

A PROPOS D'UNE NOTIFICATION AUX CRPV (RAPPORTEE AU CRPV DE TOURS)	1
Fer injectable en fin de grossesse et bradycardie fœtale	1
LE POINT SUR	2
Normacol Lavement® et perforation du tube digestif	2
POINT LITTÉRATURE	4
Syndrome 3M immuno-induit ou syndrome de chevauchement myocardite, myosite, myasthénie au décours d'une immunothérapie anticancéreuse par inhibiteur de point de contrôle immunologique	4

A PROPOS D'UNE NOTIFICATION AUX CRPV (RAPPORTEE AU CRPV DE TOURS)

Fer injectable en fin de grossesse et bradycardie fœtale

Nous remercions le CRPV de Tours pour le point issu de son bulletin d'information n°128 (avril/juin 2025) [1], que nous avons partiellement repris en le complétant par 2 références récentes de la littérature [2-3].



Un cas de bradycardie fœtale a été signalé en fin de grossesse chez une patiente, âgée de 28 ans. A 37 semaines d'aménorrhée (SA), elle présente une anémie à 8 g/dl non améliorée par du fer oral. Il est décidé de lui administrer du fer injectable et elle reçoit une perfusion de Ferinject® (fer carboxymaltose). Pendant la perfusion survient une éruption cutanée sans autre manifestation d'anaphylaxie (pas de bronchospasme, pas d'hypotension, pas de tachycardie). La perfusion est immédiatement arrêtée, mais apparaît rapidement une bradycardie fœtale à 100 bpm. Le rash cutané maternel s'améliore rapidement, mais la bradycardie fœtale persiste plus de 10 min conduisant à opter pour une césarienne en urgence. Celle-ci n'aura finalement pas lieu, la fréquence cardiaque fœtale s'étant rapidement normalisée avant l'intervention. En raison de l'anémie persistante, la patiente recevra le lendemain et surlendemain à nouveau du fer IV, mais cette fois du Venofer® (fer saccharose) à débit très ralenti (sur 2h30 environ), sous surveillance médicale maternelle et fœtale stricte pendant la perfusion. Cette surveillance a été poursuivie 1h après l'injection, le risque de récurrence d'une anaphylaxie sous une forme plus sévère n'étant pas exclu. Aucune réaction maternelle, ni bradycardie fœtale n'est survenue.

BRADYCARDIE FŒTALE ET ANAPHYLAXIE MATERNELLE

Des réactions d'hypersensibilité immédiate sont rapportées avec toutes les spécialités de fer injectable, notamment chez la femme enceinte.

Au cours de l'anaphylaxie maternelle, la survenue d'une **bradycardie fœtale prolongée**, symptomatique d'une asphyxie fœtale, est **fréquente**.

Pour certains auteurs, elle s'expliquerait par une altération de la perfusion chorio-ombilicale imputable aux divers médiateurs de l'allergie.

Si en cas de choc anaphylactique médicamenteux pendant la grossesse, le **pronostic maternel est favorable** dans les cas rapportés, **il en va autrement du pronostic fœtal**. Ainsi, sur une série publiée en 2009 de 28 cas de la littérature, 9 enfants ont eu des séquelles neurologiques et 3 sont décédés [4].

PUBLICATIONS RECENTES D'ANAPHYLAXIE ET DE BRADYCARDIE FŒTALE APRES ADMINISTRATION IV DE FER PENDANT LA GROSSESSE

En 2025, Lee et al. [2] ont décrit **6 cas d'anaphylaxie maternelle associés à une bradycardie fœtale** après administration IV de fer pendant la grossesse, dont les caractéristiques sont reprises dans le tableau ci-joint (d'après [2]).

