

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 LE POINT SUR

» Interaction médicamenteuse entre Tamoxifène et antidépresseurs, attention au cytochrome P450 2D6 !

» Gestion de la douleur chez la femme allaitante : quels sont les médicaments utilisables ?

» Déficit en vitamine K, Anti-Vitamine K (AVK) et risque malformatif pendant la grossesse

» Hypertrophie gingivale médicamenteuse : penser aux inhibiteurs calciques !

05 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Néбивolol et Amiodarone : une association hallucinante

08 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» L'allergie à la chlorhexidine

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Joëlle MICALLEFF

La

France serait-elle le pays des paradoxes... aussi concernant les médicaments ?

Alors que la France est l'un des pays qui consomment le plus de médicaments, dont une partie loin d'être négligeable relève d'une utilisation non rationnelle, tout projet d'étude sur ces médicaments est vu comme une dépense et non comme un investissement.

C'est comme si le diagnostic suffisait et s'atteler aux causes une stratégie purement inutile. Il y a peu de domaines dans lesquels un tel scénario s'opère.

Pourtant, nul ne peut dire que la situation et son ampleur ne sont pas connues... à ce stade ce n'est plus un signal faible, c'est un feu d'artifice !

Le Pr Bernard Bégaud, dans un livre sorti juste avant le COVID19, reprenait cette longue descente dans les abîmes du mésusage...

A défaut de lire ce livre criant de vérités hélas, tout un chacun pourra aller consulter cet interview

éclairant : <https://www.youtube.com/watch?v=niazVlwm3Yc>

La situation, au-delà d'être économique, impacte avant tout les patients...

et pourtant

Evitons d'estimer le nombre de cas hospitalisés en lien avec la iatrogénie médicamenteuse évitable...

Evitons de cibler les prescriptions inutiles et dangereuses...

Continuons d'enrichir la liste des médicaments essentiels, de médicaments non essentiels...

Et enfin priorisons les actions et montrons que la situation est sous contrôle et maîtrisée en communiquant sur les perceuses...

Rappelez-vous : "une perceuse ça se prête entre voisins. Pas les médicaments" (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/05/ansm-bonusage-affiche-perceuse-a3.pdf>).

...Au point où on en est...

Parmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri,
Coraline Charrié, Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig,
Jennifer Lieto, Fanny Rocher, Johanna Rousset,
Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Julie Brunet, Delphine Laugier, Laurent Levy,
Joëlle Micallef, Tessa Pietri, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

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





Interaction médicamenteuse entre Tamoxifène et antidépresseurs, attention au cytochrome P450 2D6 !

Nous avons été consultés par un psychiatre sur la possibilité d'introduire un antidépresseur chez une patiente prenant quotidiennement du tamoxifène. Son choix se portait sur la venlafaxine. Qu'en pensez-vous ?

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERMs) dont la principale utilisation est la prévention et le traitement du cancer du sein. Son effet antagoniste pour les récepteurs aux œstrogènes alpha (ER α), fait de lui la molécule de choix pour les cancers du sein ER α positifs. Les essais adjuvants ont montré que l'utilisation des SERMs réduisait également le risque de récurrence de cancer du sein et de survenue de cancer du sein controlatéral.

Le tamoxifène est un pro médicament. Il est principalement métabolisé par les cytochromes (CYP) 3A4/5 en N-desméthyl-tamoxifène, lui-même métabolisé par le CYP2D6 en métabolite actif, l'endoxifène. Une seconde voie métabolique via le CYP2D6 conduit à un autre métabolite actif, le 4-hydroxytamoxifène dont l'activité est 100 fois supérieure au tamoxifène.

On comprend ainsi qu'un certain polymorphisme génétique du CYP2D6 et/ou l'utilisation concomitante d'un médicament dont le métabolisme dépend du CYP2D6 pourra être associé à une variabilité de la réponse clinique au tamoxifène.

Le CYP2D6 est particulièrement impliqué dans le métabolisme des antidépresseurs (Tableau 1.)

