

P 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 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» Montélukast et troubles neuropsychiatriques

03 VOS QUESTIONS AU CRPV

» Attention aux incompatibilités physico chimiques

» Hormones thyroïdiennes de synthèse et interactions médicamenteuses

» « Ghost pills » : qu'est-ce que c'est ?

06 LE POINT SUR

» Myocardites et péricardites après vaccination contre la COVID-19

» Vitamine D et huiles essentielles : Attention au risque de confusion chez le nourrisson !

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Joëlle Micallef

Le

contexte sanitaire inédit en rapport avec la COVID19 a mis en lumière, dès 2020, l'importance du rôle et des missions des équipes des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et leurs capacités d'adaptation rapide à l'instar des équipes soignantes des établissements hospitaliers et du secteur libéral.

Cette capacité d'adaptation à ce nouveau challenge s'est également opérée à l'occasion du déploiement de la vaccination anti-COVID19 en recentrant rapidement leur activité (des CRPV) sur les vaccins, tout en ne délaissant pas leurs missions d'expertise, de support et d'information auprès des patients et des professionnels de santé concernant les autres médicaments que ces vaccins.

Plus qu'un challenge, c'est un défi tant les questions sur les vaccins sont nombreuses ! Plus concrètement le but à chaque fois a été d'informer en toute transparence sur les effets indésirables, la différence entre évènement et effet indésirable et surtout apporter tous les arguments scientifiques rigoureux et validés permettant d'encourager et de sécuriser la vaccination, dont on ne peut que chaque jour, se réjouir qu'elle soit disponible depuis plusieurs mois maintenant dans notre pays.

Ce nouveau bulletin est finalement très illustratif une fois de plus, de cette activité plurielle et indissociable, de proximité avec les acteurs de terrain et en circuit court avec l'ANSM, et en collaboration étroite avec l'Agence Européenne du médicament.

Indissociable puisque seul cet échelon national et européen fait sens pour la gestion et l'analyse populationnelle du risque médicamenteux. L'étage régional, pour cette question, n'est pas pertinent et ne peut l'être en raison même de la nature de notre travail, le médicament et ses risques, qui n'a aucune dimension régionale. Le prix d'un médicament est-il régional ? Un effet indésirable n'existe-il que dans une région ?

Notre mission principale est l'alerte. Ecarter notre travail quotidien, d'expertise personnalisée au cas par cas, du système décisionnaire qui est national et européen est dangereux pour la Santé Publique. C'est un non-sens sanitaire, à contre-courant de la magnifique illustration de ce travail durant la campagne de pharmacovigilance des vaccins, organisée et réalisée sur le terrain par l'ensemble des 31 CRPV en collaboration avec l'ANSM.

Une réforme n'a de sens que si elle fait évoluer positivement un dispositif... pas l'inverse.

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,
Milou-Daniel Drici, Jennifer Lieto,
Fanny Rocher, Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Marie Boyer, Anne Default, Brigitte Gueniot,
Clémence Lacroix, Delphine Laugier,
Joëlle Micallef, 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

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





Montélukast et troubles neuropsychiatriques

Le montélukast (Singulair® et génériques) appartient à la classe des anti-leucotriènes. Il est indiqué en complément ou en alternative aux corticostéroïdes inhalés dans la gestion de l'asthme léger à modéré chez l'adulte et l'enfant. Le risque de survenue de troubles neuropsychiatriques est connu depuis longtemps et inscrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice patient du montélukast.

Plusieurs alertes récentes issues des agences de santé aux USA et en France ont mis en garde les prescripteurs concernant ce risque. En mars 2020, la FDA a ajouté une mise en garde encadrée sur les boîtes de montélukast afin d'avertir du risque d'effet psychiatrique grave incluant des idées suicidaires. Un rappel a également été émis par les autorités de tutelles françaises : le lien entre effets neuropsychiatriques et la prise de montélukast étant parfois reconnu tardivement, il est demandé aux professionnels de santé et patients/proches aidants d'être attentifs quant à la survenue de troubles neuropsychiatriques en cas de prise de montélukast et de réévaluer l'intérêt du traitement au besoin.

