

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 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Un priapisme iatrogène
- » Erreur d'administration de vaccin Priorix chez un nourrisson âgé de 2 mois
- » Clozapine et péricardite

05 NOUS AVONS LU POUR VOUS

- » Médicaments et grossesse : impact des médicaments sur le placenta

07 LE POINT SUR

- » Choc anaphylactique aux IPP
- » IPP et infections graves chez les nourrissons

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



ÉDITO

Pr Milou-Daniel DRICI

Un

bilan de la pandémie COVID-19 commence à s'esquisser...

7 millions de morts dues au COVID-19 étaient signalées à l'OMS il y a quelques mois et plus de 26 millions de morts excédentaires rapportées dans le monde sont associées à la pandémie entre 2020 et 2023. Aux USA, plus de 200 000 décès rapportés sont dus durant cette période à l'activisme des mouvements antivac !

Pour contrer cela, l'Europe a approuvé durant cette période 8 vaccins contre le SARS-CoV-2 et ses variants, qu'ils soient basés sur l'ARN messenger, un vecteur adénoviral, des virus inactivés ou de protéines virales. 4 anticorps monoclonaux ont été aussi approuvés en un temps record, ainsi que 2 antiviraux et 2 immunomodulateurs.

Sans verser dans le catastrophisme à l'approche de la fin de cette année qui devrait être l'occasion de brassages significatifs de population, il est urgent de nous faire vacciner pour les retardataires, ou de bénéficier des nombreuses modalités de rappel, afin de nous protéger et protéger nos aînés et nos plus faibles.

Nous vous souhaitons tout de même d'heureuses Fêtes de fin d'année pleines d'espoir.

Pharmacovigilance 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, Elliot Ewig, Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Johanna Rousset, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Delphine Laugier, Joëlle Micallef, Tessa Pietri, 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

**Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an**





Un priapisme iatrogène

Un patient âgé de 49 ans, présentant une psychose, bénéficie d'une instauration de traitement par rispéridone à raison de 2mg/j. 15 jours après le début du traitement, le patient consulte pour un priapisme persistant depuis 7 heures. Il est vu en urgence et une injection de phényléphrine en intra-caverneux est réalisée avec bonne évolution. La rispéridone est arrêtée, sans récurrence du priapisme. 4 jours plus tard, la rispéridone est réintroduite à 4mg/j puis 6mg/j au bout de 24 heures, entraînant une récurrence du priapisme en 5 jours. La posologie est diminuée à 4mg/j mais le patient présente un 3^{ème} épisode de priapisme entraînant l'arrêt définitif de la rispéridone pour s'orienter vers un autre neuroleptique.

Notre commentaire :

Le priapisme est une érection, partielle ou complète, anormalement prolongée, de plus de 4 heures en dehors de toute stimulation sexuelle. L'incidence dans la population générale est estimée à environ 1.5 cas pour 100 000 hommes. Dans une très grande majorité des cas (>90%), l'origine du priapisme est ischémique par anomalie de drainage caverneux. Il s'agit d'une urgence médicale car cette stase peut entraîner une hypoxie tissulaire avec thrombose, ischémie évoluant vers une nécrose, avec séquelles possibles sur la fonction érectile suivant la rapidité d'intervention. La prise en charge consiste en une analgésie, un traitement mécanique (refroidissement, activité sportive, ponction évacuatrice du corps caverneux), l'administration intracaverneuse d'agonistes alpha adrénergiques comme dans le cas de notre patient ou encore, dans les cas les plus graves, d'une chirurgie pour shunt caverno-spongieux.

Les principaux mécanismes de survenue d'un priapisme sont un blocage de la détumescence soit par déséquilibre neurovégétatif avec inhibition de la reconduction du muscle lisse érectile caverneux soit par effet alpha-1 bloquant intervenant dans la régulation de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) avec augmentation de la pression intracaverneuse. Il peut également exister une origine hémodynamique telle qu'une hyperviscosité. Des facteurs déclenchants sont identifiés comme la drépanocytose, certaines néoplasies, affections neurologiques ou infectieuses ou encore une origine iatrogène. Pour cette dernière situation, les drogues illicites peuvent être impliquées (cannabis, cocaïne...) mais aussi certaines classes pharmacologiques :

- Les solutés hyperlipidémiques sont à l'origine d'un mécanisme hémodynamique (hypercoagulabilité, microembolies, agrégation hématocytaire).
- Parmi les médicaments à l'origine d'une dysfonction neuromusculaire, les traitements de l'érection tels que les inhibiteurs de la PDE-5 mais aussi et surtout ceux utilisés en intracaverneux ont un risque important (prostaglandines, papavérine...), sans corrélation dose-dépendante.
- Le risque de priapisme est également bien décrit avec les androgènes, les alpha-bloquants, les agonistes cholinergiques, dopaminergiques tels que les neuroleptiques et les antidépresseurs. Les anticoagulants et les antihypertenseurs ont également été impliqués dans la survenue de priapisme.