Tableau 1. Antidépresseurs et cytochromes P450 2D6

Antidépresseur	Classe	CYP 2D6	Antidépresseur	Classe	CYP 2D6
Agomélatine	Autre		Maprotiline	ADTetra	S
Amitriptyline	ADT	S !	Miansérine	ADTetra	S
Bupropion	ISRNAD	INH	Milnacipran	IRSNA	
Citalopram	ISRS	s-inh	Mirtazapine	IRSNA	S
Clomipramine	ADT	S-INH	Moclobémide	IMAO	
Duloxétine	ISRS	S-inh	Paroxétine	ISRS	S-INH
Escitalopram	ISRS		Réboxétine	IRSNA	
Fluoxétine	ISRS	S !-INH	Sertraline	ISRS	inh
Fluvoxamine	ISRS	S	Tianeptine	Autre	
Imipramine	ADT	S	Trimipramine	ADT	S
Iproniazide	IMAO		Venlafaxine	IRSNA	S !-inh

S : fortement substrat ; s : faiblement substrat ; S ! : substrat donnant un métabolite actif ; inh : inhibiteur ; INH : inhibiteur puissant

Les patientes recevant de puissants inhibiteurs du CYP2D6 présentent donc des concentrations d'endoxifène plus faibles et un risque plus élevé de récurrence de la maladie.

Le consortium international de pharmacogénétique clinique a émis des recommandations quant à l'association de médicament concomitant inhibiteur du CYP2D6, en fonction du statut métabolique des patients. Ce statut est basé sur le phénotype de l'activité du CYP2D6 après l'analyse pharmacogénétique (métaboliseur rapide avec une activité enzymatique normale, métaboliseur ultrarapide avec une activité enzymatique augmentée, métaboliseur lent avec une activité enzymatique déficitaire ou métaboliseur intermédiaire avec activité enzymatique réduite).

Si à ce jour, l'analyse pharmacogénétique pour ce médicament n'est pas réalisée en routine, connaître le

statut métabolique des patientes traitées par tamoxifène permet d'anticiper les interactions médicamenteuses, mais également d'optimiser la prise en charge oncologique et psychiatrique dans ce cas précis.

Concernant notre patiente, la possibilité d'utilisation de la venlafaxine, inhibiteur faible du CYP2D6, sera conditionnée par le résultat du statut métabolique du CYP2D6. En effet les métaboliseurs ultrarapides ou normaux devront éviter les inhibiteurs modérés à puissants du CYP2D6 tels que la paroxétine ou la duloxétine par exemple. En revanche, les métaboliseurs normaux ou intermédiaires devront éviter les inhibiteurs faibles à puissants du CYP2D6 comme la venlafaxine. Quant aux métaboliseurs lents, une alternative thérapeutique oncologique sera suggérée et la réévaluation des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sera à nouveau réalisée.

Références bibliographiques :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-selectifs-des-recepteurs-aux-oesrogenes-serm-et-serd>

<https://hal.science/hal-02969175/document>
<https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/clinical-pharmacogenetics-implementation-consortium-cpic-guidelin-2>

Jordan, V. C. (2007). New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids*, 72(13):829–842



Gestion de la douleur chez la femme allaitante : quels sont les médicaments utilisables ?



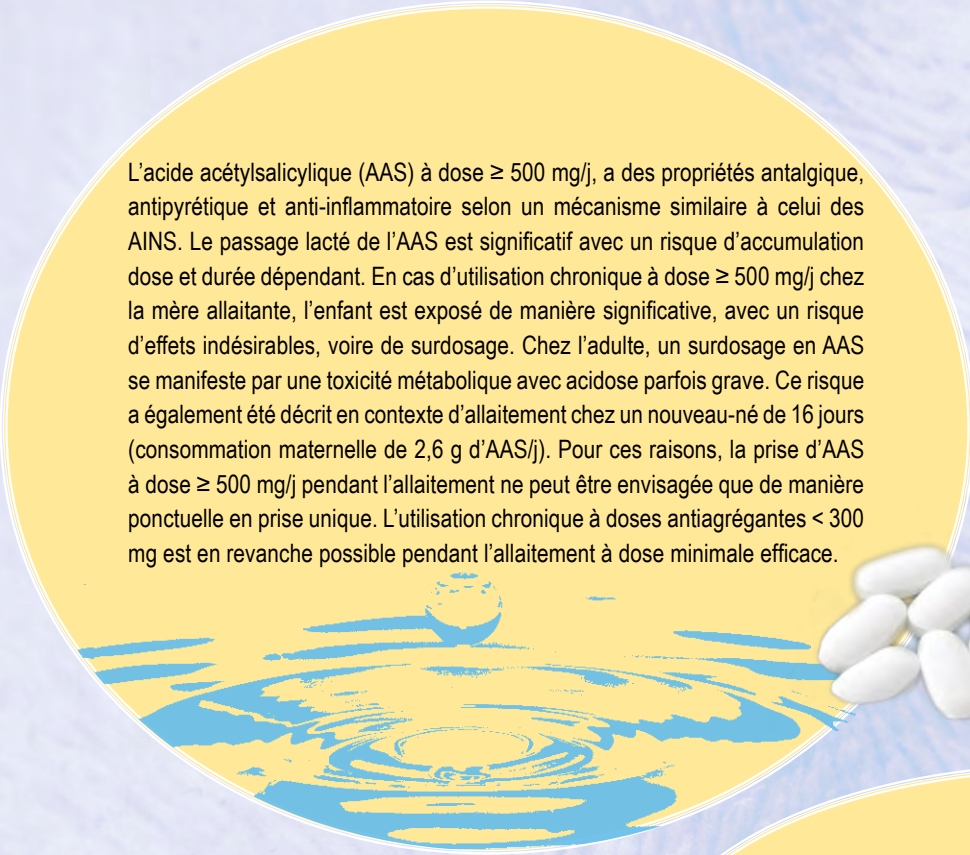
Lorsque la douleur survient chez une femme qui allaite, il est primordial de trouver un équilibre entre soulager la mère et protéger le nourrisson d'une éventuelle toxicité.