Des études rétrospectives menées sur les bases de pharmacovigilance retrouvent un lien entre montélukast et troubles neuropsychiatriques : une recherche dans la base de l'OMS VigiBase publiée en 2017 montre une association entre montélukast et agressivité (ROR : 24.99 (23.49–26.59)), idées suicidaires (ROR : 20.43 (19.18–21.76)) et survenue de cauchemars (ROR : 22.48 (20.87–24.21)) tant dans la population adulte que pédiatrique. Une relation entre montélukast et dépression (ROR : 20.52 (18.65–22.58)) est retrouvée plus spécifiquement dans la population pédiatrique.

A l'inverse, plusieurs études observationnelles ne font pas ressortir d'association significative. Ainsi,

une étude récente réalisée à partir de la Sentinel Distributed Database sur 435.377 patients de 6 ans et plus traités par montélukast ou par corticoïdes inhalés conclut à une diminution du risque de traitement pour un trouble dépressif (HR, 0.91; 95% CI, 0.89-0.93) et à l'absence d'augmentation de risque de survenue d'un trouble dépressif (HR, 1.06; 95% CI, 0.90-1.24), ou du risque de suicide (HR, 0.92; 95% CI, 0.69-1.21) sous montélukast en comparaison aux corticoïdes inhalés.

Les auteurs soulignent qu'un tiers des patients concernés par ces troubles présentaient des antécédents psychiatriques.

Il n'y a par ailleurs pas d'explication physiopathologique claire pour expliquer la survenue de troubles psychiatriques sous montélukast, l'effet des antileucotriènes sur la perméabilité de la barrière hémato-méningée est controversé, de même concernant l'implication de leur action sur les récepteurs cysteinyl leukotriène type 1 (CysLT1) cérébraux. Par contre des modifications de l'humeur en rapport avec une amélioration ou une dégradation de l'asthme en cas d'inefficacité du traitement par montélukast pourraient expliquer les effets neuropsychiatriques observés selon certains auteurs.

Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/actualites/montelukast-singulair-et-generiques-indique-dans-le-traitement-de-l-asthme-lansm-rappelle-les-risques-de-survenue-deffets-indesirables-neuropsychiatriques>. 22/10/2020

Sansing-Foster V et al. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):385-393.e12.

Haarman M.G. et al. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect*. 2017 Oct;5(5):e00341.

Law, S.W.Y. et al. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf* 41, 253–265 (2018).

En pratique, en raison de la gravité potentielle des effets notifiés, il apparaît nécessaire de rester vigilants concernant la survenue de symptômes d'ordre neuropsychiatrique tout au long du traitement par montélukast.



ATTENTION

aux incompatibilités physico chimiques

Un patient de 57 ans, en soins palliatifs, est traité par pantoprazole, fluconazole et midazolam administrés en perfusion intraveineuse. Après administration successive de ces traitements, une précipitation avec présence de cristaux est constatée au niveau de la rampe de perfusion nécessitant le retrait avec rinçage et changement du dispositif.

Des incompatibilités physico chimiques entre pantoprazole, midazolam et fluconazole sont décrites dans la littérature.

Une étude évaluant la compatibilité du pantoprazole injectable avec d'autres médicaments injectables a permis de dresser une liste :

↓ des incompatibilités franches comme pantoprazole /midazolam avec une précipitation immédiate lors d'un mélange.

↓ des incompatibilités douteuses pour lesquelles des tests plus poussés seraient nécessaires comme pantoprazole / fluconazole : précipitation possible après 4 heures.

Les incompatibilités par précipitation se voient notamment lorsque l'on met en présence deux substances ayant des pH extrêmes. Par exemple, le pantoprazole, composé organo-sulfuré, a un pH basique entre 9-10 une fois reconstitué avec une solution de NaCl 0.9% ou de glucose à 5 %, alors que le midazolam contenant des ions chlorures a un pH très acide compris entre 2.9-3.7.