De façon plus précise, certaines études rapportent que les neuroleptiques sont responsables de près de 50% des cas de priapisme par dysfonctionnement neurovégétatif. C'est donc la principale cause médicamenteuse. Le risque induit par les neuroleptiques résulterait essentiellement de leur propriété bloquante alpha-1 adrénergique et concernerait aussi bien les molécules les plus anciennes (phénothiazines, halopéridol...) que les plus récentes dites atypiques (telles que l'aripiprazole, l'olanzapine ou la rispéridone). Il est indépendant de la dose ou de la durée du traitement. En cas de priapisme induit par un neuroleptique, son arrêt est recommandé mais peut poser des problèmes de prise en charge de la pathologie psychiatrique sous-jacente ; un changement de molécule vers un neuroleptique moins alpha-1 bloquant peut-être tenté. Richelson propose une échelle d'affinité pour les neuroleptiques, classant la ziprasidone, la chlorpromazine et la rispéridone comme ayant la plus forte affinité et l'olanzapine la plus faible. Vous l'avez compris, il est important que les patients soient informés de ce risque médicamenteux afin de consulter au plus vite en cas de priapisme pour éviter toute séquelle potentiellement irréversible.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075651/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9424871/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18971111/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201552/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340682/>



Erreur d'administration de vaccin Priorix

chez un nourrisson âgé de 2 mois

Cette vaccination survient dans un contexte d'erreurs médicamenteuses successives. L'erreur initiale liée à une homonymie entre le vaccin Priorix® et le vaccin Rotarix®, s'est produite lors de la dispensation pharmaceutique (la prescription médicale mentionnait « Rotarix®, Hexyon® et Prevenar13® »). Il s'en suit lors de la consultation pédiatrique, l'administration par erreur du Priorix® au nourrisson de 2 mois. Ce vaccin trivalent contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole fait partie des vaccinations obligatoires depuis 2018. La première dose doit être administrée à 12 mois, la seconde dose entre 16 et 18 mois selon le schéma vaccinal actuellement en vigueur. Le nourrisson n'a présenté aucun effet indésirable dans les suites de cette vaccination. On note comme antécédent maternel, une sérologie rubéole positive.

Quelle est la conséquence de cette vaccination trop précoce par des vaccins vivants atténués ?



Si les taux de séroconversion semblent similaires pour la souche oreillon et rubéole lorsque la vaccination est réalisée précocement (avant 12 mois), ce n'est pas le cas pour la valence rougeoleuse.

La Haute autorité de santé (HAS) s'était penchée sur la question lors du retrait du vaccin monovalent contre la rougeole (Rouvax®) en 2018. Une exposition précoce entraîne une réponse immunitaire au vaccin de la rougeole non optimale avant l'âge de 1 an. Les seules indications entre 6 mois et 1 an, selon la HAS, sont : une vaccination post exposition, un voyage en zone endémique et une infection par le VIH ou l'attente de transplantation.

Selon l'OMS, en cas de vaccination trop précoce, la dose ne doit pas être assimilée à une primovaccination mais à une dose-0. Ainsi, la dose administrée à l'âge de 1 an n'est pas un rappel mais un rattrapage vaccinal (dose-1) et doit être suivie d'une dose-2 entre 16 et 18 mois.

Ce schéma vaccinal repose sur le fait que le taux de séroconversion croît avec l'âge du nourrisson évoluant de 50 % à 4 mois, 67 % à 5 mois, 76 % à 6 mois, 93 % à 9 mois et 98 % à 1 an. En effet, les nourrissons avant

l'âge de 6 mois ne parviennent pas à provoquer une séroconversion en raison de l'immaturation du système immunitaire. De plus, celle-ci peut être affectée par les anticorps maternels neutralisants, transmis au cours des deux derniers mois de grossesse. La clairance des anticorps maternels au cours du temps (0 à 6 mois) et la maturation du système immunitaire de l'enfant permettra une protection adéquate. A noter que la protection maternelle semble moindre quand cette dernière est issue d'une immunisation vaccinale par rapport à l'infectieuse. Du fait que le risque d'échec vaccinal après deux doses de vaccin est d'autant plus élevé que la vaccination a été débutée plus tôt que les recommandations, l'efficacité vaccinale repose sur un schéma séquentiel et complet, indispensable pour obtenir une séroconversion et une efficacité vaccinale élevée.

Des résultats suggèrent une diminution des titres d'anticorps contre la rougeole en cas de vaccination précoce, et ce malgré des doses de vaccins ultérieures. Ces éléments avec un niveau de preuve faible, ne remettent pas en question la vaccination précoce dès l'âge de 6 mois en cas de contagion infectieuse, mais conforte les recommandations vaccinales.

Concernant notre nourrisson, le statut sérologique maternel (anticorps maternels neutralisants) et l'immaturation de la réponse humorale à l'âge de 2 mois sous-tendent l'absence d'effet indésirable de type réactogénicité. Ce nourrisson recevra à l'âge d'un an puis entre 16-18 mois les doses de vaccin ROR obligatoires.

