



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER-FEVRIER-MARS 2024

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
A propos d'un cas de priapisme sous antipsychotique.....	1
INFORMATIONS ANSM.....	2
Progestatifs et risque de méningiome.....	2
Valproate et dérivés et risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants après exposition paternelle.....	6
POINT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE.....	6
Interaction ceftriaxone-lansoprazole et risque d'arythmie ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de décès.....	6

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

A propos d'un cas de priapisme sous antipsychotique

Un enfant de 11 ans est traité par Risperdal® (rispéridone) pour agressivité et intolérance aux frustrations. Dans les jours suivant l'introduction du médicament, il présente un priapisme pour lequel il est hospitalisé. L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement. Quelques mois plus tard, l'olanzapine est introduite, sans récurrence de priapisme et avec une bonne efficacité.

Cette observation nous donne l'occasion de relayer le point sur le priapisme induit par les antipsychotiques, rédigé par nos collègues des CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur et Marseille-Provence-Corse dans leur bulletin d'information trimestriel n°47 hiver 2023 [1].

QUELQUES RAPPELS SUR LE PRIAPISME

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 antalgie, un traitement mécanique (refroidissement, activité sportive, ponction évacuatrice du corps caverneux), l'administration intracaverneuse d'agonistes alpha ou encore, dans les cas les plus graves, d'une chirurgie pour shunt cavernospongieux.

MECANISMES ET FACTEURS DECLENCHANTS

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 phosphodiésterase-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

antipsychotiques et les **antidépresseurs**. Les **anticoagulants** et les **antihypertenseurs** ont aussi été impliqués dans la survenue de priapisme.

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/>

1. [CRPV de Nice et Marseille – RFCRPV](#)

Remerciements : CRPV de Nice et Marseille

Focus sur les antipsychotiques

De façon plus précise, certaines études rapportent que les antipsychotiques 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 des antipsychotiques** pour les récepteurs alpha-1, classant la ziprasidone, la chlorpromazine et la rispéridone comme ayant la plus forte affinité et l'olanzapine la plus faible.

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.

INFORMATIONS ANSM

Progestatifs et risque de méningiome

HISTORIQUE

En septembre 2019, les CRPV bretons relayaient les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'**acétate de cyprotérone** (AC) dosées à 50 ou 100 mg (Androcur® et ses génériques) [1]. Ces modifications, visant à sécuriser l'utilisation de ces spécialités, faisaient suite : i) aux résultats de 2 enquêtes de pharmacovigilance qui confirmait que l'AC favorise le **développement de méningiomes**, particulièrement s'il est prescrit à **forte dose** ($\geq 25\text{mg/jour}$) et pendant une **longue durée** ; ii) à la publication d'une étude épidémiologique conduite par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, constitué par l'ANSM et la Cnam, qui a permis de mesurer ce risque, qui, à forte dose, est **multiplié par 7 au-delà de 6 mois de traitement et par 20 après 5 années de traitement** [2].

Par la suite a été démontré par une étude d'EPI-PHARE en juin 2020, que les femmes traitées par **acétate de noméggestrol** (Lutényl® et génériques) ou **acétate de chlormadinone** (Lutéran® et génériques) présentent un **sur-risque** de méningiome intracrânien, confirmant là encore les premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance portant sur le risque de survenue de méningiomes avec les progestatifs (hors AC). Bien que ce risque soit rare à l'échelle collective (de l'ordre de 1 à 2 cas pour 1 000 personnes traitées chaque année), il augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente [3].

Dès la publication de ces données, l'ANSM a publié des **recommandations d'utilisation et de suivi des femmes** pour l'AC [4] et Lutényl®/Lutéran® et génériques [5].

DONNEES 2023

Une nouvelle étude conduite par EPI-PHARE a été publiée en 2023 [6]. Cette étude a été menée grâce au Système National des Données de Santé (SNDS), qui contient notamment les données exhaustives sur les remboursements des dépenses de santé, ainsi que les données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui fournit des

informations médicales pour tous les patients hospitalisés, notamment ici dans un contexte de chirurgie de méningiome. Elle montre que l'**utilisation prolongée de proméggestone** (Surgestone®), **de médroggestone** (Colprone®) ou **d'acétate de médroxyprogestérone** (Depo Provera®) est associée à un **sur-risque** de méningiome opéré.