Le pH du fluconazole est de 5-6.5.

Incompatibilités visibles :

interdiction d'administrer le médicament
La précipitation (notre observation)

Le risque augmente avec la concentration des solutions. Elle peut apparaître immédiatement ou tardivement :

- Lors d'une modification du pH pour les bases ou les acides faibles entraînant la modification de la solubilité ;
- Lors de formation de paires d'ions dans un mélange de 2 acides ou 2 bases ;
- Lors d'administration d'électrolytes et du médicament avec formation de complexes ;
- Ou lors de réaction de réduction entre médicament et matériel de perfusion.

D'autres incompatibilités visibles peuvent exister comme le changement de couleur ou le dégagement gazeux (exemple solution de bicarbonate et médicament acide).

Pour rappel, l'incompatibilité physico-chimique consiste en une réaction, hors de l'organisme, soit entre : 2 principes actifs, 1 principe actif et 1 solvant de dilution ou 1 principe actif et le contenant ou le milieu extérieur.

Incompatibilités non visibles

L'interaction contenant/contenu : adsorption d'une partie du médicament par le matériel de perfusion, mais également des réactions chimiques comme par exemple l'hydrolyse, l'oxydation, la photolyse.

Les complications sanitaires en lien avec ces incompatibilités sont nombreuses, comme l'inefficacité, la toxicité, la cristallisation et le risque d'obstruction des cathéters ainsi que les risques associés type embolie.

Conclusion

On peut réduire le risque de réaction acide-base en évitant de mélanger des médicaments à pH extrêmes, en évaluant le risque de précipitation entre médicaments/co-solvants, en limitant le temps de contact entre les différents produits perfusés (rampe au plus près du bras perfusé).

Attention : le sang et les médicaments dérivés du sang doivent toujours s'administrer seuls.

Références bibliographiques :

Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y- Hélène Péré, Vicky Chassé, Jean-Marc Forest, Patrice Hildgen- Pharmactuel Vol. 37 No 4 Août-Septembre 2004 193

Micromedex® solution
<https://pharmacie.hug.ch>





Hormones thyroïdiennes de synthèse et interactions médicamenteuses

Une patiente de 75 ans est traitée par lévothyroxine (Levothyrox®) 75 µg par jour depuis 7 ans en raison d'une thyroïdectomie dans les suites d'un cancer thyroïdien. Cette patiente qui a par ailleurs des antécédents de polyarthrite rhumatoïde traitée, rectocolite hémorragique, diabète de type 2, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs est prise en charge pour une ostéite du pied nécessitant l'amputation du 4^{ème} orteil et la prescription d'un traitement de plusieurs semaines par rifampicine et ofloxacine.

Un mois après l'instauration de l'antibiothérapie, la patiente consulte aux urgences pour altération de l'état général, malaise et syndrome anxiodépressif. Le bilan thyroïdien met en évidence une hypothyroïdie avec TSH augmentée à 109 mUI/L (0,55-4,78) et une diminution de T3 et T4 libres à 3,21 (3,5 – 6,5) pmol/L et 8,4 (11,5 – 22,7) pmol/L. Les anticorps anti-TPO, anti-thyroglobuline et anti-récepteur de la TSH négatifs.

Après avis auprès de son endocrinologue, il s'avère que la patiente a déjà présenté un épisode similaire 3 ans auparavant, avec augmentation de la TSH à 150 mUI/L, suite de l'instauration de rifampicine en association à une fluoroquinolone pour une infection sur prothèse totale de hanche. Il est décidé de majorer le traitement par Lévothyrox® à 125 µg avec bilans de contrôle réguliers et notamment après arrêt de la rifampicine.