Références bibliographiques :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/recommandation___vaccination_contre_la_rougeole_avant_lage_de_12_mois_suite_a_larret_de_commercialisation_du_vaccin_monovale.pdf

https://www.who.int/docs/default-source/immunization/tables/immunization-routine-table2-fr.pdf?sfvrsn=f6767742_2

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/m-m-rvaxpro-h-c-604-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6838663>





Clozapine et péricardite

Un patient de 27 ans atteint de schizophrénie paranoïde est traité à compter du 21 février par clozapine devant la résistance des antipsychotiques de 1^{ère} ligne. L'introduction de la clozapine s'est faite par palier de 25mg/j jusqu'à une posologie de 250mg/j. Le 7 mars, 15 jours après l'introduction de la clozapine, il consulte pour une douleur thoracique sans irradiation ni dyspnée, la CRP est à 35 mg/l, la Troponine T Hypersensible (T Hs) est négative. Le 15 mars, la troponine est légèrement positive à 22 ng/l. Le 17 mars devant la persistance de douleurs médio

thoraciques calmées par l'antéflexion du tronc, un bilan est réalisé. L'ECG retrouve un rythme sinusal, une FC à 108 bpm, avec un sous décalage diffus du PQ. L'échographie cardiaque retrouve une hypertrophie du ventricule gauche et un aspect d'apical sparing avec absence d'épanchement péricardique. L'IRM cardiaque confirme le diagnostic de péricardite. La recherche d'une étiologie infectieuse est négative. Un traitement par acide acétylsalicylique et colchicine est introduit et la clozapine est suspendue amenant à une amélioration des symptômes.

Notre commentaire :

Les péricardites induites par la clozapine représentent un événement indésirable relativement rare qui peut se développer de 7 jours à 7 ans après le début du traitement, avec une probabilité plus élevée pendant la phase de titration et dans les 5 à 6 premières semaines suivant son introduction.

La présentation clinique peut aller d'un tableau presque asymptomatique (symptômes pseudo-grippaux et indices pro-inflammatoires (CRP élevées)) jusqu'à une cardiomyopathie fulminante d'évolution fatale. Les péricardites sous clozapine peuvent ainsi se retrouver dans le cadre de myopéricardites ou de péricardites liquidiennes isolées ou associées à d'autres épanchements (polysérite). Le mécanisme physiopathologique est inconnu et pourrait être un processus inflammatoire dû à l'augmentation des marqueurs inflammatoires ou une hypersensibilité médiée par les IgE.

Le diagnostic doit être évoqué en cas d'essoufflement, de palpitations cardiaques, fatigue ou de douleur thoracique et/ou de syndrome inflammatoire, l'installation pouvant être insidieuse.

Un ECG de base et une échocardiographie doivent être réalisés chez les patients ayant des antécédents cardiaques et qui commencent un traitement par clozapine.

Il est recommandé lors de péricardite sous clozapine de réaliser une échocardiographie transthoracique après trois mois d'arrêt du traitement par la clozapine, pour vérifier la résolution complète.

La question se pose d'une réintroduction de la clozapine dans les suites d'une péricardite dans le cas de patients schizophrènes pour lesquels la clozapine représente un réel bénéfice. Si certains auteurs préconisent une contre-indication définitive notamment dans les formes les plus graves, d'autres auteurs rapportent des cas de réintroductions réussies. Le collège américain de cardiologie propose un protocole de surveillance rapprochée en cas de réintroduction (Organigramme Tableau 1) .

Références bibliographiques :

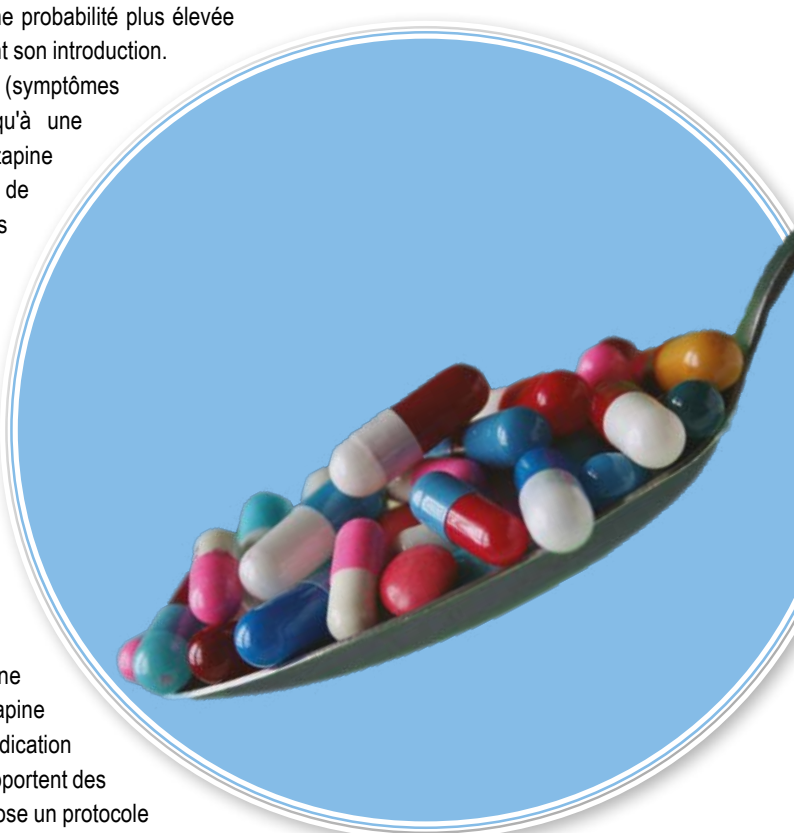
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497649/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20667298/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749222/>