Maternal health	NR	Crohn disease	Good	Good	Good	Good
Prenatal history (except anemia)	Good	Intrauterine growth restriction	Good	Good	Gestational diabetes	Good
Gestation	38 weeks	34 weeks	33 weeks	38 weeks	36 weeks	36 weeks
Iron agent	Dextran (test dose)	Isomaltoside	Ferric gluconate	Ferric gluconate	Isomaltoside	Isomaltoside
Onset time	NR	3 min	180 min	28 min	2 min	7 min
Symptoms	Dyspnea, abdominal/back pain	Difficulty breathing	Chest pain, abdominal pain	Throat closing, labored breathing	Shortness of breath, chest tightness	Breathing difficulty, dizziness
SpO ₂ before oxygen supplement	NR	NR	NR	NR	90%	94%
Fetal heart	Bradycardia	Bradycardia to 60 bpm	Prolonged deceleration to 90 bpm	Terminal bradycardia to 60 bpm	Bradycardia to 100 bpm	Bradycardia to 50–70 bpm
Delivery	Emergency CS	Category 1 emergency CS	Emergency CS	Emergency CS	Category 1 emergency CS	Category 1 emergency CS
Apgar scores (at 1/5 min)	NR	Normal	NR	NR	8/10	8/9
Cord arterial pH	7.05	NR	NR	NR	7.08	6.94

Abbreviations: bpm, beats per minute; CS, cesarean section; NR, not reported; SpO₂, oxygen saturation.

On note 3 cas pour lesquels la mesure du pH du cordon artériel a été réalisée, révélant une **acidose en lien avec une hypoxie fœtale**. Dans les 6 cas, les enfants ont été **extraits en urgence par césarienne, dont 3 cas devant une menace immédiate pour la vie du fœtus**. L'issue de la grossesse et l'issue fœtale ne sont pas toujours précisés.

En 2025 également, une **analyse de la base française de pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2024** a identifié **100 cas de réactions d'hypersensibilité immédiate** (pendant ou dans les 2 h suivant l'injection) **chez la femme enceinte**.

L'âge gestationnel médian au moment de l'injection était de 34 semaines et 5 jours.

Les rangs des doses injectées étaient disponibles dans 52 cas, avec 41 réactions survenues après la 1^{ère} dose, 10 après la 2^{ème} dose et 1 après la 3^{ème} dose. Les réactions sont survenues en cours de perfusion dans 71 cas et après la fin de la perfusion dans 29 cas.

Selon la classification de Ring et Messmer, les réactions d'hypersensibilité ont été classées en grades I (27 cas), II (51 cas), III (20 cas) ou IV (2 cas).

Les **informations sur l'issue de la grossesse** étaient disponibles **dans 35 cas**. Si aucun effet sur le fœtus n'a été observé dans 17 cas, **dans 18 cas des anomalies cardiaques fœtales** ont été documentées avec 12 cas de bradycardie, 5 cas d'arythmie cardiaque et 1 cas de tachycardie. **Une césarienne en urgence a été nécessaire chez 3 patientes** en raison de l'état de santé précaire de la mère et/ou du fœtus.

1. [bulletin-Tours-n°128.pdf](#)
2. Lee LT et al. Fetal bradycardia and acidosis during maternal parenteral iron: Case reports and literature review. *Int J Gynecol Obstet* 2025; 168: 82–86.
3. <https://ansm.sante.fr/page/posters-scientifiques>
4. Sleth JC et al. Choc anaphylactique au cours de la grossesse à terme. A propos de deux cas et revue de la littérature. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009; 28: 790–794.

Au total

Même si l'hypersensibilité immédiate au fer injectable est peu fréquente, ces données incitent à la plus grande prudence.

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation du fer injectable doit être limitée aux situations où il est indispensable, comme mentionné dans les monographies des spécialités de fer injectable. Pendant l'administration et au moins pendant 30 min après, la mère doit être strictement surveillée et le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif.

Dès le moindre signe évocateur d'anaphylaxie, la perfusion doit être stoppée immédiatement dans la mesure où une bradycardie fœtale peut survenir malgré un tableau d'hypersensibilité maternel peu marqué.

Normacol Lavement® et perforation du tube digestif

Le CRPV de Rennes a reçu en quelques mois 2 signalements de perforations rectale ou colique dans le cadre d'une utilisation de Normacol Lavement®. Nous souhaitons faire un point sur ce risque.



QUELQUES RAPPELS SUR LE NORMACOL LAVEMENT®

Le Normacol Lavement® (dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté) est un **laxatif osmotique hypertonique** indiqué dans la **préparation aux examens** radiologiques et endoscopiques du rectosigmoïde et dans le **traitement symptomatique de la constipation basse** notamment par dyschésie rectale. Normacol lavement® enfant est autorisé à partir de 3 ans et Normacol lavement® adulte à partir de 15 ans. Pour l'administration, le **patient doit être allongé** sur le côté gauche avec les deux genoux pliés devant lui, bras au repos. Parmi les **contre-indications** au recours au Normacol lavement® figurent l'existence ou la suspicion d'**occlusion intestinale**.