Notre commentaire :

Les hormones thyroïdiennes de synthèse (levothyroxine, liothyronine) sont des médicaments à marge thérapeutique étroite concernés par de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens substitués par hormones thyroïdiennes de synthèse est décrit en cas d'association à des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine ou encore le millepertuis, qui augmentent le métabolisme de la T3 et T4. L'effet inducteur persiste plusieurs jours à semaine après l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé de surveiller les taux sériques de T3 et T4 et, si besoin, d'adapter la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

De nombreux autres facteurs peuvent influencer les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes. Pour rappel, leur administration le matin à jeun est recommandée car leur absorption digestive est modifiée par l'alimentation, mais aussi par de nombreux médicaments comme le sucralfate, les topiques antiacides, la colestyramine, le kayexalate, les sels de fer ou de calcium, avec lesquels il est recommandé d'espacer la prise d'au moins deux heures. Parmi les autres interactions médicamenteuses notables : les inhibiteurs de la pompe à proton qui diminuent l'absorption de la lévothyroxine par augmentation du pH gastrique, et l'amiodarone dont les effets sur la fonction thyroïdienne sont complexes et variés avec un risque d'hypo ou d'hyperthyroïdie. Enfin, il faut garder à l'esprit que la demi-vie d'élimination de la lévothyroxine est longue de 6 à 7 jours. Les modifications de l'équilibre thyroïdiens et leurs conséquences cliniques ne sont donc perceptibles que plusieurs semaines (en moyenne 2-6) après l'interaction médicamenteuse ou l'adaptation posologique.

Références bibliographiques :
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/medicaments-et-thyroide>
Résumé des Caractéristiques du Produit Lévothyrox®
<http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68416845&typedoc=R&ref=R0371978.htm>



« Ghost pills » : qu'est-ce que c'est ?

Certains médicaments sont développés pour que le principe actif soit libéré lentement et progressivement pendant une période prédéterminée dans le corps. Ces formulations à libération contrôlée sont essentiellement représentées par des formes appelées « LP », pour « Libération prolongée ». Néanmoins, certaines formulations ne permettent pas à la matrice du médicament de se dégrader, qui se retrouve donc intacte dans les selles. C'est ce phénomène que l'on appelle « ghost pills ». Il peut alors être déroutant, voire inquiétant pour les patients de retrouver ces matrices dans leurs selles. En effet, ces matrices peuvent parfois ressembler à des parasites helminthiques.

Ce phénomène s'explique par les mécanismes de libération du principe actif utilisés dans la formulation tels que : dissolution/érosion, diffusion et mécanismes contrôlés par osmose, ou une combinaison de plusieurs de ces mécanismes. Pour se dissoudre, l'enrobage doit être en contact avec le milieu moins acide de l'intestin grêle ou avec les enzymes digestives qui s'y trouvent. Cependant, l'enrobage ne se dissout pas toujours comme on le souhaite. Le comprimé ou la gélule peuvent être rejetés intacts dans les selles, en particulier chez les personnes âgées. Néanmoins, des études ont montré que cela n'avait pas d'incidence sur la biodisponibilité du principe actif, ces matrices étant vides. C'est donc en ce sens qu'il est important de rassurer les patients. Ce phénomène est normal et décrit, sans aucune complication sanitaire. Il est donc important que les professionnels soient au courant de cet effet indésirable. D'après la lettre d'information de pharmacovigilance de Bretagne n°3 (juillet-août-septembre 2020), voici la liste non exhaustive des molécules commercialisées en France pour lesquelles le phénomène de « Ghost Pills » est publié dans la littérature et décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et/ou la notice :

