

## Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Tramadol :  
durée  
maximale  
réduite de 12  
mois à 3 mois

P.2

Risque de cancer  
du sein et  
traitement  
ménopause

P.4

Prise en charge  
des problèmes  
dentaires  
pendant la  
grossesse

P.4

Antipsychotiques  
et troubles  
métaboliques

P.6

### La chloroquine ou l'hydroxychloroquine sont-elles efficaces pour prévenir ou traiter l'infection par coronavirus ?

A ce jour, il n'est pas possible de répondre de façon affirmative à cette question. La chloroquine, un antipaludique, et son dérivé l'hydroxychloroquine, utilisés dans certaines maladies auto-immunes, ont montré une activité sur des cellules infectées par le coronavirus SARS-CoV-2 *in vitro*. Si ces données sont encourageantes, elles ne prouvent pas l'efficacité de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine pour la prise en charge des patients infectés. En France, une étude clinique (réalisée en ouvert et non randomisée, méthodologie très discutable) chez 20 patients infectés, indique que l'hydroxychloroquine permettrait de diminuer la proportion de patients porteurs du virus après 6 jours de traitement. *A contrario*, un essai clinique randomisé chinois ne montre pas de résultats concluants. Au total, ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur et/ou de meilleure qualité méthodologique. Le 23 mars 2020, le [Haut conseil de la santé publique \(HCSP\)](#) a recommandé de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine, à l'exception des formes graves hospitalières, sur décision collégiale des médecins et sous surveillance médicale stricte. Le HCSP insiste en précisant que la prescription d'hydroxychloroquine dans la population générale ou pour des formes non sévères devrait à ce jour être exclue. Enfin, aucune donnée ne permet de dire que ces traitements sont efficaces pour prévenir l'infection par le coronavirus SARS-COV-2.

Enfin, ces molécules ne sont pas anodines et leurs risques (effets indésirables, interactions, surdosage, etc.) ne doivent pas être négligés. Retrouvez la fiche d'information du réseau des CRPV sur <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>

Pour vos questions sur les médicaments dans le cadre de l'épidémie à COVID19 : contactez votre CRPV ou consultez le site <https://sfpt-fr.org/covid19>

### QUESTION DU MOIS

Un patient d'une soixantaine d'années présentant une épilepsie séquellaire après un traumatisme crânien ancien, est traité par TRILEPTAL (oxcarbazépine) et par EPITOMAX (topiramate) pour des céphalées. Son épilepsie est stabilisée et il n'a pas présenté de nouvelle crise depuis plusieurs années. A la suite d'une hypertrophie bénigne de la prostate et de troubles érectiles, son urologue lui a prescrit du tadalafil, 5 mg chaque soir. Quelques jours après le début de ce traitement, le patient présente une crise d'épilepsie tonico-clonique.

Qu'en pensez-vous ?

## Tramadol : durée maximale de prescription réduite de 12 mois à 3 mois

Dr Amélie Daveluy<sup>1,2</sup>, Dr Louis Létinier<sup>1</sup>, Dr Paola Sanchez-Pena<sup>1</sup> et Dr Ghada Miremont-Salamé<sup>1,2</sup>  
Centres de pharmacovigilance de Bordeaux (1), Centre d'addictovigilance de Bordeaux (2)

**A partir du 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments contenant du tramadol (voie orale) sera limitée à 3 mois (1).**

Le tramadol est commercialisé en France depuis 1997. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et ne peut être obtenu que sur prescription médicale.

Le tramadol est un agoniste des récepteurs opioïdes mu et agit également par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Il est métabolisé au niveau hépatique principalement par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 en métabolite actif (O-desméthyl-tramadol) 2 à 4 fois plus actif que la molécule-mère ainsi que par le CYP3A4. Le risque d'effets indésirables peut ainsi être augmenté chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 (environ 5 % de la population caucasienne, 29 % de la population africaine).

### *Identification d'un mésusage en Addictovigilance*

Plusieurs enquêtes du réseau des centres d'addictovigilance (CEIP-A) ont montré un mésusage croissant du tramadol ces dernières années :

- C'est le 1<sup>er</sup> antalgique opioïde cité dans une enquête de 2018 sur les usages problématiques à la fois chez les usagers de drogues mais également dans la population générale après initiation dans le cadre d'un traitement de la douleur. Les usages problématiques observés sont notamment un trouble de l'usage avec des signes de sevrage à l'arrêt survenant même lors de prises à posologies recommandées et sur une courte période, entraînant une prise persistante par des patients qui ne présentent plus de douleur.
- C'est le 1<sup>er</sup> antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine.
- C'est le 2<sup>e</sup> antalgique le plus fréquemment retrouvé sur les ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, derrière la codéine.