Médicaments antalgiques classés par paliers :

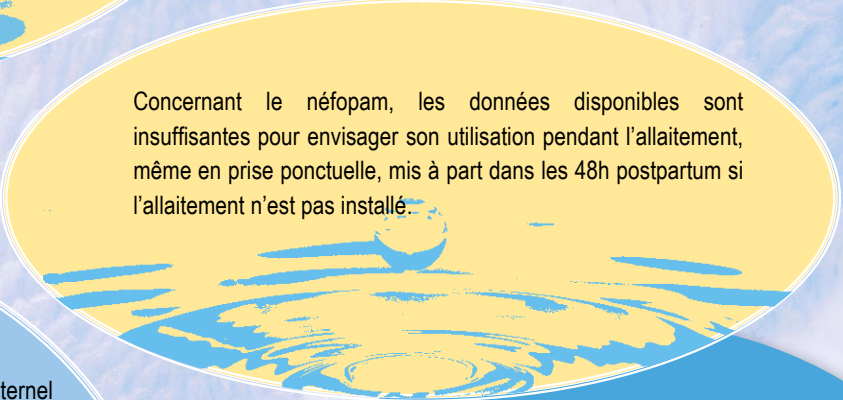
Palier I : périphériques non morphiniques	Palier II : centraux opioïdes faibles	Palier III : centraux opioïdes forts
Paracétamol Anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, naproxène, kétoprofène...) Acide acétylsalicylique Néfopam	Codéine ± paracétamol Tramadol	Morphine et dérivés Buprénorphine Nalbuphine

Parmi les antalgiques de palier I, c'est le paracétamol qui doit être privilégié chez une femme allaitante en cas de douleur, mais aussi en cas de fièvre. En effet, son passage lacté est faible et le recul d'utilisation en cas d'allaitement est important et rassurant.

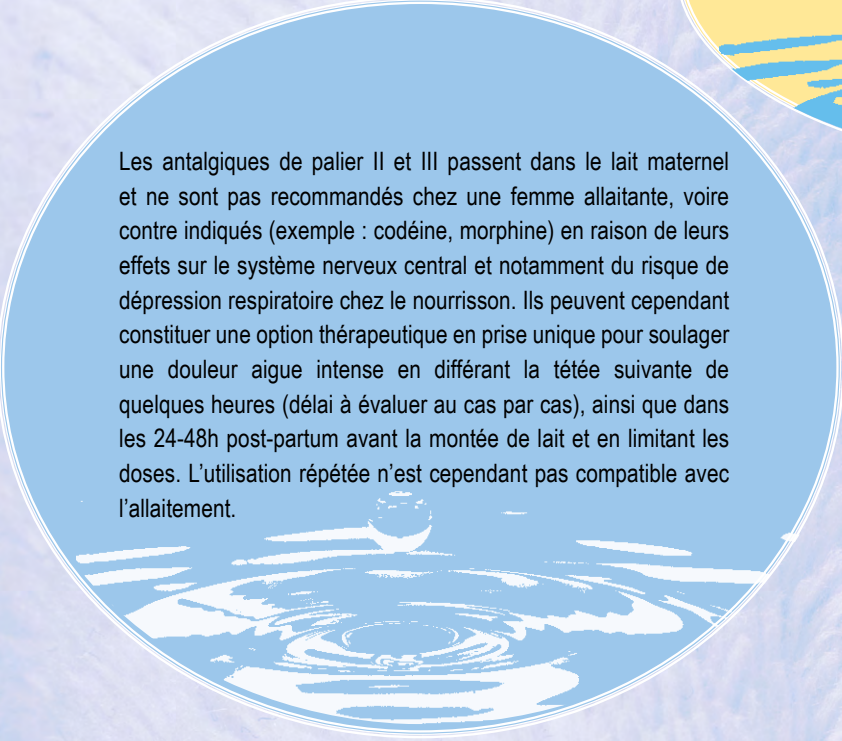
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés antalgiques, antiinflammatoire et antipyrétique. Plusieurs AINS sont compatibles avec l'allaitement dont l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac en raison de leur passage lacté très faible et de l'existence de données nombreuses et rassurantes. Les AINS peuvent induire de nombreuses toxicités dose-dépendantes (digestive, rénale...) et doivent être utilisés à la posologie/durée minimale efficace. De plus, il est déconseillé de les prendre en cas de signe infectieux (angine, varicelle, infection dentaire ...) car ils induisent un risque de complication grave. Enfin, nous vous rappelons que tous les AINS sont fœtotoxiques et strictement contre-indiqués chez la femme enceinte à partir de 24 semaines d'aménorrhées.