	Information dans le RCP	Information dans la notice patient
Oxycodone LP		
Oxycotin LP	✓	✓
Oxysynia LP	✓	✓
Oxycodone Biogaran LP	✓	✓
Venlafaxine LP		
Effexor LP	✗	✓
Venlafaxine Arrow Génériques LP	✓	✓
Venlafaxine Biphar LP	✓	✓
Venlafaxine Biogaran LP	✗	✓
Venlafaxine Teva Santé LP	✓	✗
Prasozine		
Alpress LP	✗	✓
Diltiazem		
Bi Tildiem LP	✓	✓
Mono Tildiem LP	✓	✓
Génériques	✓	✓
Doxazosine		
Zoxan LP	✓	✓
Doxazosine Arrow LP	✓	✓
Doxazosine Mylan LP	✓	✓
Doxazosine Teva LP	✓	✓
Glipizide		
Ozidia LP	✓	✓
Chlorure de potassium		
Kaleorid LP	✓	✓
Méthylphénidate		
Concerta LP	✓	✓
Nifédupine		
Chronadilate LP	✓	✓

Références bibliographiques :

Tungaraza TE, Talapan-Manikoth P, Jenkins R. Curse of the ghost pills: the role of oral controlled-release formulations in the passage of empty intact shells in faeces. Two case reports and a literature review relevant to psychiatry. *Ther Adv Drug Saf.* 2013 Apr;4(2):63-71.

Porte L, Weitzel T. Ghost tablets mimicking intestinal parasite. *Braz J Infect Dis.* 2019 Nov-Dec;23(6):462-463.

Sun D, Wen H, Externbrink A, Gao Z, Keire D, Krauss G, Jiang W. Ghost-Pill-Buster: A Case Study of Intact Levetiracetam Extended-Release Tablets after Dissolution Testing. *CNS Drugs.* 2016 May;30(5):455-60.

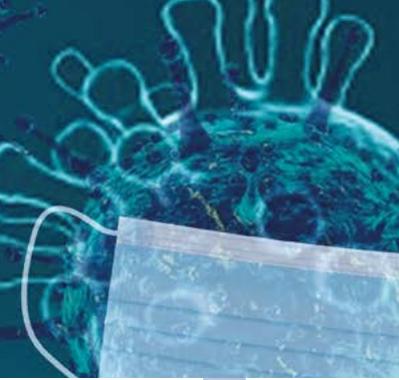
Iwamuro M, Morishita Y, Urata H, Okada H. Ghost tablet in feces. *J Gen Fam Med.* 2017 Sep 21;18(6):483-484.

Réseau Français des CRPV :

<https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/10/lettre-dinfo-des-CRPV-n3-juillet-ao%C3%BBt-septembre-2020.pdf>

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments>





Myocardites et péricardites après vaccination contre la COVID-19

Les myocardites et péricardites sont des inflammations du muscle cardiaque (myocardites) ou du péricarde qui enveloppe le cœur (péricardites). Les symptômes associés peuvent être une dyspnée, des douleurs thoraciques, des palpitations. De nombreuses étiologies peuvent être responsables de ces affections, telles qu'une infection virale ou bactérienne ou encore une maladie auto-immune. Depuis la mise à disposition des vaccins contre la COVID-19, plusieurs cas de myocardites et de péricardites ont été notifiés aux systèmes de pharmacovigilance dans le monde. Ce signal a été analysé au niveau européen par les experts sollicités, et il est conclu les informations suivantes :

Il existe un risque de myocardite et / ou de péricardite après vaccination par les vaccins à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®). Ce risque n'est pas confirmé à ce jour avec les vaccins à vecteur viral tels que Vaxzevria® et COVID-19 vaccine Janssen®. Les données sont étroitement surveillées avec ces derniers vaccins.

Au 09/07/2021, 164 cas de myocardites (145 sous Comirnaty® et 19 sous Spikevax®) et 157 cas de péricardites (138 sous Comirnaty® et 19 sous Spikevax®) sont rapportés en Europe, pour 177 millions de doses de Comirnaty® et 20 millions de doses de Spikevax® administrées.

Cet effet indésirable est estimé comme très rare (<1/10 000). Il est rapporté de façon majoritaire chez l'adolescent et le sujet jeune et plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Il survient plus souvent après la seconde injection vaccinale qu'après la première injection, dans un délai relativement court (quelques jours et dans les 14 jours généralement).