### *Données de Pharmacovigilance*

Le tramadol a fait l'objet de plusieurs enquêtes de pharmacovigilance (2) et il faut également rappeler les risques d'effets indésirables graves, dont certains sont parfois méconnus :

- Effets indésirables neuropsychiatriques, notamment abaissement du seuil épileptogène et risque de convulsions, vertiges, confusion, hallucinations, agitation, délire, etc.
- Syndrome sérotoninergique, qui peut comprendre confusion, agitation, fièvre, etc. dans le cadre d'interactions médicamenteuses, en cas d'association avec des antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, imipraminiques) ou avec un antibiotique ayant des propriétés Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO), le linézolide, etc.
- Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été décrits sous tramadol seul, dans le cadre d'un surdosage.
- Risque d'interaction médicamenteuse avec les anticoagulants oraux de la classe des AVK, avec déséquilibre de l'INR.
- Risque d'hypoglycémie et d'hyponatrémie.
- Risque d'erreur médicamenteuse chez l'enfant avec le tramadol en solution buvable, avec des surdosages se manifestant par une somnolence, des vomissements, des convulsions, un myosis, voire un coma et une dépression respiratoire, pouvant être d'évolution fatale. La prescription doit être claire, préciser la posologie en nombre de gouttes par prise et le nombre de prises par jour, avec la nécessité de bien expliquer aux parents les modalités de prise et les signes cliniques de surdosage qui doivent alerter (3).

Cette mesure de limitation de la durée de prescription du tramadol permet de rappeler qu'il est important de traiter la douleur, mais qu'une réévaluation régulière est nécessaire pour s'assurer de la prise en charge adéquate et vérifier l'absence de troubles de l'usage (des grilles d'évaluation rapides existent, en particulier, l'échelle POMI (*Prescription Opioid Misuse Index*) (4, 5)).

Quel que soit le cadre de la prescription, en ville ou après des soins dentaires, une chirurgie ambulatoire, une admission aux urgences ou en sortie d'hospitalisation, la prescription de tramadol doit être la plus courte possible, avec une réévaluation de la douleur ; l'information, l'«accompagnement» des patients est primordial, en particulier en sortie d'hospitalisation, où l'arrêt de la prescription doit rapidement être prévu en accord avec le médecin traitant.

**Références :**

- (1) ANSM. Tramadol : Une mesure pour réduire le mésusage en France. Point d'information. 16/01/2020  
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France-Point-d-information>
- (2) Moulis F, et al. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011-2015 de pharmacovigilance en France. *Therapies* 2017 ; 72 : 615-24
- (3) ANSM. Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses. Point d'information. 16/06/2016  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>
- (4) Gentile G, et al. Identification and tracking of addictovigilance signals in general practice: which interactions between the general practitioners and the French Addictovigilance network? *Fund Clin Pharmacol* 2018 ; 32 : 643-651
- (5) Knisley JS, et al. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008 ; 35 : 380-386

**Echelle POMI (*Prescription Opioid Misuse Index*)  
Dépistage du mésusage des antalgiques opioïdes**

<p><b>Répondez le plus spontanément possible à ces 6 questions sur vos médicaments antalgiques</b> ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone</p>		
1- Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	OUI	NON
2- Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	OUI	NON
3- Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?	OUI	NON
4- Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESSENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	OUI	NON
5- Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OUSUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	OUI	NON
6- Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	OUI	NON
<b>Score</b>		
<p><i>Chaque réponse OUI compte 1 point et chaque réponse NON 0 point. Faites la somme des réponses positives pour calculer le score (entre 0 et 6). Si le score est ≥ 2, il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.</i></p>		

## Sur-risque de cancer du sein associé à un traitement substitutif de la ménopause, nouvelle méta-analyse

Avec l'aimable autorisation du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens  
Pr Marie-Laure Laroche, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Une méta-analyse réalisée par le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer* rassemble les données de 58 études épidémiologiques dont 24 prospectives (publiées ou non) réalisées entre 1992 et 2018. L'évaluation (par régression logistique) était destinée à analyser le risque de cancer du sein chez des femmes sous hormonothérapie substitutive de la ménopause (THS) *versus* l'absence de tout traitement hormonal. 108 647 patientes ménopausées, chez qui un tel cancer avait été diagnostiqué, d'âge moyen 65 ( $\pm$  7) ans (cas) ont été comparées à des femmes ménopausées n'ayant pas développé de cancer du sein (424 972 patientes dites témoins ou "contrôles").