A contrario, les résultats pour les DIU (Dispositif Intra Utérin) au lévonorgestrel, ne montrent pas de sur-risque de chirurgie de méningiome. De même, l'exposition à la progestérone (par voie orale, intra-vaginale et cutanée) (Utrogestan® et génériques) et à la dydrogesterone (Duphaston®, Climaston®) n'a pas été associée significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome. Cette étude n'a pas permis de déterminer un risque de méningiome pour le dienogest (Visanne® et génériques) car il est remboursé uniquement depuis 2020. Des études complémentaires sont donc à envisager.

Pour la proméggestone (Surgestone®), la médroggestone (Colprone®) ou l'acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera®), pour lesquels un sur-risque de méningiome a été démontré, le comité scientifique temporaire (CST) constitué de professionnels et associatifs qui accompagne l'ANSM a souhaité à l'unanimité des mesures cohérentes et harmonisées sur celles prises pour Lutényl® et Lutéran® dans la mesure où les niveaux de risque sont comparables. Le CST a émis et publié des **recommandations en juillet 2023** [7], **finalisées** après audition des **sociétés savantes** de gynécologie (Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) et Société française de gynécologie (SFG)) et publiées en **décembre 2023** [8].

Les recommandations (également accessibles via les liens entre crochets) sont **reprises ci-après** pour l'AC [4], l'acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) et l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) [5], la médroggestone (Colprone®), l'acétate de médroxyprogestérone (Depo

Provera®), la promégestone (Surgestone®) [8], ainsi que les consignes de suivi par imagerie et enfin les recommandations générales d'utilisation des progestatifs et de changement de traitement entre progestatifs [8].

1. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2019/10/lettre-dinfo-des-CRPV-n3-juillet-aout-septembre-2019.pdf>
2. [Dossier thématique - Androcur et risque de méningiome - ANSM \(sante.fr\)](#)
3. [Dossier thématique - Lutényl/Lutéran - ANSM \(sante.fr\)](#)
4. [Actualité - Androcur et génériques \(acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg\) et risque de méningiome : l'ANSM publie des](#)

- [recommandations pour la prise en charge des patients - ANSM \(sante.fr\)](#)
5. [Dossier thématique - Recommandations d'utilisation et de suivi - ANSM \(sante.fr\)](#)
 6. [Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien \(epiphare.fr\)](#)
 7. [Actualité - Colprone, Depo Provera et Surgestone : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome - ANSM \(sante.fr\)](#)
 8. [Actualité - Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque - ANSM \(sante.fr\)](#)

Indications d'utilisation avec rapport bénéfice/risque favorable et rapport bénéfice/risque défavorable

	Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) 50mg	Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) 100mg
Indications avec rapport bénéfice/risque favorable	<ul style="list-style-type: none"> Les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) Le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate La réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique
<p>Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an</p>		
Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement de l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré (hors AMM) Ménopause (hors AMM) Contraception (hors AMM) 	
<p>Le traitement devra être arrêté OU Le traitement ne devra pas être initié</p>		

Précautions d'utilisation

- Ne prescrivez jamais en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome
- Ne prescrivez pas hors AMM : traitement de l'acné, de la séborrhée et de l'hirsutisme modéré ;
- Évitez les utilisations chez l'enfant et la femme ménopausée ;
- Réévaluez chaque année la prescription (indication et posologie) en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
- Prescrivez la dose efficace la plus faible possible ;
- Évitez les utilisations prolongées et à fortes doses en raison d'un effet dose cumulée (risque de méningiome multiplié par 7 pour l'ensemble des personnes traitées plus de 6 mois et multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à une posologie de 50 mg/j sur un cycle menstruel).



Surveillance par imagerie dans le cadre du traitement

- Réalisez systématiquement une imagerie cérébrale par IRM en début de traitement. En cas d'IRM normale et de poursuite du traitement, renouvelez l'imagerie dans les 5 ans, puis tous les 2 ans tant que l'IRM est normale ;
- Pour les personnes traitées par le passé, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique ;
- En cas de découverte de méningiome, informez votre patient de la nécessité d'arrêter définitivement son traitement. Il ne pourra jamais plus être traité avec des médicaments à base d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégesterol (Lutényl, Lutéran et génériques) car ces médicaments sont contre-indiqués en cas de méningiomes ou d'antécédent de méningiome. Vous devez orienter votre patient vers un neurochirurgien pour avis sur la prise en charge à adopter ;
- Une approche conservatrice (non chirurgicale) est souvent possible ; elle doit être discutée avec le neurochirurgien. En effet, dans la plupart des cas, les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressent ou se stabilisent après arrêt du traitement.