La monographie du Normacol lavement® adulte mentionne, à la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi », qu'il faut **cesser immédiatement l'administration en cas d'apparition d'une résistance** car l'introduction forcée de la canule peut entraîner des **lésions locales voire des perforations rectales**. Il est par ailleurs mentionné que le produit doit être **utilisé avec précaution chez les patients âgés ou fragilisés**. Il est préférable de **ne pas utiliser ce médicament dans les cas de poussées hémorroïdaires, de fissures anales, de rectocolite hémorragique**.

Le **risque de perforations** du tube digestif **n'apparaît pas à la rubrique « effets indésirables »**.

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Une **enquête nationale de pharmacovigilance** a été menée entre 2016 et 2018 afin de réévaluer le profil global de sécurité des préparations coliques prises par voie orale, ainsi que des préparations coliques à base de phosphate de sodium par voie rectale [1].

Le Normacol lavement® a fait l'objet d'un rapport spécifique, dont les résultats ont été présentés à l'ANSM en février 2018. **Sept cas de perforation rectale** étaient notamment recensés. **Trois** de ces 7 cas étaient survenus dans un **contexte d'erreur** dont un cas d'erreur d'administration chez un patient paraplégique. Parmi les 4/7 cas restant, il est noté dans l'**un** d'entre eux la présence d'**hémorroïdes** (cette pathologie fait l'objet d'une précaution d'emploi dans la monographie). Le rapport évoque par ailleurs **1 cas de perforation du tube digestif avec mise en jeu du pronostic vital** liée à une erreur d'administration (**administration en position debout**) ainsi que **2 cas de perforations sigmoïdiennes dont 1 cas d'évolution fatale** alors que le patient présentait une **occlusion** (apparaissant comme contre-indication dans la monographie).

DONNEES DE LA LITTERATURE

Les perforations rectales après administration de lavement par phosphate de sodium sont par ailleurs bien décrites dans la littérature.

Une **revue** publiée en 2020 (1) a recensé les données disponibles sur les perforations associées à l'administration de lavement. Les auteurs **déplorent l'absence de recommandations précises et validées** concernant l'administration des lavements. Selon eux, le **respect des modalités d'administration décrites dans la monographie**

(patient en décubitus latéral, genoux repliés, canule lubrifiée) **permet généralement de prévenir la survenue des perforations**. Ils soulignent cependant que **même en respectant ces précautions, l'administration du lavement doit être très prudente** ; ils citent une série de 3 cas rapportés où malgré une position adéquate du patient, une mauvaise position de la canule et son insertion forcée ont conduit à une perforation rectale (2). Les perforations rectales après un lavement sont rapportées généralement à un **traumatisme mécanique** ; plusieurs auteurs suggèrent également que le **passage de la solution de phosphate de sodium hypertonique au contact de la zone lésée pourrait aggraver la lésion** (2-3).

A noter par ailleurs un article publié dans le British Journal of Nursing en 2019, qui propose une procédure très détaillée concernant l'administration d'un lavement (4).

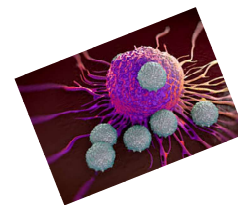
Au total

La perforation rectale ou colique est une complication très rare mais potentiellement grave de l'administration de Normacol lavement®.

Afin de minimiser ce risque, le respect des modalités d'administration et une insertion prudente de la canule sont recommandés, particulièrement chez les patients âgés ou fragiles.

1. Cirocchi R et al. The tip of the iceberg of colorectal perforation from enema: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol 2020; 24 (11): 1109-1119.
2. Gomes RM et al. Anorectal injury following faulty administration of enemas. Int J Colorectal Dis 2015; 30(6): 859-60.
3. Liang Y et al. Iatrogenic rectal injury associated with fleet enema administration masquerading as Fournier's Gangrene. J Surg Case Rep 2020; 2020(2): rjz414.
4. Mitchell A. Administering an enema: indications, types, equipment and procedure. Br J Nurs 2019; 28(3): 154-156.

