en association avec IEC	37j [qqj j-6 mois]
Racécadotril	NEP	Seul ou en association avec IEC	0-plusieurs mois

Références bibliographiques :

Bouillet L. L'angioedème laryngé induit par les médicaments interférant avec le métabolisme de la bradykinine. Revue Française d'Allergologie, Volume 52, Issue 3, 2012, Pages 157-159.
 Grandeau E et al. Angio-cedème bradykinique lors de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un traitement immunosuppresseur. Thérapie 2014; 69 (2): 189-192.
 O'Carroll CB et al. Management of post-thrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications. The Neurohospitalist 2015; 5: 133-141.
 Waeber B et al. Angioedema during ACE and DPP-4 inhibition. Rev Med Suisse 2010; 6: 28-31.
 Yamata K et al. Repeated Massive Tongue Swelling Due to the Combined Use of Estramustine Phosphate and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 16(6): 388-390

VOS OBSERVATIONS AU CRPV



Un zona aggravé par l'ibuprofène ?

Une patiente âgée de 61 ans consulte pour des douleurs d'un héli thorax 14 jours après un vaccin ARNm anti COVID-19 (Comirnaty®). Cette patiente est connue du médecin traitant pour fibromyalgie dont les crises douloureuses sont habituellement soulagées par le paracétamol. Le jour de la consultation, elle a 2 vésicules cutanées sous le sein dont elle ne parle pas à son médecin. Elle reçoit, pour soulager ses douleurs, de l'ibuprofène 400 mg/j et du thiocolchicoside 4 mg/j qu'elle va prendre pendant 2 jours avant de présenter un zona disséminé. Arrêt de l'ibuprofène et du thiocolchicoside qui seront remplacés par du valaciclovir pendant 8 jours. Les douleurs de neuropathie vont perdurer et nécessiter le recours à des patchs de lidocaïne.

Notre commentaire :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été soupçonnés de favoriser l'apparition de complications bactériennes sur des infections virales, en particulier avec le virus de la varicelle. Dans certains modèles animaux de septicémie, l'inhibition de la COX-2 par un AINS augmente la mortalité. Chez ces derniers, on observe une élévation plus prolongée du TNF-alpha, de l'IL-6. Chez l'homme, une étude dans la septicémie a montré une augmentation significative du TNF-alpha et de l'IL-8 chez

les patients traités à l'ibuprofène. Il a été aussi montré qu'un déséquilibre de la production d'IL-6 après une infection virale peut affecter la clairance virale, favorisant la persistance virale et les infections chroniques.

Ces données contribuent à nous faire interroger sur la responsabilité de l'AINS dans l'aggravation brutale du zona chez cette patiente. Ce cas est le premier cas de zona étendu qui nous a été rapporté au CRPV de Marseille.

Références bibliographiques :

Bouillet L. et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK, La Presse Médicale, Volume 48, Issue 1, Part 1, 2019, Pages 55-62, ISSN 0755-4982
 Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 203-9.
 Leroy S, Marc E, Bavoux F, Treluyer JM, Gendrel D, Breart G, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. Clin Drug Investig 2010; 30: 179-85.
 Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis 2002; 34: 434-40.
 Hoffmann C, Pierrot S, Contencin P, Morisseau-Durand MP, Manach Y, Couloigner V. Retropharyngeal infections in children. Treatment strategies and outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75: 1099-103.
 Le Turnier P, Boutolle D, Joyau C, Veyrac G, Asseray N. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. Eur J Intern Med 2017; 41: e33-e34
 Eisen DP. Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis. Intensive Care Med (2012) 38:1249-1257
 Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of anti-inflammatory agents. J Exp Med 1991 ;173:1021-1024
 Velasquez Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, and Borca MV The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. Front Microbiol, 2019; 10: 1057.



INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Vaxzévia® / COVID-19 Vaccine AstraZeneca® et COVID-19 Vaccine Janssen® : Contre-indication chez les personnes ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire (SFC)

Le SFC est caractérisé par des épisodes aigus d'œdème touchant principalement les membres, une hypotension, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie.

De très rares cas de SFC ont été signalés dans les premiers jours suivant la vaccination par Vaxzévia® ou COVID-19 Vaccine Janssen®. Un antécédent de SFC était présent dans certains cas. Une issue fatale a été signalée. Vaxzévia® et COVID-19 Vaccine Janssen® sont maintenant contre-indiqués chez les personnes qui ont déjà présenté un SFC.

Les patients atteints d'un épisode aigu de SFC après la vaccination doivent être rapidement diagnostiqués et traités. Une prise en charge médicale urgente est généralement nécessaire.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/vaxzevia-covid-19-vaccine-astrazeneca-contre-indication-chez-les-personnes-ayant-des-antecedents-de-syndrome-de-fuite-capillaire-sfc>

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-vaccine-janssen-contre-indication-chez-les-personnes-ayant-des-antecedents-de-syndrome-de-fuite-capillaire-et-mise-a-jour-concernant-le-syndrome-de-thromboses-associees-a-une-thrombocytopenie>

COVID-19 Vaccine Janssen® : mise à jour concernant le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopenie

Les personnes concernées par une thrombocytopenie diagnostiquée dans les 3 semaines suivant la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen® doivent faire l'objet d'une recherche active de signes de thromboses. De la même façon, les personnes qui présentent des thromboses dans les 3 semaines suivant la vaccination doivent faire l'objet d'une recherche de thrombocytopenie.