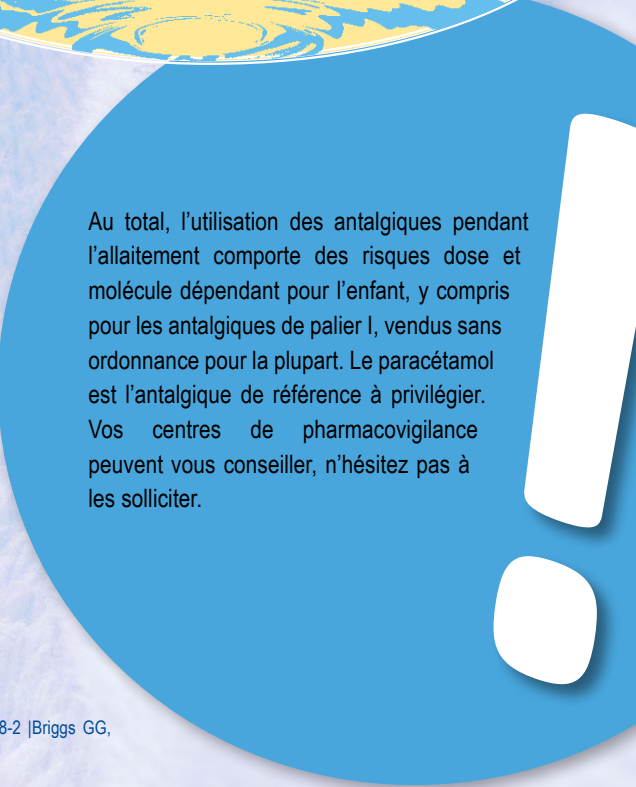
L'acide acétylsalicylique (AAS) à dose ≥ 500 mg/j, a des propriétés antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire selon un mécanisme similaire à celui des AINS. Le passage lacté de l'AAS est significatif avec un risque d'accumulation dose et durée dépendant. En cas d'utilisation chronique à dose ≥ 500 mg/j chez la mère allaitante, l'enfant est exposé de manière significative, avec un risque d'effets indésirables, voire de surdosage. Chez l'adulte, un surdosage en AAS se manifeste par une toxicité métabolique avec acidose parfois grave. Ce risque a également été décrit en contexte d'allaitement chez un nouveau-né de 16 jours (consommation maternelle de 2,6 g d'AAS/j). Pour ces raisons, la prise d'AAS à dose ≥ 500 mg/j pendant l'allaitement ne peut être envisagée que de manière ponctuelle en prise unique. L'utilisation chronique à doses antiagrégantes < 300 mg est en revanche possible pendant l'allaitement à dose minimale efficace.



Concernant le néfopam, les données disponibles sont insuffisantes pour envisager son utilisation pendant l'allaitement, même en prise ponctuelle, mis à part dans les 48h postpartum si l'allaitement n'est pas installé.



Les antalgiques de palier II et III passent dans le lait maternel et ne sont pas recommandés chez une femme allaitante, voire contre indiqués (exemple : codéine, morphine) en raison de leurs effets sur le système nerveux central et notamment du risque de dépression respiratoire chez le nourrisson. Ils peuvent cependant constituer une option thérapeutique en prise unique pour soulager une douleur aigue intense en différant la tétée suivante de quelques heures (délai à évaluer au cas par cas), ainsi que dans les 24-48h post-partum avant la montée de lait et en limitant les doses. L'utilisation répétée n'est cependant pas compatible avec l'allaitement.