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/06/08/09/23/clozapine-induced-pericarditis>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016517812100545X?via%3Dihub#bib0006>



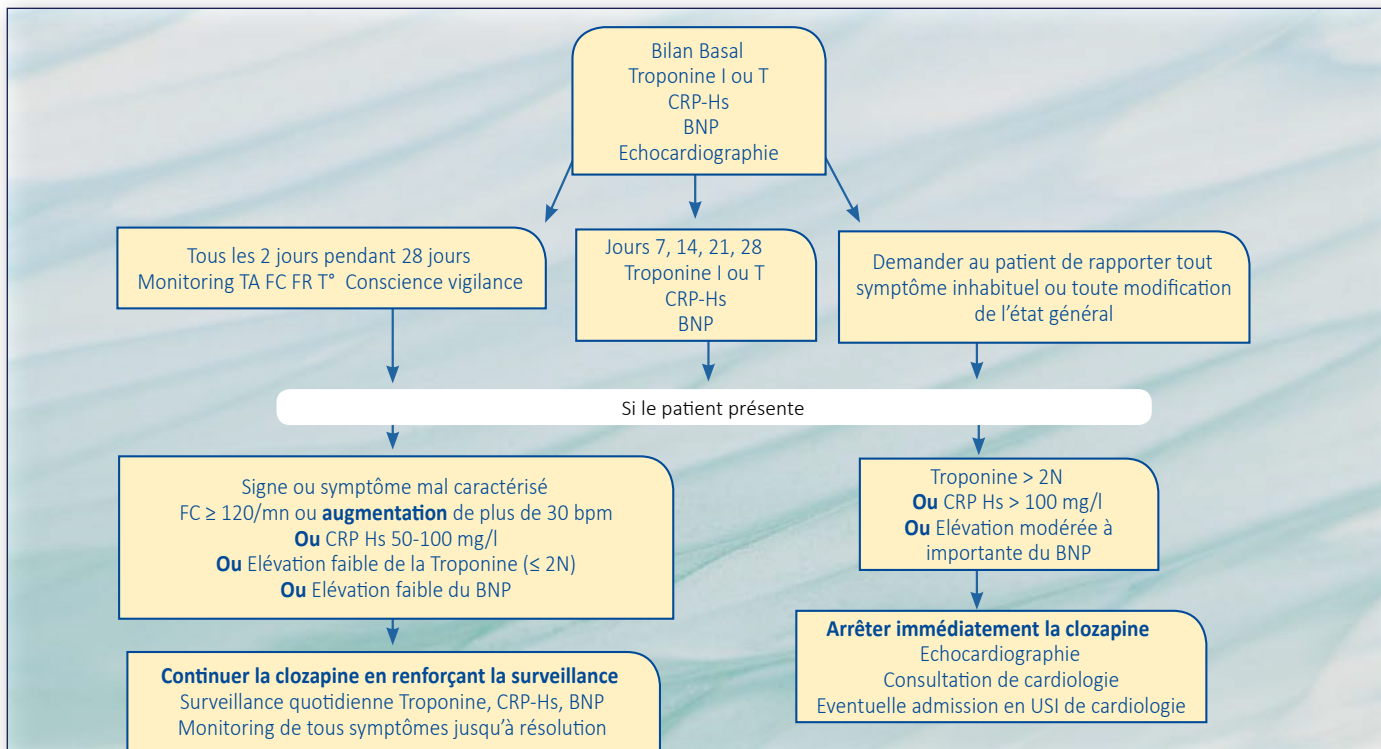


Figure 1 : Protocole proposé pour la surveillance des patients ayant débuté un traitement par clozapine en cas de cardiomyopathie, de myocardite et de péricardite liées à la clozapine.