En cas de symptômes évocateurs dans un délai compatible, il est conseillé d'effectuer un bilan cardiovasculaire, incluant notamment un ECG, un bilan biologique avec cycle de troponines et une PCR COVID-19. Une échographie cardiaque et une IRM cardiaque peuvent également être réalisées en complément.

La prise en charge est identique aux cas de myocardites et péricardites habituellement observées hors contexte de

la vaccination : mise au repos du patient (pas d'activité physique) + / - traitement médicamenteux en fonction de l'intensité de l'affection.

L'évolution de ces myocardites / péricardites après vaccination suit habituellement une évolution naturelle avec résolution progressive des troubles. Néanmoins, 5 cas d'évolution fatale ont été rapportés au niveau européen, chez des patients âgés ou présentant des comorbidités

Ce risque a été identifié au niveau mondial, les autorités de santé ont communiqué dessus et une information a été rajoutée dans les mentions légales des 2 vaccins à ARNm.

En complément, il est à noter que dans de rares cas, une myocardite / péricardite a été rapportée après la première injection vaccinale. La question de la poursuite de la vaccination peut être soulevée au cas par cas, en prenant en considération les facteurs de risques de développer un COVID-19 grave chez le patient concerné. Dans les données de pharmacovigilance, certains patients ont bénéficié d'une seconde injection vaccinale sans récurrence de l'effet. La condition minimum est alors une résolution totale du trouble (c'est une contre-indication temporaire le cas échéant). Mais il peut être décidé de surseoir à la seconde injection vaccinale, après avis collégial, et cette possibilité a été retenue comme une situation possible de contre-indication à la seconde injection vaccinale dans un décret en date du 7 août 2021.

Références bibliographiques :

-Gargano JW et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jul 9;70(27):977-982.

-Luk A et al. Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 mRNA Vaccination: Practical Considerations for Care Providers.. *Can J Cardiol.* 2021 Aug 7:S0828-282X(21)00624-3.

-Bozkurt B et al. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):471-484..

-<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-juillet-2021>

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043915443>



Vitamine D et huiles essentielles :

Attention au risque de confusion chez le nourrisson !

Depuis 2019, une quarantaine de cas de confusion entre une spécialité de vitamine D et une huile essentielle (HE) ont été rapportés au CRPV de Nice. La grande majorité de ces cas concernent des nourrissons de moins de 1 an ayant reçu une HE par voie orale à la place de la vitamine D après confusion des flacons par les parents au domicile. Les flacons gouttes de vitamine D sont effectivement en verre teinté et de taille similaire à de nombreuses spécialités d'HE (Figure 1).

Fort heureusement, aucun nourrisson n'a présenté d'effet indésirable grave, les cas symptomatiques s'étant limités à des irritations oropharyngées ou à des troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, éructations...). Des effets bien plus graves auraient cependant pu survenir car la plupart des HEs administrées par erreur ont un potentiel toxique en cas d'ingestion de fortes doses (Tableau 1), et le nourrisson y est évidemment plus sensible en raison de l'immaturation de ses organes. Nous vous rappelons en particulier, le risque de troubles neurologiques (convulsions, agitation, somnolence...) induit par les HEs contenant des dérivés terpéniques (camphre, menthe poivrée, eucalyptus, sauge, hysope, thuya, térébenthine, niaouli...). Les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont d'ailleurs contre indiqués chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile depuis 2011.

En cas d'ingestion d'une HE chez l'enfant, les premiers symptômes surviennent dans les premières heures après l'accident, souvent dans la première demi-heure.
Il est alors vivement recommandé :

D'éponger ce qui peut l'être en bouche avec un chiffon/linge

De rincer abondamment la bouche.

De ne pas faire vomir le sujet (qui pourrait entraîner une fausse route) ni de lui donner de lait.

De contacter le centre antipoison de sa région après avoir identifié l'HE en cause (pour la région PACA, le CAP de Marseille : 04 91 75 25 25)

Une mise en observation à l'hôpital peut être nécessaire en cas d'ingestion importante ou de risque de convulsions.