Au total, l'utilisation des antalgiques pendant l'allaitement comporte des risques dose et molécule dépendant pour l'enfant, y compris pour les antalgiques de palier I, vendus sans ordonnance pour la plupart. Le paracétamol est l'antalgique de référence à privilégier. Vos centres de pharmacovigilance peuvent vous conseiller, n'hésitez pas à les solliciter.

Références bibliographiques :

Hale TW, Rowe HE. Medications and mothers' milk 18eme ed 2019; Hale Publishing L.P. Plano. ISBN 978-0-8261-3558-2 | Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB.

Drugs in pregnancy and lactation 11th ed 2017 Wolters Kluwer ISBN 978-1-4963-4962-0

Drug and lactation database (LactMed®)

Le CRAT <http://www.lecrat.fr/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7449246/>



Nébivolol et Amiodarone : une association hallucinante

Un patient de 76 ans présente une cécité bilatérale congénitale quasi-totale ainsi que des antécédents cardio-vasculaires : accident vasculaire cérébral (AVC), péricardite et chirurgie cardiaque. Suite à la découverte d'une fibrillation atriale (FA) chez ce patient, un traitement par amiodarone 400mg par jour est débuté, en complément de son traitement habituel par nébivolol 2.5mg par jour. Le patient décide de l'arrêter au bout de 3 jours devant des hallucinations auditives complexes (bruits d'animaux), principalement nocturnes, associées à un état d'anxiété et de confusion. Ces symptômes régressent dès l'arrêt du traitement. Une consultation chez le cardiologue 1 mois plus tard montre que la FA est réduite ; on découvrira par la suite une hyperthyroïdie de type 1 réactionnelle à l'amiodarone.

Notre commentaire :

Pour rappel, la prévalence de la FA augmente avec l'âge et atteint 10 % après 80 ans. Elle est majorée en cas de cardiopathie et avec l'évolution de celle-ci. La prescription d'amiodarone dans le traitement de la FA est conforme aux recommandations de la SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence) et de la SFC (Société Française de Cardiologie). Chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque, l'association amiodarone et bêta-bloquant semblerait efficace pour prévenir la survenue de FA.

Sur le plan pharmacocinétique, l'**amiodarone est un inhibiteur puissant du CYP2D6, responsable à 90% de la métabolisation du nébivolol** : on peut donc s'attendre à une forte augmentation du taux sanguin de nébivolol.

Sur le plan pharmacodynamique, **la plupart des bêta-bloquants** sont lipophiles et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. Reconnus dans le traitement de la migraine, du tremblement essentiel ou de l'anxiété, ils peuvent aussi avoir des effets indésirables neuropsychiatriques. En effet, **un lien entre métoprolol (même liposolubilité et même cardio-sélectivité que le nébivolol, cf tableau) et hallucinations visuelles (principalement nocturnes, isolées chez le sujet jeune ou associés à un délire chez le sujet âgé sur un terrain de démence) a pu être démontré**. Cet effet serait dose-dépendant, régresserait à l'arrêt du traitement et pourrait être dû à une modification du système sérotoninergique via l'action des bêtabloquants sur le cycle de l'adénylate cyclase.

Classification des bêtabloquants et effet neuropsychiatrique

		High Lipophilicity	Moderate Lipophilicity	Low Lipophilicity
With ISA	Beta-1 selective	Pindolol Penbutolol	Acebutolol Betaxolol	Carteolol
	Non-selective			Labetalol
Without ISA	Beta-1 selective		Metoprolol Bisoprolol Nebivolol	Atenolol Esmolol
	Non-selective	Propranolol Timolol	Carvedilol	Nadolol Sotalol

ISA : intrinsic sympathico-mimetic activity = activité sympathico-mimétique intrinsèque

La découverte d'une hyperthyroïdie chez ce patient suite à l'introduction de l'amiodarone a pu également favoriser l'apparition de ces hallucinations ; d'autre part, la disparition rapide des hallucinations interroge sur l'imputabilité de l'amiodarone au vu de sa très longue demi-vie (20 à 100 jours).

Références bibliographiques :

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-362/amiodarone-et-thyroïde>

https://www.sfm.u.org/upload/consensus/rcp_fa2015_final.pdf

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37619317/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7914867>



Déficit en vitamine K, Anti-Vitamine K (AVK) et risque malformatif pendant la grossesse

Nous avons été interrogés par un médecin gynécologue pour sa patiente de 36 ans enceinte à 23 Semaines d'Aménorrhée (SA) dont le fœtus présente à l'échographie un aspect plat du visage avec hypoplasie maxillo nasale (profil type Binder) en contexte d'une hypovitaminose K maternelle < 60 ng/mL (VN : 100 - 1000 ng/mL). Ce type de dysplasie étant décrite en cas d'exposition *in utero* aux AVK, médicaments tératogènes avérés, le médecin s'interroge sur le mécanisme physiopathologique et si le déficit en vitamine K pourrait l'expliquer ?