D'après De Berardis et al. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/06/08/09/23/clozapine-induced-pericarditis>



Médicaments et grossesse : impact des médicaments sur le placenta

L'utilisation des médicaments pendant la grossesse nécessite des précautions particulières incluant une évaluation préalable de la balance bénéfices/risques pour le couple mère-enfant. Cette évaluation est souvent délicate car les données d'utilisation des médicaments pendant la grossesse sont généralement limitées. Si la règle d'or est de ne pas exposer le fœtus inutilement, il ne faut pas oublier que l'abstention thérapeutique comporte également des risques pour la mère, voire pour la grossesse. Les risques associés aux médicaments pendant la grossesse dépendent notamment du moment de l'exposition avec, chronologiquement, les risques embryotoxique, tératogène, foetotoxique, puis d'effets néonataux. Outre l'impact direct des médicaments sur l'enfant à naître, ils peuvent également affecter la grossesse en interférant avec le développement ou le fonctionnement du placenta.

Le placenta est un organe essentiel au maintien de la grossesse et à la croissance du fœtus. Il permet les échanges métaboliques entre la mère et le fœtus (nutrition, hématose...), assure la prévention du rejet immunitaire du fœtus (individu génétiquement différent de la mère) et sécrète des hormones qui régulent le métabolisme maternel. Les troubles placentaires peuvent se manifester sous différentes formes, notamment des troubles de l'implantation, des anomalies morphologiques, vasculaires, endocrines, ou encore des infections. Les conséquences peuvent être graves : fausse couche, mort fœtale in utero, retard de croissance intra-utérin, prématurité mais aussi complications obstétricales, telles que la prééclampsie.

De nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec le placenta, mais les conséquences cliniques sont, à ce jour, relativement peu étudiées. Le tableau suivant liste les principaux médicaments concernés, les mécanismes sous-jacents et les conséquences possibles :



Médicaments	Mécanisme	Conséquences possibles
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène, diclofenac, naproxène ...	Inhibition des prostaglandines vasodilatatrices impliquées dans l'implantation et diminution du flux sanguin placentaire	Fausse couche spontanée, petit poids de naissance
Médicaments vasoconstricteurs : - Antimigraineux : triptans, dérivés de l'ergot de seigle, anti-CGRP (érenumab, frémanézumab, galcanézumab) - Décongestionnants nasaux : éphédrine, pseudoéphédrine, naphazoline, phényléphrine, oxymétazoline, tuaminoheptane - Amphétaminiques dont méthylphénidate	Réduction de la perfusion placentaire	Infarctus placentaire, retard de croissance intra-utérin, avortement spontané, hypertension artérielle gravidique, atonie utérine
Médicaments pro-thrombotiques : Neuroleptiques (antipsychotiques et antiémétiques), AINS, inhibiteurs de JAK (Janus Kinases), omalizumab	Infarctus placentaires, thromboses du cordon	Retard de croissance intra-utérin, prématurité, Avortement spontané, lésions cérébrales
Antidépresseurs (venlafaxine), AINS, corticoïdes, amphétaminiques, vasoconstricteurs	Augmentation de la pression artérielle maternelle	Pré-éclampsie, naissances prématurées, retard de croissance intra-utérin
Anticoagulants (héparines, AVK, AOD) antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, céphalosporines	Hémorragies utéroplacentaires notamment hématome rétro-placentaire	Décollement placentaire (hypoxie fœtale, naissance prématurée voire mort fœtale)
Analogues de la prostaglandine : misoprostol, géméprost, dinoprostone, sulprostone	Contractions utérines	Décollement placentaire
Médicaments anti-EGFR : géfitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, dacomitinib	Perturbation du développement tissulaire du placenta	Peu étudié
Médicaments anti-VEGF : sunitinib, bévacizumab, ranibizumab	Inhibition de l'angiogenèse vasculaire placentaire	Peu étudié
Inhibiteurs enzymatiques : antifongiques azolés, antirétroviraux, pamplemousse... Inducteurs enzymatiques : rifampicine, carbamazépine, millepertuis...	Modification de la métabolisation des hormones placentaires Modification du transfert des substances et/ou de leur métabolisme au niveau placentaire	Effets peu étudiés : altérations hormonales, modification de l'exposition fœtale aux substances

Ainsi, les conséquences peuvent être potentiellement graves et devraient être prises en compte dans l'évaluation de la balance bénéfiques/risques avant toute utilisation du médicament, ainsi que dans la surveillance associée.

Références bibliographiques :

Médicaments qui interfèrent avec le placenta et affectent le fœtus" Rev Prescrire 2023 ; 43 (481) : 827-836.

Briggs Drugs in Pregnancy and lactation 12e éd.

"Reprotox". Site www.reprotox.org

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36377036/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23489333/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886179/>



Choc anaphylactique aux IPP

Les médicaments de la famille des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP : oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole) font l'objet d'une sur-prescription médicale, bien documentée depuis plusieurs années, que ce soit en France ou à l'étranger ¹⁻².