	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
<p>Indications avec rapport bénéfice/risque favorable</p> <p><i>Chez la femme en âge d'avoir des enfants après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Hémorragies fonctionnelles ● Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire ● Mastopathie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> ● Endométriose ● Hémorragies fonctionnelles ● Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire ● Mastopathie sévère
<p>Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an</p>		
<p>Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène ● Irrégularités du cycle ● Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) ● Mastodynies non sévères ● Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé) 	
<p>UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques</p>		

Médrogestone (Colprone) et acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera)

Recommandations d'utilisation pour les personnes traitées

Médrogestone (Colprone)

Elle ne doit pas être utilisée en première intention dans les indications suivantes :

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène ;
- Irrégularités du cycle ;
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) ;
- Douleur mammaire (mastodynie) non sévère.

En revanche sa prescription peut rester justifiée en première intention pour les indications suivantes :

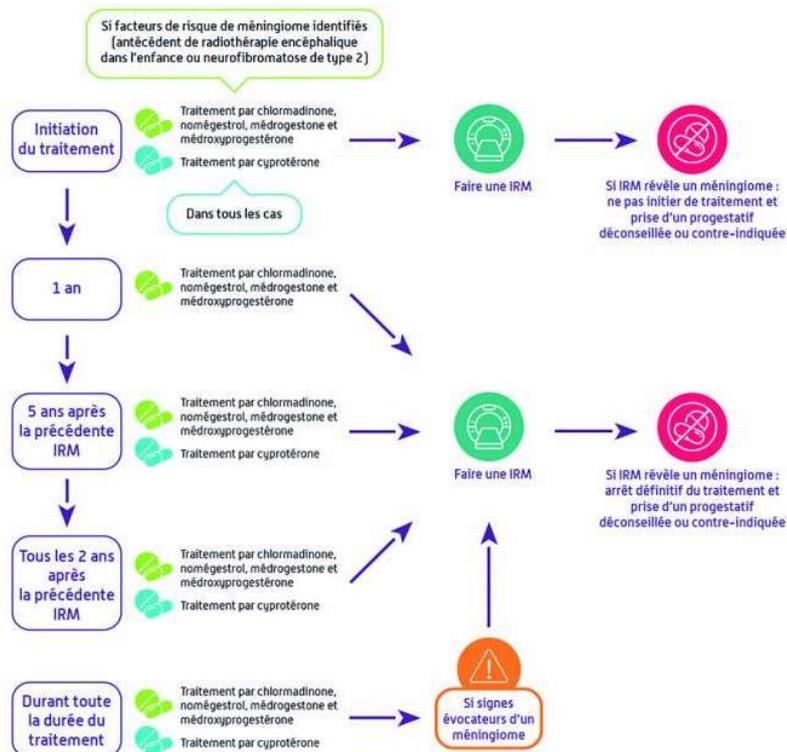
- Saignements liés au fibrome ;
- Endométriose ;
- Douleur mammaire (mastodynie) sévère.

Acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera)

Il doit être utilisé lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives, comme le précise son autorisation de mise sur le marché.

Les médecins du CST ont estimé que sa prescription peut rester justifiée dans certains cas très particuliers, tels que non-respect de l'observance, intolérance à l'implant sous cutané ou au dispositif intra-utérin (DIU).

Traitement par progestatif et risque de méningiome : consignes de suivi par imagerie



Légende



Surgestone (promégestone), progestatif qui n'est plus commercialisé depuis 2020

Recommandations de suivi par imagerie pour les patientes qui ont été traitées

- Si la patiente a été traitée plus d'un an et qu'elle a ensuite été traitée par un des 5 progestatifs à risque (acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone) ou par un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour (diénogest, drospirénone et désogestrel), une IRM cérébrale doit être réalisée.
- Si la patiente présente des signes évocateurs d'un méningiome, même à distance de l'arrêt de son traitement par promégestone, une IRM cérébrale doit être réalisée.