Figure 1 : Similarité de conditionnement entre une HE et la Vitamine D

Le risque de confusion entre la vitamine D et une HE chez l'enfant est fréquent et non dénué de risque. Il est donc préférable de ne pas ranger les flacons d'HEs avec la vitamine D, en particulier pas sur la table à langer, de les mettre à l'abri des jeunes enfants, et de bien séparer les traitements adultes/enfants/nourrissons.

Le tableau 1 liste les HEs les plus souvent impliquées dans les cas de confusion avec les flacons de vitamine D, rapportés au CRPV de Nice, ainsi que les effets indésirables associés en cas d'ingestion accidentelle dans la population pédiatrique. Il est alors impératif d'informer les parents sur les potentiels risques liés à l'utilisation des HEs lors de la prescription et/ou lors de la dispensation de ces produits, afin de les sensibiliser et d'éviter l'exposition aux jeunes enfants.

Tableau 1 : HEs les plus souvent impliquées dans les cas de confusion avec la vitamine D et leur potentiel toxique

Huiles essentielles	Effets indésirables en cas de surdosage accidentel par voie orale
Arbre à Thé	- Contient de l'eucalyptol : neurotoxique - Nausées, diarrhée, confusion
Menthe poivrée	- Contient menthone et menthol : neurotoxiques - Bronchospasme et spasme glottique chez l'enfant - Bradycardie
Ravintsara	- Contient du camphre : neurotoxique - Céphalées, nausées
Lavande Aspic, Lavandin Super, Lavande Vraie	- Contiennent du camphre : neurotoxique
Eucalyptus Globuleux	- Contient de l'eucalyptol : neurotoxique - Irritante et asséchante des voies respiratoires
Giroflier	- Contient de l'eugénol : hépatotoxique, allergisant, irritant



Références bibliographiques :
<https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-contenant-des-huiles-essentielles-d%E2%80%99arbre-%C3%A0-th%C3%A9-de-niaouli-et-de>
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles#title>
 Les huiles essentielles et leurs effets indésirables à connaître (chu-lille.fr)
<https://www.vidal.fr/actualites/896-suppositoires-a-base-de-derives-terpeniques-nouvelles-contre-indications.html>
 ARONSON JK. MEYLER'S Side effects of Herbal Medicines. ELSEVIER. 2009.



INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Tumeurs de la vessie : importation d'un nouveau médicament de BCG thérapie

Depuis le 16 juin 2021 BCG Culture SSI® est mis à la disposition des patients en France de manière transitoire, pour le traitement des tumeurs de la vessie. Le traitement d'entretien des patients qui ont été traités en induction et ayant commencé leur traitement d'entretien par BCG MEDAC® peut être poursuivi en utilisant une autre souche. Il faut cependant respecter la durée de traitement et l'équivalence de doses : 4 flacons de BCG Culture SSI® = 1 flacon BCG Medac®. Les patients qui doivent débuter une BCG thérapie peuvent le faire avec l'une ou l'autre des souches disponibles mais ne doivent pas en changer durant les 6 premières instillations. Le traitement d'entretien pourra, en revanche, être fait en changeant de souche.

<https://ansm.sante.fr/actualites/tumeurs-de-la-vessie-importation-dun-nouveau-medicament-de-bcg-therapie>

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques)

Les médecins prescripteurs d'acétate de noméggestrol et de chlormadinone doivent désormais remettre aux patientes concernées un document d'information présentant le risque de méningiome associé à ces médicaments. Si le traitement doit être poursuivi au-delà d'un an, toute dispensation nécessitera de présenter une attestation annuelle d'information co-signée par la patiente et son médecin. Ces nouvelles mesures sont obligatoires depuis le 1^{er} juillet 2021 pour les initiations de traitement et le seront à partir du 1^{er} janvier 2022 pour les renouvellements.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-nomegestrol-lutenyl-et-generiques-et-dacetate-de-chlormadinone-luteran-et-generiques-lies-au-risque-de-meningiome>

Traitement de la teigne de l'enfant et indisponibilité de la griséofulvine

Devant l'indisponibilité de la griséofulvine utilisée dans la teigne de l'enfant, en concertation avec les sociétés savantes concernées, le traitement oral de la teigne chez l'enfant repose sur la terbinafine et l'itraconazole, alternatives fondées sur l'expérience, les données des études observationnelles, les essais thérapeutiques disponibles et les recommandations allemandes et anglaises.