Les trois principales causes identifiées pour expliquer cette sur-utilisation sont :

1

l'appréhension des prescripteurs quant au risque iatrogénique d'ulcère gastro-duodéal des co-médications fréquemment prescrites en médecine de routine (exemple : les AINS)

2

l'initiation fréquente, à titre systématique, d'un IPP lors de l'entrée en hospitalisation, et le maintien de cette prescription sur l'ordonnance de sortie, qui est ensuite reconduite à long terme

3

l'accessibilité en OTC (over the counter) des IPP, réputés efficaces auprès du grand public pour la prise en charge de symptômes digestifs fréquents comme les épigastralgies ou le pyrosis.

Malgré un profil de tolérance plutôt bon, les IPP ne sont pas dénués d'effets indésirables, pouvant aussi bien survenir dans le cadre d'un usage chronique (exemple : hyponatrémie) mais également au décours d'une simple utilisation ponctuelle, et pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital³.

Parmi ces effets indésirables sévères, et à l'instar de nombreux autres médicaments, les IPP peuvent induire des réactions d'hypersensibilités immédiates ou retardées. La survenue de ce type de complications immuno-allergiques est rare, avec une incidence comprise entre $\geq 1/10000$ et $< 1/1000$, cependant significative lorsque rapportée à la fréquence d'utilisation de cette classe thérapeutique. Une sensibilisation croisée entre les différents IPP est fréquente, car ces derniers ont une structure chimique proche. Trois types de réactivité croisée entre les IPP ont été décrits :

- la réactivité croisée générale entre tous les IPP
- la réactivité croisée partielle, probablement sur analogie de structure chimique des chaînes latérales, c'est-à-dire entre oméprazole et pantoprazole, et entre lansoprazole et rabéprazole
- l'absence de réactivité croisée, c'est-à-dire une allergie à un seul type d'IPP⁴.

La conduite à tenir devant la suspicion d'une hypersensibilité à un IPP consiste en l'arrêt de la molécule incriminée, l'éviction de tous les IPP, et l'orientation du patient en consultation allergologique dans un délai de 4 à 6 semaines après la réaction. Seuls des tests allergologiques spécialisés pourront permettre de confirmer une hypersensibilité à l'IPP suspecté, et explorer les réactivités croisées entre les différents IPP.

Il est également important de savoir que les IPP, à l'instar des AINS, peuvent également jouer le rôle de cofacteur allergique, c'est-à-dire potentialiser la survenue d'une réaction d'hypersensibilité à une autre molécule coadministrée, avec un risque multiplié par 45.

Références bibliographiques :

https://www.revmed.ch/view/433324/3727588/RMS_579_1782.pdf
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877032019301393>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461971/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810177/>

Pour conclure, la surconsommation d'IPP constatée à l'heure actuelle, dépassant les indications théoriques de prescription de cette classe thérapeutique, peut avoir un impact médico-économique péjoratif, en lien avec les effets indésirables à court et long termes des IPP. Une bonne connaissance du profil de sécurité du médicament par les professionnels de santé, ainsi qu'une réévaluation systématique de la prescription de ce traitement, pourront permettre d'encadrer l'utilisation des IPP de façon plus optimale, et prendre en charge plus efficacement – ou, encore mieux, prévenir – la survenue de ces effets indésirables.





IPP et infections graves chez les nourrissons

En complément de l'article précédent vous précisant que les IPP font l'objet d'une sur prescription médicale, l'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an.

L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les enfants de moins de 1 an pour des reflux considérés comme pathologiques est fréquente.

En effet, les régurgitations chez les nourrissons peuvent être corrélées avec un reflux gastroœsophagien (RGO) ou une aggravation d'une manifestation pulmonaire ou ORL (toux, rhinopharyngite, asthme, pneumopathie à répétition,...).

Les IPP sont des antisécrétoires qui inhibent la sécrétion acide gastrique en bloquant de façon irréversible les pompes à protons situées dans les canalicules des cellules pariétales et permettent ainsi de traiter ou prévenir de l'ulcère gastroduodénal ou d'une inflammation de l'œsophage. L'oméprazole et l'ésoméprazole peuvent être prescrits :

chez le nourrisson de plus d'un an dans le traitement de l'œsophagite par reflux, le traitement symptomatique du pyrosis et les régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien

chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent en association à des antibiotiques, dans le traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*.

Une étude récente du Système National des Données de Santé sur plus de 1,2 millions de nourrissons nés entre 2010 et 2018, traités pour un RGO ou trouble lié à l'acidité gastrique s'est intéressée aux infections graves sur cette population pédiatrique. Environ 606 645 nourrissons ont reçu des IPP, antiacides ou H2RA (antihistaminique H2). L'analyse du risque par site d'infection et par agent pathogène, révèle que la prise d'IPP augmenterait le risque d'infections graves bactériennes et virales en comparaison avec les H2RA. Ce risque concernerait principalement les infections du tube digestif, de la sphère ORL, des voies respiratoires inférieures, des reins et voies urinaires.

L'action des IPP sur le pH gastrique altérerait le microbiote intestinal impliqué dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique.