Notre commentaire :

Une carence en vitamine K, outre le risque hémorragique, est connue pour favoriser la survenue de troubles osseux, dont l'ostéoporose chez l'adulte. En cas de carence chez la femme enceinte, notamment dans un contexte d'hyperémèse gravidique, la survenue de malformations congénitales osseuses (Binder et chondrodysplasie ponctuée) a été rapportée.

Le rôle de la vitamine K dans le métabolisme osseux est encore mal élucidé, mais plusieurs pistes ont été proposées. Elle aurait la capacité de favoriser la minéralisation osseuse par son action sur l'ostéocalcine et sur la protéine matricielle Gla (MGP) impliquées dans le transport du calcium des tissus vers l'os. Une étude menée chez des souris déficitaires en MGP a révélé que celles-ci présentaient des niveaux de calcifications anormales des artères et de plusieurs cartilages associés à un dysmorphisme crânio-facial (de type hypoplasie médio-faciale) et un retard de croissance modéré.

Ainsi, les AVK auraient un effet inhibiteur sur la MGP et l'ostéocalcine ce qui impacterait le métabolisme

osseux. Ceci expliquerait le risque d'ostéoporose qui est observé chez l'adulte en cas de traitement prolongé par AVK, et les dysplasies osseuses (face, rachis et membres) chez les fœtus exposés *in utero*. La période d'exposition aux AVK la plus sensible pendant la grossesse pour cette dysplasie se situerait entre 6 et 9 SA avec un risque dose-dépendant. Outre ces embryopathies, les AVK sont foetotoxiques avec des anomalies du système nerveux central et un risque hémorragique fœtal. De ce fait, les AVK sont contre-indiqués durant toute la grossesse, et l'héparine (HNF ou HBPM) est l'alternative de choix car ne passe pas le placenta. Les patientes porteuses d'une valve cardiaque mécanique à risque élevé de thrombose constituent la seule exception où l'utilisation d'un AVK pendant la grossesse doit être discutée, en utilisant la dose la plus faible possible et en évitant la période de 6 à 12 SA ainsi que l'approche du terme (switch héparine et césarienne programmée avec fenêtre thérapeutique). L'allaitement est en revanche compatible avec l'utilisation des AVK sauf pour la fluindione.

En conclusion, à l'image de ce qui est observé sous AVK, une carence en vitamine K chez la femme enceinte survenant dans les 6 à 9 SA peut induire des malformations osseuses chez le fœtus et doit être surveillée notamment en cas d'hyperémèse gravidique.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325760/>

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-04074750v1>

<http://www.casereports.in/articles/6/1/Antenatally-Diagnosed-Binder-Syndrome-in-Newborn-Following-Maternal-Warfarin-Intake-in-First-Trimester.html>

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiovascular-Diseases-during-Pregnancy-Management-of>





Hypertrophie gingivale médicamenteuse : penser aux inhibiteurs calciques !

Un homme âgé de 71 ans, avec antécédent de diabète sucré et hypertension artérielle, est traité par metformine, sitagliptine, valsartan, et plus récemment par amlodipine. Au cours d'un suivi odontologique, il est constaté une gingivite consécutive à une hyperplasie gingivale (HG). Le chirurgien-dentiste demande au médecin spécialiste de réévaluer la prescription d'amlodipine après exclusion des autres étiologies responsables d'HG.

Notre commentaire :

L'HG médicamenteuse est bien décrite avec les antiépileptiques et les immunosuppresseurs. Cet effet indésirable survient également au cours de traitement par inhibiteurs calciques (Ica). Les premiers cas d'HG induite par les Ica ont été rapportés dès les années 80

avec la nifédipine puis avec le diltiazem, vérapamil et d'autres dihydropyridines (nitrendipine et féléodipine). Plus récemment cet effet indésirable a été rapporté avec l'amlodipine, la lercanidipine, la manidipine et la nicardipine.

Plusieurs hypothèses mécanistiques peuvent expliquer la survenue de cette HG médicamenteuse :
Des voies non inflammatoires en lien avec :

Une prédisposition génétique : l'HG n'est pas systématique chez les patients traités par des inhibiteurs calciques (polymorphisme du HLA et des cytochromes P450)

Un blocage de l'apoptose, par blocage de l'influx calcique indispensable à l'expression de protéine pro-apoptotique, permettant la survie des kératinocytes et conduisant à l'accumulation d'une matrice protéique riche en collagène.