La conclusion de cette vaste analyse est que tous les THS sont associés à un sur-risque de cancer du sein à l'exception des estrogènes administrés par voie génitale.

Il ressort de cette étude qu'une femme sur 50 sous THS estro-progestatif pendant 5 ans présentera un cancer du sein. Alors que le risque est de 6,3 % sans traitement hormonal entre 50 et 70 ans dans les pays occidentaux, il passe à 8,3 % dans les 20 ans suivant la mise en route d'un THS estro-progestatif. Le risque était de 7,7 % lorsque la prise du progestatif était intermittente (10 à 14 j/mois). Les femmes ménopausées avaient un risque de 6,8 % de voir apparaître un cancer du sein dans les 20 ans suivant le début d'un THS par estrogènes seuls (lequel doit être réservé aux femmes ayant subi une hystérectomie en raison du risque de cancer de l'endomètre).

Dans cette étude, il apparaît par ailleurs que chez les femmes obèses, le risque de cancer du sein était spontanément majoré (rôle du tissu adipeux source de synthèse d'estrogènes après la ménopause) et qu'un sur-risque n'était pas observé sous THS.

Les auteurs de cette étude indiquent que le THS ne doit pas être cependant banni car utile vis-à-vis des manifestations symptomatiques parfois très handicapantes qui peuvent être associées à la ménopause et qui peuvent altérer la vie quotidienne.

Il convient néanmoins de bien prendre en compte le rôle de la durée du traitement. Ainsi, dans les résultats de cette étude, il ressort qu'un THS pris moins d'un an n'est pas associé à une majoration du risque de cancer du sein et que le risque est nettement plus important pour une prise entre 5 et 14 ans (risque relatif RR à 2,08) qu'entre 1 et 4 ans (RR 1,60).

Référence :

*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 2019 ; 394 : 1159-68. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31709-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31709-X/fulltext)*

---

## Prise en charge des problèmes dentaires pendant la grossesse

Dr Anne Coubret, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Depuis août 2018, un nouveau dispositif de prévention bucco-dentaire pour les femmes enceintes a été mis en place, visant à sensibiliser la future mère sur la santé bucco-dentaire et à faciliter le recours au chirurgien-dentiste au cours de la grossesse. En effet, souvent par peur pour la santé de leur futur bébé, les femmes enceintes hésitent à se faire soigner pendant la grossesse et parfois, les professionnels de santé appréhendent de donner des soins aux femmes enceintes. Cependant, l'absence de soins dentaires au cours de la grossesse peut avoir des répercussions chez la femme enceinte et le fœtus et serait un facteur de risque de complications de la grossesse comme, par exemple, la maladie parodontale et l'augmentation du risque de naissance

**prématurée**, de pré-éclampsie, de retard de croissance *in utero*, de faible poids de naissance. Les problèmes doivent être traités avant la survenue de complications obstétricales. Il n'y a aucune contre-indication à réaliser des soins dentaires (caries, abcès, gingivite, *etc.*)

L'examen bucco-dentaire peut être complété par des radiographies intrabuccales si nécessaire et l'établissement d'un programme de soins.

### Diagnostic radiographique

Au cours de la grossesse, une dose d'irradiation délivrée à l'utérus inférieure à 100 mGy n'est pas source d'inquiétude. Compte-tenu de la localisation éloignée de l'utérus et des faibles doses délivrées (1 à 8 mGy pour un cliché intrabuccal), il n'y a pas lieu de refuser un examen radiographique intra-buccal. Néanmoins, pour rassurer la patiente, un tablier de protection peut être utilisé par précaution. Il est cependant conseillé de **limiter le nombre de clichés** au minimum.

### Anesthésie dentaire

Une anesthésie dentaire peut être réalisée quel que soit le terme de la grossesse.

Les anesthésiques locaux, articaïne, lidocaïne et mépivacaïne sont utilisables, seuls ou associés à l'adrénaline. L'administration d'un vasoconstricteur, l'adrénaline, ralentit le passage de l'anesthésique dans la circulation générale et permet d'obtenir un champ opératoire peu hémorragique. Les données concernant l'utilisation de l'articaïne et de la mépivacaïne au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse sont quasi inexistantes, alors qu'elles sont nombreuses pour la lidocaïne. C'est pourquoi l'utilisation de la lidocaïne doit être privilégiée au cours de la grossesse, même si le passage plasmatique des anesthésiques locaux associés à l'adrénaline lors d'une anesthésie dentaire est négligeable.