Recommandations générales d'utilisation des progestatifs et de changement de traitement entre progestatifs

- En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, la mise en place d'un traitement par l'un des 5 progestatifs (acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone) à risque de méningiome est contre-indiquée. Pour les autres progestatifs (seuls, en association dans un contraceptif ou un Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause) il est recommandé de ne pas les utiliser. Dans des situations exceptionnelles la prescription d'un traitement progestatif est possible après évaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien, sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques.
- La prescription d'un nouveau progestatif en relai d'un traitement antérieur par acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, médroxyprogestérone ou promégestone n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. En cas d'utilisation supérieure à un an d'un de ces progestatifs et de changement de traitement vers un progestatif à risque ou vers un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour, une IRM cérébrale doit être réalisée à l'instauration du nouveau traitement progestatif.
- En cas de changement de traitement pour un progestatif non associé à un risque de méningiome (dispositif intra utérin - DIU - au lévonorgestrel, progestérone par voie orale, vaginale ou cutanée, dydrogestérone) une IRM sera réalisée si des signes évocateurs d'un méningiome apparaissent.
- Le traitement doit toujours être prescrit à la **dose minimale efficace** et pendant une **durée d'utilisation la plus courte possible**.
- L'intérêt de poursuivre le traitement doit être **réévalué chaque année**, notamment aux alentours de la ménopause, car le risque de méningiome augmente fortement avec l'âge.
- Une **IRM cérébrale doit être réalisée** en cas de signes évocateurs d'un méningiome.

Valproate et dérivés et risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants après exposition paternelle

Suite à notre 1^{er} encart dans la lettre de juin 2023 [1], nous souhaitons vous informer que l'ANSM a actualisé son point d'information en novembre 2023 [2].

1. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2023/07/lettre-dinfo-des-CRPV-n2-avril-mai-juin-2023.pdf>
2. [Information de sécurité - Valproate et dérivés : risque potenti - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/information-de-securite-Valproate-et-derives-risque-potenti-ANSM)

La poursuite de la contraception chez la partenaire d'un patient traité par VPA est recommandée au moins trois mois après l'arrêt du traitement.

De même, il est demandé aux patients traités par valproate et ses dérivés de ne pas réaliser de don de sperme pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent son arrêt.

POINT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

Interaction ceftriaxone-lansoprazole et risque d'arythmie ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de décès

Une étude de cohorte rétrospective américaine publiée en 2016 a montré que l'association ceftriaxone-lansoprazole prolonge l'intervalle QTc sur l'ECG [1]. En 2023, une étude canadienne a étudié l'association entre l'utilisation de ceftriaxone chez des patients sous lansoprazole et le risque d'événement clinique (décès, arrêt cardiaque ou arythmie ventriculaire), sur la période 2015-2021 [2].

CONTEXTE

Données des monographies

L'allongement du QT, le décès, l'arrêt cardiaque ou l'arythmie ventriculaire ne sont **pas recensés parmi les effets indésirables (EI) attendus** dans les monographies des spécialités à base de ceftriaxone ou de lansoprazole. La rubrique mises en gardes et précautions d'emploi mentionne, pour le lansoprazole, que l'hypomagnésémie (EI attendu) peut se manifester par des signes cliniques graves divers tels que l'arythmie ventriculaire.

Données de Crediblemeds

Le site Crediblemeds est reconnu internationalement pour sa base de données relative aux médicaments induisant une prolongation du QTc et des arythmies cardiaques.

La **ceftriaxone n'est pas recensée à ce jour** sur le site Crediblemeds **parmi les molécules identifiées comme allongeant le QTc**.

Le **lansoprazole** est classé parmi les médicaments présentant un **risque conditionnel de torsades de pointe (TdP)**. Le terme de « risque conditionnel de TdP » est utilisé :

- pour les médicaments inducteurs de TdP seulement dans certaines conditions d'utilisation : par exemple, en cas de dose excessive, d'interaction médicamenteuse ou chez les patients présentant des facteurs favorisants tels que l'hypokaliémie ;
- pour les médicaments créant des conditions favorisant la survenue de TdP : par exemple, en inhibant le métabolisme d'un médicament allongeant l'intervalle QTc ou en provoquant une perturbation électrolytique.

Les autres IPP (à l'exception du rabéprazole) sont associés au même risque conditionnel.