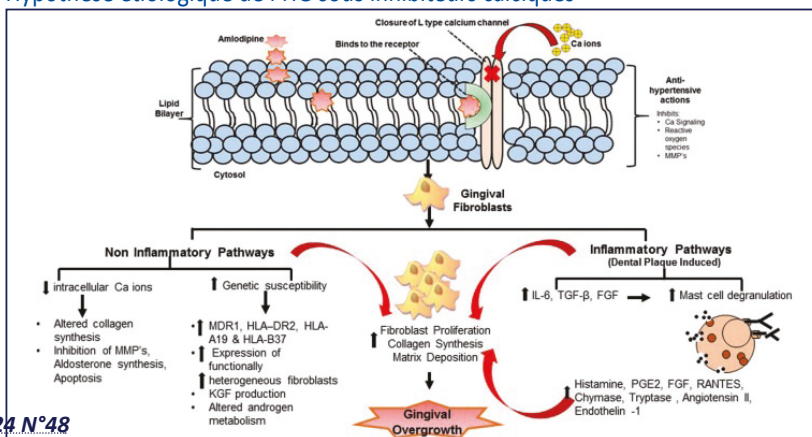
Une diminution de la captation de l'acide folique par les fibroblastes gingivaux due à l'inhibition de l'influx de calcium intracellulaire, conduisant à une inactivation des collagénases et au déséquilibre de la dégradation du collagène de la matrice extracellulaire. Cependant cette hypothèse mécanistique semble douteuse car non observée avec les antagonistes de l'acide folique.

Des voies inflammatoires en lien avec :

Une stimulation de la réponse pro-inflammatoire des cellules gingivales vis-à-vis du biofilm bactérien, favorisant l'accumulation de tissu conjonctif fibreux.

Une activation de plusieurs facteurs de croissance (IGF, PDGF, EGF, CCN2, TGF-β...) favorisant la prolifération accrue des fibroblastes, l'augmentation de la synthèse du collagène et des autres composants de la matrice extracellulaire.

Hypothèse étiologique de l'HG sous inhibiteurs calciques



L'HG peut s'observer au cours du premier trimestre sous ICa, semble dose-dépendante et d'évolution favorable à l'arrêt. Cet effet indésirable nécessite une prise en charge parodontale optimale et une adaptation des bi/trithérapies hypotensives.

Source : Auteur (2020), d'après Gaur et Agnihotri, "Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth ? : a systematic review of evidence", 2018.

Références bibliographiques :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005094/>
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03163532>



L'allergie à la chlorhexidine

La chlorhexidine est un antiseptique à large spectre. Elle est bactériostatique à faible concentration, bactéricide d'action rapide à concentrations plus élevées et également fongicide et virucide. Elle est largement utilisée en médecine pour ses propriétés antiseptiques en tant que principe actif (désinfection cutanée, bains de bouche, comprimés à sucer, collyres...) ou excipient (crèmes, collyres, solutions nasales ou buccales) et en cosmétologie comme conservateur (shampooing, dentifrice...).

Le risque de réaction allergique à la chlorhexidine est souvent méconnu ; les autorités de tutelles ont communiqué en novembre 2023 sur le sujet, car le nombre de cas déclarés est en constante augmentation.

Cette allergie peut se manifester sous une forme retardée (de type IV) avec principalement une dermatite de contact, beaucoup plus rarement un érythème pigmenté fixe, une photosensibilité, un asthme professionnel. Des formes immédiates sont également décrites (type I), d'une urticaire localisée, rhinite jusqu'au choc anaphylactique. Attention, la chronologie est parfois trompeuse, certaines réactions étant décalées dans le temps suivant la voie d'administration.

Nous revenons sur la présentation faite par nos collègues de Rennes et de Grenoble à un Congrès Francophone d'Allergologie, ainsi que sur leur synthèse des données actuelles.

Leur travail présentait 10 cas de réactions allergiques immédiates confirmées sur tests allergologiques (7 hommes et 3 femmes de 3 à 60 ans). Dans 6 cas, il s'agissait d'une récurrence allergique avec parfois une intensité plus sévère.

Les premières publications rapportant ce risque remontent à 1984 et concernent surtout une utilisation péri opératoire y compris en dentisterie, mais également hors contexte chirurgical comme en pédiatrie ou en neurologie.