### Antalgiques

Les antalgiques peuvent être prescrits à la femme enceinte, **sauf les AINS qui sont contre-indiqués dès le début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse en raison de leur fœtotoxicité**. Parmi les antalgiques non opioïdes, on choisira le paracétamol. Si nécessaire, il sera possible d'utiliser un antalgique opioïde faible, la codéine, ou un opioïde fort, la morphine. Si un opioïde est utilisé à l'approche du terme, le nouveau-né devra être accueilli par une équipe médicale informée du traitement maternel. Les corticoïdes comme la prednisone ou la prednisolone peuvent aussi être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

### Antibiotiques

L'antibiotique peut être prescrit à des fins curatives ou préventives. En médecine bucco-dentaire, les situations de recours aux antibiotiques sont peu fréquentes. Les antibiotiques recommandés en pratique courante pour les soins dentaires en ambulatoire chez l'adulte sont les pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique), les macrolides (azithromycine, clarithromycine, spiramycine), les apparentés aux macrolides (clindamycine, pristinamycine), un nitro-5-imidazole (métronidazole), une cycline (doxycycline).

Chez la femme enceinte, les **cyclines sont contre-indiquées dès le début du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse**. Il n'y a pas de restrictions pour les autres antibiotiques cités ci-dessus.

### Références :

<https://www.ameli.fr/haute-vienne/chirurgien-dentiste/exercice-liberal/prescription-prise-charge/soin-ebd-femmes-enceintes/soin-ebd-femmes-enceintes>

<http://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2015/07/Articles-Femmes-Enceintes-et-parodonties-PD-18.pdf>

[https://www.irsn.fr/FR/professionnels\\_sante/radiopro\\_patients/Documents/IRSN\\_F2-V3\\_Grossesse-rayonnements-ionisants.pdf](https://www.irsn.fr/FR/professionnels_sante/radiopro_patients/Documents/IRSN_F2-V3_Grossesse-rayonnements-ionisants.pdf)

[https://www.irsn.fr/FR/professionnels\\_sante/faq/Pages/faq\\_radiologie\\_dentaire.aspx#.XjxIDmhKjIU](https://www.irsn.fr/FR/professionnels_sante/faq/Pages/faq_radiologie_dentaire.aspx#.XjxIDmhKjIU)

<https://odonte.com/index.php/2016/01/22/soins-dentaires-chez-la-femme-enceinte/>

[http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2011-afssaps-Reco-buccodentaire.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2011-afssaps-Reco-buccodentaire.pdf)

[https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_foyers\\_infectieux\\_texte\\_court\\_1.pdf](https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_texte_court_1.pdf)

## Antipsychotiques et troubles métaboliques

Marion Allouchery<sup>1</sup>, Sylvie Farvrelière<sup>1</sup> et Marie-Christine Perault-Pochat<sup>1,2</sup> Centre de pharmacovigilance de Poitiers (1), Centre d'Addictovigilance de Poitiers (2)

Pour comprendre l'article récent sur les troubles métaboliques et la prise d'antipsychotiques (Pillinger et *al.*, 2020), nous revenons sur quelques notions. Une méta-analyse correspond à une compilation statistique des résultats d'études indépendantes. Elle vise à fournir une synthèse exhaustive, non biaisée, reproductible, quantifiée et précise des résultats d'une question de recherche (Moulis et Sommet, 2014). Apparue il y a une dizaine d'années, la méta-analyse en réseau permet quant à elle de comparer indirectement des traitements qui n'ont pas ou peu été comparés directement par des essais randomisés (Ribassin-Majed et *al.*, 2014) (figure 1).