L'augmentation du pH gastrique induite par les IPP favoriserait la colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal. Lors d'un RGO, certaines bactéries, comme *Streptococcus pneumoniae*, contamineraient plus facilement les poumons, expliquant le risque augmenté

de pneumopathie. Une dysbiose provoquée par l'IPP pourrait favoriser la colonisation digestive par *Clostridium difficile*.

La HAS rappelle que la prescription d'un IPP est réservée aux nourrissons de plus de 1 mois ayant un RGO persistant et gênant, s'accompagnant de complications ou survenant sur un terrain particulier, si possible après avis spécialisé.

Avant toute initiation de traitement, l'étiologie du RGO chez le nourrisson doit être recherchée. Si le RGO est physiologique, c'est le cas chez 60 à 70% des nourrissons, il disparaît spontanément lors de la diversification alimentaire et l'acquisition de la position assise puis la marche. Il ne nécessite donc pas de traitement par IPP. Si c'est un RGO compliqué et caractérisé par des symptômes de régurgitations avec hémoptysie, des pleurs, un refus de s'alimenter, une perte de poids, une agitation après la prise des biberons ou pendant le sommeil, une érosion des dents dues à l'acidité du reflux... dans ce cas, des examens et un traitement médicamenteux sont nécessaires.

Pour conclure, le microbiote intestinal est fragile durant les trois premières années de vie, et la prescription d'IPP dans cette population expose à un risque d'infections graves. L'instauration d'un IPP doit donc toujours se faire après une analyse approfondie (état, terrain, antécédents, balance bénéfique risque ...) pour chaque nourrisson au vu du risque potentiel de surinfection.

Références bibliographiques :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf

<https://www.rfcrpv.fr/ces-medicaments-qui-perturbent-notre-microbiote-intestinal/>

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367>

<https://www.upgcs.org/2019/03/02/microbiote-intestinal-de-la-sant%C3%A9-%C3%A0-la-maladie/>

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Risque accru de fibrillation auriculaire lié aux esters éthyliques d'acides Oméga-3 chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

Des revues systématiques et des méta-analyses d'essais cliniques contrôlés révèlent un lien entre les esters éthyliques d'acides Oméga-3 et un risque augmenté et dose-dépendant de fibrillation auriculaire chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires ou des facteurs de risque associés. Ce risque est particulièrement élevé avec une dose quotidienne de 4g. Les professionnels de santé sont encouragés à conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes tels que vertiges, asthénie, palpitations ou essoufflement, et en cas de survenue de fibrillation auriculaire, le traitement doit être définitivement arrêté.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/esters-ethyliques-dacides-omega-3-risque-accru-et-dose-dependant-de-fibrillation-auriculaire-ou-atriale-chez-des-patients-atteints-de-maladies-cardiovasculaires-ou-presentant-des-facteurs-de-risque-cardiovasculaires>

Renforcement de l'information sur la carbamazépine pour éviter les grossesses exposées

En raison de la persistance d'un nombre important de grossesses exposées à la carbamazépine, un projet vise à proposer une attestation d'information annuelle entre médecin et patiente pour mieux encadrer la prescription. Ce médicament, associé à un triplement des risques de malformations graves chez les fœtus exposés, suscite aussi des inquiétudes de troubles neurodéveloppementaux. Les directives insistent sur la prudence lors de la prescription chez les femmes en âge de procréer, recommandant des tests de grossesse, une contraception efficace et un suivi médical attentif. Les professionnels de santé doivent évaluer avec soin l'utilisation de ce médicament chez ces patientes et fournir un suivi pour informer des risques pendant la grossesse.

<https://ansm.sante.fr/actualites/encore-trop-de-grossesses-sous-carbamazepine-nous-souhaitons-renforcer-linformation-pour-limiter-lexposition>

Dépistage obligatoire du déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) pour les chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine

Le rapport de pharmacovigilance sur le sujet confirme la réduction des complications liées au déficit en DPD depuis les recommandations de 2018 pour ces médicaments anticancéreux. Aucun cas « évitable » de décès ou de mise en jeu du pronostic vital n'a été identifié chez des patients traités par une fluoropyrimidine et non dépistés pour le déficit en DPD depuis 2020.

Néanmoins des informations issues de travaux de recherche et de données de l'Assurance Maladie, suggèrent une application insuffisante des conditions de prescription et de délivrance.

Le dosage de l'uracilémie avant ces traitements est crucial pour adapter la posologie. Le traitement est contre-indiqué en cas de déficit complet en DPD, et une surveillance renforcée est nécessaire pour les déficits partiels. La prescription dépend des résultats du dépistage avec une mention obligatoire sur l'ordonnance, vérifiée par le pharmacien.

Un rappel de cette obligation a été envoyé aux établissements et professionnels de santé pour garantir leur application stricte.