Le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopenie nécessite une prise en charge médicale spécialisée. Les professionnels de santé doivent consulter les recommandations en vigueur et/ou consulter des spécialistes (par exemple, des hématologues, des spécialistes de la coagulation) pour le diagnostic et le traitement de cette pathologie.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-vaccine-janssen-contre-indication-chez-les-personnes-ayant-des-antecedents-de-syndrome-de-fuite-capillaire-et-mise-a-jour-concernant-le-syndrome-de-thromboses-associees-a-une-thrombocytopenie>

Rappels sur le bon usage des spécialités à base de dinoprostone

Les données de sécurité de la dinoprostone ont fait l'objet d'une réévaluation concernant plus particulièrement le risque de mort fœtale/néonatale consécutif à une hyperstimulation/rupture utérine. Les facteurs de risque observés dans ces situations étaient principalement liés à un non-respect des recommandations d'usage (doses trop élevées, administrations rapprochées de dinoprostone, administration concomitante d'oxytocine ou antécédents de césarienne).

Ainsi, bien que des contre-indications ou des mises en garde sur les risques d'hyperstimulation utérine et de rupture utérine existent déjà dans le RCP et la notice, il a été décidé d'ajouter des mentions supplémentaires à l'attention des praticiens afin de réduire ces risques.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/rappels-sur-le-bon-usage-des-specialites-a-base-de-dinoprostone-pour-limiter-les-risques-d-hyperstimulation-uterine-de-rupture-uterine-et-de-mort-fœtale-neonatale>

Risque d'erreur médicamenteuse avec surdosage en tramadol : nouvelles mentions sur le conditionnement

En accord avec les autorités de tutelles, de nouvelles mentions vont être apposées sur les boîtes de Topalgic® et Contramal® 100 mg/mL à base de tramadol, en solution buvable, afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse entraînant des surdosages.

En effet, des erreurs médicamenteuses ont été rapportées chez des enfants avec des conséquences graves mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Pour mémoire, un surdosage en tramadol peut se manifester par des vomissements, un myosis, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions, un syndrome sérotoninergique, un collapsus cardiovasculaire ou une dépression respiratoire pouvant provoquer un arrêt respiratoire.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/topalgic-100-mg-ml-et-contramal-100-mg-ml-solution-buvable-tramadol-rappels-de-bon-usage-et-evolution-des-boites-pour-limiter-le-risque-de-surdosage>





Mise sur le marché d'une nouvelle formulation de Bactrim® :

Une nouvelle formulation du médicament Bactrim® (Sulfaméthoxazole -Triméthoprim) en suspension buvable (40 mg/mL + 8 mg/mL) est mise à disposition. En effet, la formulation actuelle ne peut plus être fabriquée en raison de problèmes industriels et sera donc indisponible après l'écoulement des stocks.

Ces deux formulations vont donc coexister pendant plusieurs semaines. Leur composition en substances actives est identique, mais pas en excipients. De plus, la mention du dosage est différente : 5 mL pour la formulation actuelle et 1 mL pour la nouvelle formulation.

Pour éviter une erreur de dosage, les autorités de tutelle demandent de ne pas délivrer la formulation actuelle et la nouvelle pour une même prescription.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/arret-de-la-mise-a-disposition-de-bactrim-suspension-buvable-et-mise-sur-le-marche-d-une-nouvelle-formulation-bactrim-40-mg-ml-8-mg-ml-suspension-buvable-sulfamethoxazole-trimethoprim>

Alcoolodépendance : nouvelles recommandations posologiques du baclofène

Les recommandations posologiques des spécialités à base de baclofène, indiquées dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (Baclocur® et Baclofène Zentiva®), ont été révisées avec la suppression de la limitation de posologie, qui était de 80 mg/j.

- ⚡ Pendant la phase de titration, l'efficacité et la tolérance du baclofène doivent être régulièrement évaluées, afin de déterminer la posologie optimale pour chaque patient.
- ⚡ Si cet objectif thérapeutique n'est pas atteint à 80 mg/j, il est fortement recommandé de proposer au patient une évaluation et une prise en charge spécialisée en addictologie.
- ⚡ Dans la mesure où aucune donnée d'efficacité et de sécurité n'est disponible au-delà de 300 mg/j, il est fortement recommandé de ne pas dépasser cette dose.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/alcoolod-dependance-nouvelles-recommandations-posologiques-du-baclofene>

Champix® (varénicline) – Rappel en raison de la présence de l'impureté N-nitrosovarénicline

Tous les lots de Champix® sont rappelés en raison de la présence de N-nitroso-varénicline à un taux supérieur à la limite acceptable fixée au niveau de l'UE.

Sur la base des données disponibles, il n'y a pas de risque immédiat pour les patients prenant actuellement ce médicament.

Pour les patients actuellement traités avec Champix®, il pourrait ne pas être possible de terminer le traitement. Les professionnels de santé pourront envisager la prescription d'un traitement alternatif comme les traitements nicotiques de substitution et le bupropion.

Il faut aussi tenir compte de la nécessité d'un arrêt progressif du traitement, comme indiqué dans le RCP et il faut conseiller aux patients de ne pas interrompre le traitement sans avis médical.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/champix-varenicline-rappel-de-lots-en-raison-de-la-presence-de-limpurete-n-nitrosovarenicline-a-un-taux-superieur-a-la-limite-acceptable>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables
Portail de signalement des événements sanitaires indésirables
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

.....

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

NICE

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

📠 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

MARSEILLE

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr



Prochaine parution le 21 mars 2022...