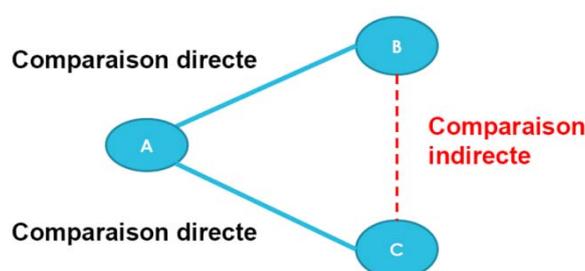


Figure 1 : Un réseau thérapeutique

Dans l'étude présentée ci-après, grâce à cette méthode, les auteurs ont pu comparer le profil métabolique de 18 antipsychotiques à partir de 100 essais cliniques contrôlés randomisés *versus* placebo, incluant 25952 patients, d'âge moyen 35 ans et traités en moyenne 6 semaines pour des troubles schizophréniques. Prévenir l'apparition de ces troubles métaboliques est sujet à débat puisque les facteurs prédictifs ainsi que le lien avec l'évolution de la pathologie psychiatrique restent mal connus. Les auteurs ont investigué et comparé entre eux les effets des antipsychotiques sur le poids, l'indice de masse corporelle, le bilan lipidique et la glycémie. Ils ont également recherché les facteurs associés à la survenue de ces troubles métaboliques au cours de traitements antipsychotiques.

Ainsi, il est constaté des différences entre les antipsychotiques pour l'association à des perturbations biologiques ; elles sont importantes pour l'olanzapine et la clozapine, moindres pour l'aripiprazole. Certains facteurs ont été identifiés comme « prédictifs » d'une modification du profil métabolique : sexe masculin, sujet non caucasien et poids avant traitement déjà élevé. En ce qui concerne l'évolution de la pathologie, la survenue de troubles métaboliques est associée à une amélioration de cette dernière.

Cette publication renforce la nécessité d'instaurer une surveillance clinico-biologique des patients traités par antipsychotiques pour prévenir le risque cardio-métabolique.

### Références :

T. Pillinger, RA McCutcheron, L. Vano et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2020 ; 7 : 64-77

G. Moulis, A. Sommet. Comment lire une méta-analyse ? *Le Revue de Medecine Interne*, 2014 ; 35 : 250-8

L. Ribassin-Majed, JP. Pignon, S. Michiels, P. Blanchard. Méta-analyses en réseau : intérêt et limites en oncologie. *Bulletin du Cancer*, 2016 ; 103 : 289-93



Conséquence Iatrogène  
d'une **RUPTURE** de stock

**Quel est le but ?**

- ✦ Recueillir les **effets indésirables**, les **interactions médicamenteuses**, les **erreurs médicamenteuses** induites par une rupture de stock.

**Qui est concerné ?**

- ✦ Tous les **professionnels** de santé et les **patients** qui les observent peuvent déclarer.

**Pendant combien de temps ?**

- ✦ 1 an, du **01/01/2020** au **31/12/2020**.

**Qui réalise cette étude ?**

- ✦ Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

**ALORS PENSEZ À DECLARER À VOTRE CRPV**



Nous vous donnons rendez-vous pour la

## 7<sup>ème</sup> rencontre de Pharmacovigilance de Limoges

« MÉDICAMENTS ET PERSONNES AGÉES :  
ET SI ON DÉPRESCRIVAIT ! »

Jeudi 28 mai 2020 à 19h30  
Faculté de Médecine et Pharmacie de Limoges

Inscription gratuite dès maintenant  
05.55.05.67.43

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

Possibilité de suivre en direct sur Youtube

*Accès sur inscription obligatoire*

## RÉPONSE

### Réponse à la question du bulletin de décembre 2019 du CRPV de Limoges

Une enfant de 6 ans est traitée par AERIUS (desloratadine) suspension buvable et SINGULAIR (montélukast) 5 mg comprimé à croquer. Elle présente depuis peu, une agitation nocturne. Qu'en pensez-vous ?

#### Réponse :

Les antihistaminiques H1 sont classés en 2 groupes (1)

- Les antihistaminiques sédatifs et anticholinergiques (ancienne génération) : Dexchlorphéniramine (POLARAMINE)\*, Prométhazine (PHENERGAN), Kétotifène (ZADITEN)\*, Mequitazine (PRIMALAN)\*, Alimémazine (THERALENE)\*, Hydroxyzine (ATARAX)\*, Oxoméazine (TOPLEXIL)\*, Doxylamine (DONORMYL).

- Les antihistaminiques non sédatifs, de seconde génération, réputés moins à risque d'effets anticholinergiques : Cétirizine (ZYRTEC, VIRLIX)\*, Lévocétirizine (XYZALL)\*, Loratadine (CLARYTINE)\*, Desloratadine (AERIUS)\*, Fexofénadine (TELFEST), Mizolastine (MIZOLLEN), Bilastine (BILASKA, INORIAL), Ebastine (KESTIN), Rupatadine (WYSTAMM).