Publication de 2016

En 2016, une équipe américaine a publié les résultats d'une **étude de cohorte rétrospective monocentrique** portant sur 380 000 patients, qui avait mis en évidence que le **lansoprazole utilisé de façon concomitante à la ceftriaxone était associé à un allongement de l'intervalle QTc** [1]. En moyenne, les intervalles QTc étaient plus longs de 12 millisecondes chez les hommes et de 9 millisecondes chez les femmes qui recevaient simultanément de la ceftriaxone et du lansoprazole, par rapport aux patients qui recevaient l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie. Ceci n'était **pas**

observé pour les autres IPP ou autres céphalosporines. Ces mêmes auteurs avaient montré que la **ceftriaxone et le lansoprazole bloquaient le canal potassique hERG**, laissant supposer une interaction pharmacodynamique entre ceftriaxone et lansoprazole, induisant ainsi l'allongement du QTc. Cependant, le mécanisme sous-jacent exact n'est pas élucidé et les hypothèses incluent une interaction chimique entre les deux molécules, une liaison coopérative au niveau du canal (la fixation d'une des deux molécules au canal hERG augmenterait l'affinité de la seconde pour un autre site de ce canal) ou un mécanisme indirect par l'intermédiaire de protéines fonctionnant avec le canal hERG [1].

ETUDE DU JAMA NETWORK OPEN 2023

Il s'agit d'une **cohorte rétrospective sur données hospitalières collectées en temps réel** dans le cadre du soin (entrepôt de données hospitalières) dans 13 hôpitaux canadiens entre 2015 et 2021 ; un peu plus de 30 000 patients hospitalisés en médecine interne avec une **prescription de ceftriaxone alors qu'ils recevaient un inhibiteur de la pompe à protons (IPP)** ont été analysés : 3 747 recevaient du lansoprazole et 27 405 un autre IPP. Un **événement d'intérêt (arrêt cardiaque très majoritairement ou arythmie ventriculaire)** a été observé chez 126 patients **exposés au lansoprazole (3,4%) contre 319 patients exposés à un autre IPP (1,2%)**. La mortalité hospitalière était de 19,9% (n = 746) chez les patients exposés au lansoprazole et de 10,1% (n = 2 762) chez les patients exposés à un autre IPP.

Après prise en compte par une pondération par un score de propension des différences observées entre les deux groupes d'exposition (lansoprazole versus autre IPP), la différence de risque ajustée était de + 1,7% (intervalle de confiance à 95% de 1,1 à 2,3%) pour l'arrêt cardiaque ou l'arythmie ventriculaire, et de + 7,4% (intervalle de confiance à 95% de 6,1 à 8,8%) pour le décès hospitalier.

Par précaution, les auteurs suggèrent d'éviter d'associer ceftriaxone et lansoprazole.

L'étude est bien construite, des analyses complémentaires à l'analyse principale apportent des résultats cohérents.

Dans 84% des cas, la prescription de ceftriaxone et de lansoprazole (ou autre IPP) a été faite le jour de l'admission

à l'hôpital. En revanche, les prescriptions pré hospitalières n'ont pas été prises en compte. On peut imaginer que si le patient était déjà sous IPP, celui-ci a pu être poursuivi, sans modification de molécule, et alors sans biais de classement.

En dépit d'une méthode statistique élaborée, un biais de confusion résiduelle ne peut être totalement écarté.

Dans l'attente d'autres études confirmant ce sur-risque, la conclusion des auteurs d'éviter d'associer ceftriaxone et

lansoprazole peut être suivie, ce d'autant que d'autres IPP sont disponibles. Les résultats de cette étude doivent **inciter à la prudence** en cas de prescription de ceftriaxone chez un patient préalablement traité par lansoprazole.

1. Lorberbaum T et al. Coupling data mining and laboratory experiments to discover drug interactions causing QT prolongation. J Am Coll Cardiol 2016; 68(16): 1756-1764.
2. Bail AD et al. Ceftriaxone and the Risk of Ventricular Arrhythmia, Cardiac Arrest, and Death Among Patients Receiving Lansoprazole. JAMA Network Open 2023; 6(10): e2339893.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament

CHU Pontchaillou

2 rue Henri Le Guilloux

35033 RENNES CEDEX 9

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale

CHU de Brest - Hôpital du Morvan

2 avenue Foch

29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Adeline DEGREMONT, Layal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2024.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : @reseau_crpv