<https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-la-recherche-dun-deficit-en-dpd-dihydropyrimidine-deshydrogenase-est-obligatoire-avant-tout-debut-de-traitement>

Limitation de l'usage du topiramate (Epitomax® et génériques) pendant la grossesse

En raison d'une augmentation de 2 à 3 du risque de troubles neurodéveloppementaux, le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) recommande de restreindre l'utilisation du topiramate pour la migraine et l'épilepsie chez les femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace. L'usage du topiramate ne peut être envisagé que s'il n'existe aucune autre option thérapeutique et les prescriptions doivent être annuelles et établies par des neurologues ou pédiatres, avec des conditions strictes pour la délivrance du médicament. Ces mesures, initiées par les autorités de tutelles en France fin 2022 et désormais étendues à toute l'Europe, impliquent des mises à jour des autorisations de mise sur le marché et une sensibilisation accrue des professionnels de santé.

<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-epitomax-et-generiques-et-troubles-neurodeveloppementaux-mise-en-place-de-mesures-en-europe-pour-limiter-lutilisation-pendant-la-grossesse>





Prudence recommandée : usage des vasoconstricteurs oraux à éviter en cas de rhume !

L'évaluation récente du PRAC concernant les vasoconstricteurs oraux à base de pseudoéphédrine a abouti à des recommandations pour inclure de nouvelles contre-indications et avertissements dans leurs notices et leurs RCP. Cependant, les autorités de tutelles et les professionnels de santé français expriment un avis divergent, soulignant l'insuffisance des mesures proposées. Ils alertent sur la persistance des risques graves comme les accidents vasculaires cérébraux, en ajoutant les syndromes d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et les syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS). Ils réaffirment leur recommandation de ne pas utiliser ces vasoconstricteurs pour soulager les symptômes du rhume, une affection bénigne qui se résorbe naturellement en 7 à 10 jours.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-decembre-2023-27-au-30-novembre-2023>
<https://ansm.sante.fr/actualites/en-cas-de-rhume-evitez-les-medicaments-vasoconstricteurs-par-voie-orale>

Ferrostrane® 0,68% : Précautions essentielles pour éviter les erreurs médicamenteuses chez les nourrissons de faible poids

Le Ferrostrane® 0,68%, sirop de férédétate de sodium, est essentiel pour traiter la carence en fer chez les femmes enceintes et les nourrissons prématurés, mais l'utilisation de la pipette-doseuse actuelle comporte des risques d'erreur médicamenteuse, en particulier chez les nourrissons de faible poids. Une nouvelle version adaptée aux nourrissons est prévue pour 2024, mais d'ici là, une vigilance accrue est nécessaire. Les ordonnances doivent spécifier clairement le volume quotidien à administrer, et en cas d'impossibilité de prélever la dose prescrite avec la pipette fournie, les pharmaciens et prescripteurs doivent informer les parents sur les risques associés et la méthode appropriée pour l'administration du bon volume.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ferrostrane-0-68-pour-cent-sirop-feredetate-de-sodium-risque-derreur-medicamenteuse-chez-les-nourrissons-de-faible-poids>

Changements dans l'administration de Voxzogo® (vosoritide) : Passage aux Unités (U) au lieu de ml

Depuis le 15 novembre 2023, les boîtes de Voxzogo® sont équipées de nouvelles seringues et aiguilles pour des raisons d'approvisionnement. La nouvelle aiguille du solvant comprend un dispositif de sécurité avec un capuchon protecteur. De plus, la nouvelle seringue d'administration est graduée en Unités (U) plutôt qu'en ml, similaire à l'usage pour l'insuline.

Il est crucial d'expliquer aux patients ou aux aidants la dose recommandée avec la nouvelle seringue, car les unités de mesure ne correspondent pas directement (par exemple, 0,1 ml correspond à 10 U). Un tableau de conversion est fourni pour aider à convertir les volumes d'une dose unique de ml en U.

Ces changements n'altèrent ni la posologie ni le volume de Voxzogo®, et les recommandations d'utilisation demeurent inchangées.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/voxzogo-vosoritide-modification-de-la-seringue-et-de-laiguille-conduisant-a-une-administration-exprimee-en-unites-u-au-lieu-de-ml>

Attention aux réactions allergiques à la chlorhexidine

La chlorhexidine, souvent utilisée comme antiseptique, présente un risque accru de réactions allergiques immédiates graves. Cette substance, présente dans divers produits comme les bains de bouche, les solutions buccales et certains cosmétiques, peut déclencher des réactions cutanées, des gonflements du visage et des difficultés respiratoires, voire un choc anaphylactique.

Il est recommandé de ne pas utiliser la chlorhexidine en première intention pour nettoyer les plaies superficielles et de signaler toute réaction allergique antérieure pour éviter toute complication lors de traitements médicaux. Des alternatives existent comme la povidone iodée ou l'alcool modifié, tout en sachant que ces antiseptiques peuvent aussi présenter un risque allergique.

<https://ansm.sante.fr/actualites/chlorhexidine-attention-au-risque-de-reaction-allergique-immEDIATE-grave>



Centre Régional
de Pharmacovigilance
Marseille Provence Corse

*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 2024...