Parmi ces médicaments, certains ont l'AMM chez l'enfant de 6 ans et plus (signalés par \*).

Les antihistaminiques sédatifs ont une capacité accrue à traverser la barrière hémato-encéphalique, la potentialité de se lier à des récepteurs autres qu'histaminergiques et ont une sélectivité moindre pour les récepteurs H1 périphériques ou centraux. Par conséquent, les antihistaminiques sédatifs auraient tendance à entraîner plus de réactions indésirables que les antihistaminiques de «deuxième génération» ou «non sédatifs» (1-2).

Les effets indésirables les plus couramment observés avec les antihistaminiques sédatifs sont la sédation, les vertiges et l'incoordination. Cependant, avec tous les antihistaminiques, y compris avec des antihistaminiques de seconde génération, une stimulation paradoxale allant de l'excitation aux tremblements, aux hallucinations et aux convulsions peut survenir. Des cas d'insomnie, rêves anormaux, cauchemars, hyperactivité sont aussi signalés. Avec la desloratadine, l'irritabilité serait décrite chez 10 % des enfants, l'insomnie 5 % et une labilité émotionnelle chez 3 % (3). Ces effets sont plus marqués chez l'enfant et le sujet âgé (4). En effet, dans ces 2 populations, la barrière hémato-encéphalique est plus perméable.

La réponse à un antihistaminique peut varier d'un enfant à l'autre. Un antihistaminique sédatif ou non sédatif peut être utilisé pour traiter une réaction allergique aiguë ; dans les cas de symptômes plus persistants nécessitant un traitement régulier, un antihistaminique non sédatif doit être utilisé pour minimiser le risque de sédation associée aux antihistaminiques sédatifs (4). Il ne s'agit pas d'un mécanisme allergique mais d'une réaction pharmacologique. La substitution par un autre antihistaminique H1 ne garantit pas l'absence de récurrence mais peut être proposée. Il n'y a pas de molécule à privilégier. Le choix peut être un antihistaminique H1 de seconde génération (ex : cétirizine) efficace et sûr chez l'enfant (1) ou de 1<sup>e</sup> génération, toutefois plus à risque de sédation. A noter que les dérivés des phénothiazines comme la méquitazine (PRIMALAN) présentent par ailleurs un risque d'agranulocytose en lien avec un effet de classe. Ils peuvent également entraîner confusion mentale et hallucinations (5).

La loratadine ne présente *a priori* pas d'intérêt par rapport à la desloratadine puisque cette dernière est le principal métabolite actif de la loratadine (5).

Par ailleurs, le montélukast expose à un risque de rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression, hyperactivité psychomotrice (avec irritabilité, fébrilité, tremblements). Ces effets surviennent chez moins de 1 % des malades (6). Une lettre aux professionnels de santé a été diffusée le 24 février 2020 pour rappeler le risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques et l'importance de les identifier rapidement, car ils régressent généralement à l'arrêt du traitement. L'ANSM appelle les professionnels de santé et patients/proches aidants à être attentifs quant à la survenue de troubles neuropsychiatriques en cas de prise de montélukast et à réévaluer l'intérêt du traitement au besoin (6).

Dans le cas de cette enfant, l'association de la desloratadine avec le montélukast a pu augmenter le risque d'agitation nocturne.

## Références :

- (1) Ten Eick AP et al. Safety of antihistamines in children. Drug Safety 2001 ; 24 : 119-47
- (2) MEDSAFE Children and Sedating Antihistamines Prescriber Update 34(1):11-12  
<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Mar2013ChildrenAndSedatingAntihistamines.htm>
- (3) UpToDate
- (4) Paediatric Formulary Committee. BNF for Children (online) London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications [Accès via VidalHoptimal]
- (5) Base de données publique des médicaments
- (6) ANSM. Montélukast (Singulier et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques - Point d'information-24/02/2020

## CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en Santé  
2, avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

## NOTRE SITE INTERNET :

[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)

### Déclarez-nous vos effets indésirables sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

### Abonnez-vous à notre bulletin sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information

[www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner)

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

## CONTACT

CRPV de Bordeaux -  
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord  
CHU Bordeaux  
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel

[pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr)

## CONTACT

CRPV de Poitiers  
Vie La Santé, Porte 5, 1<sup>er</sup> Etage  
CHU Poitiers  
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

[pharmaco.clin@chu-poitiers.fr](mailto:pharmaco.clin@chu-poitiers.fr)

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).