<https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-la-teigne-de-lenfant-et-indisponibilite-de-la-griseofulvine-lansm-precise-la-conduite-a-tenir>

Laroxyl® 40 mg/mL, solution buvable : changement du dispositif d'administration

Depuis le 19 juillet 2021, le dispositif d'administration de Laroxyl® a été changé pour améliorer le bon usage et diminuer le risque d'erreur dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, le traitement prophylactique des céphalées de tension et le traitement de fond de la migraine : la posologie peut être indiquée en mg ou bien en gouttes (1 goutte correspond à 1 mg d'amitriptyline). La seringue doseuse graduée est remplacée par le dispositif compte-gouttes.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/laroxyl-40-mg-ml-solution-buvable-changement-du-dispositif-dadministration>





Le vaccin Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France

EPI-PHARE (Groupement d'Intérêt Scientifique ANSM-Cnam) a conduit une large étude de pharmacologie et d'épidémiologie afin d'évaluer le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus vaccinées par rapport aux personnes âgées non-vaccinées. Les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a pas de sur-risque d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde, AVC ischémique, AVC hémorragique et embolie pulmonaire) à la suite d'une vaccination avec le vaccin Comirnaty® de Pfizer-BioNTech chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Une étude d'Epi-Phare a déjà montré une efficacité de plus de 87% dans la réduction des formes graves de Covid-19 dans cette même population en France.

<https://ansm.sante.fr/actualites/le-vaccin-comirnaty-pfizer-biontech-naugmente-pas-le-risque-devenements-cardiovasculaires-graves-chez-les-personnes-agees-de-75-ans-et-plus-en-france>

Covid-19 : le vaccin Spikevax® de Moderna peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans

Après la validation de Comirnaty® (Pfizer) pour les 12-15 ans, Spikevax® (Moderna), vient d'être autorisé pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Dans le contexte d'une circulation forte du variant Delta, la HAS valide l'intégration du vaccin Spikevax® dans la stratégie vaccinale contre le SARS-CoV-2, et saisit cette occasion pour réaffirmer que la vaccination est essentielle pour lutter efficacement contre l'épidémie.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280559/fr/covid-19-le-vaccin-spikevax-de-moderna-peut-etre-utilise-a-partir-de-l-age-de-12-ans

Xeljanz® (tofacitinib) : Augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes avec l'utilisation de tofacitinib en comparaison aux antiTNF-alpha

Dans l'essai A3921133 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF-alpha, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, en particulier le cancer du poumon et le lymphome avec le tofacitinib en comparaison aux anti-TNF-alpha. Chez les patients âgés de plus de 65 ans et avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xeljanz-tofacitinib-augmentation-du-risque-devenements-cardiovasculaires-indesirables-majeurs-et-de-tumeurs-malignes-avec-lutilisation-de-tofacitinib-en-comparaison-aux-antitnf-alpha>

Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) : spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse

Suite à un nouveau cas d'erreur médicamenteuse avec choc anaphylactique de grade 3, chez un patient après administration de Venofer® à la place de Ferinject®, il est rappelé que les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) ne sont pas interchangeables. La dose maximale de Ferinject® est de 1000 mg de fer par semaine contre seulement 300 mg de fer par injection pour Venofer® et ses génériques (Fer Arrow®, Fer Mylan®, Fer Panpharma® et Fer Sandoz®).

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-iv-specialites-non-interchangeables-et-risque-derreur-medicamenteuse>



.....

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

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

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/>

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