Publication des CRPV d'Occitanie (Montpellier et Toulouse). Le syndrome 3M immuno-induit ou syndrome de chevauchement myocardite, myosite, myasthénie au décours d'une immunothérapie anticancéreuse par inhibiteur de point de contrôle immunologique [1].



Nous remercions le CRPV d'Occitanie pour ce point rédigé et publié dans son bulletin d'information n°4 2024 [1].

L'immunothérapie anticancéreuse par inhibiteurs de points de contrôle immunologique (ICI) a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers. Elle compte les anticorps monoclonaux inhibiteurs du CTLA-4 (ipilimumab, trémélimumab), les anticorps monoclonaux inhibiteurs du PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cémipilimab) et les anticorps monoclonaux inhibiteurs du ligand PD-L1 (avélumab, atézolizumab et durvalumab). Elle se base sur la stimulation du système immunitaire pour neutraliser les cellules cancéreuses. Les ICI sont associés à un large spectre d'effets indésirables (EI) dits immuno-induits dont certains sont potentiellement fatals, comme le « syndrome 3M ». Ce syndrome correspond au chevauchement de trois EI majeurs des ICI que sont la myocardite, la myosite et la myasthénie. Parmi les patients traités par ICI, environ 1% vont développer une myocardite immuno-induite, dont 25% vont développer simultanément une myosite et 11% un syndrome myasthénique associé [2].

DONNEES DES MONOGRAPHIES

Si ces 3 EI à médiation immunitaire ainsi que la conduite à tenir (arrêt du médicament et initiation de corticoïdes) sont bien décrits de façon indépendante dans les RCPs des ICI, le **syndrome 3M n'est quant à lui pas mentionné stricto sensu**. Parmi les anti-PD1 et anti-PD-L1, seul le cémipilimab (Libtayo®) mentionne dans sa monographie que la myosite, la myocardite ou la myasthénie grave peuvent survenir simultanément. Il est fait mention d'un « overlap » entre myosite et myocardite dans la monographie de l'atézolizumab (Tecentriq®), un anti PD-L1, et du nivolumab (Opdivo®), un anti PD-1.

DONNEES DE LA LITTÉRATURE

Une **revue récente a décrit 50 patients** atteints de syndrome 3M : la majorité étaient traités par ICI dans le cadre d'un mélanome (28%), d'un cancer pulmonaire (20%) ou d'un cancer rénal (14%). Le **taux de mortalité** à l'hôpital était de **38%** [2].

Les **symptômes** les plus fréquemment rapportés, devant faire suspecter un syndrome 3M, comprennent une **ptose palpébrale** (58%), une **dyspnée** (48%), une **diplopie** (42%) ou une **myalgie** (36%).

Le **délai moyen de survenue** est d'environ **21 jours après la première cure**.

Les **corticoïdes** représentent le principal traitement de ces EI et doivent être administrés le plus précocement possible, **sans attendre la confirmation diagnostique**.

DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Une recherche complémentaire dans la base internationale de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé retrouvait **92 cas** impliquant les anti-PD-1 ou anti-PD-L1 avec pour issue, le décès dans 37% des cas, **concordant avec les données de la littérature**.

Au total

Le syndrome 3M est une complication rare mais gravissime des inhibiteurs de points de contrôle immunologique qui nécessite d'être identifiée rapidement pour en optimiser la prise en charge hospitalière en urgence.

Les signes cliniques (ptose palpébrale, dyspnée, diplopie ou myalgie), associés à une élévation de la troponine ou des CPK doivent alerter les professionnels de santé sur ce risque potentiellement fatal.

- <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2025/01/BIP-N%C2%B04-2024.pdf>
- Lipe DN et al. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagnostics* 2024; 14: 1794.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ile 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 / FORMULAIRE

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 Virginie VALENTIN, Directrice Générale du CHU Rennes.

Comité de Rédaction : Camille ANDRE, Eric BELLISSANT, Morgan CERCOS, Thu An DANG, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Jade SAINT JOANIS, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal septembre 2025.

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : [RFRCRPV](http://rfcrpv.fr)