Tous les produits contenant de la chlorhexidine sont bien évidemment à risque de réaction allergique, mais de façon intéressante :

- 🔑 La majorité des réactions immédiates rapportées est imputable à un gel urétral ou à un cathéter veineux central imprégné de chlorhexidine, plus rarement à un bain de bouche ou à une pulvérisation buccale
- 🔑 Le risque de sensibilisation augmente avec les expositions répétées. Il est suggéré que des concentrations plus élevées sont également à risque de sensibilisation
- 🔑 Le risque de survenue serait plus important en cas d'application sur une muqueuse ou une peau lésée
- 🔑 Il semblerait ne pas y avoir de cas identifié de réaction allergique immédiate sur exposition à la chlorhexidine dans des cosmétiques ; leur rôle en tant que sensibilisant est néanmoins soulevé.

La prévalence exacte du risque allergique n'est pas définie mais :

- 🔑 Elle peut être considérée comme faible dans la population générale
- 🔑 Le personnel soignant, pourtant largement exposé, serait moins à risque de réaction immédiate que les patients. Cette différence pourrait être expliquée par la voie d'exposition des professionnels de santé, essentiellement cutanée et respiratoire
- 🔑 Une majorité des patients allergiques sont des hommes
- 🔑 Dans certains pays (Danemark, Belgique, Royaume Uni), la prévalence d'une réaction allergique chez le patient dans un contexte péri opératoire est estimée de 7.7 à 9%. Elle serait bien plus faible en France.

En conséquence, dans ces pays, les autorités de santé ont déjà communiqué sur ce risque et recommandent la réalisation systématique de test allergologique vis-à-vis de la chlorhexidine chez un patient ayant présenté une réaction d'allure allergique en péri opératoire.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194756/>

Fontaine C et al. Chlorhexidine : allergie à risque... de récurrence, à propos de 10 cas. 14^{ème} Congrès Francophone d'Allergologie - CFA 2019 / Revue française d'allergologie 2019; 59: 242-307.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181074/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411823/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6209064/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209186/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874959/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955832/>

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) sous pseudoéphédrine.

En février 2024, l'Agence européenne du médicament (EMA) informe les professionnels de santé sur de rares cas de PRES et de RCVS lors d'utilisation de médicaments contenant de la pseudoéphédrine, vasoconstricteur utilisé en cas de rhume. Ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients présentant une pathologie augmentant le risque de PRES ou RCVS comme une hypertension sévère ou non contrôlée, une maladie rénale et/ou une insuffisance rénale sévère aiguë ou chroniques. Les symptômes de PRES et de RCVS comprennent : maux de têtes soudains et sévères ou des céphalées en coup de tonnerre, des nausées, des vomissements, confusion, convulsions et/ou des troubles visuels. Les professionnels de santé doivent avertir les patients d'arrêter d'utiliser ces médicaments et de consulter un médecin si des signes ou des symptômes de PRES ou de RCVS apparaissent.

<https://ansm.sante.fr/actualites/en-cas-de-rhume-evitez-les-medicaments-vasoconstricteurs-par-voie-orale>

Renforcer l'information pour utilisation sécurisée du chlorure de potassium (KCl) injectable.

L'injection doit systématiquement être réalisée par perfusion intraveineuse (IV) lente, et uniquement après dilution du KCl.

De nouveaux outils ont été conçus pour renforcer l'information et favoriser le bon usage. Une affiche est disponible dans les services concernés des établissements de santé. Un support de formation expose les messages essentiels pour l'utilisation du KCl et retrace des erreurs médicamenteuses. Une réglette rappelle les bons réflexes de dosage, de préparation, de perfusion et surveillance. Les ampoules de chlorure de potassium (KCl) injectable sont indiquées dans le traitement des hypokaliémies, des déséquilibres électrolytiques et pour l'apport de potassium dans le cadre d'une nutrition parentérale.

<https://ansm.sante.fr/actualites/renforcer-linformation-des-professionnels-de-sante-pour-une-utilisation-securisee-du-chlorure-de-potassium-kcl-injectable>

Interdiction de la publicité auprès du grand public pour l'ibuprofène 400 mg

La publicité visant le grand public pour les médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène sera interdite à compter du 2 avril 2024, dans les journaux, la télévision, sur les sites internet ou dans tout autre média grand public. Cette interdiction s'inscrit dans la continuité du bon usage de ces médicaments disponibles sans ordonnance et d'utilisation courante. Les signalements d'effets indésirables graves en lien avec la dose de 400mg d'ibuprofène, notamment des hémorragies gastro-digestives et des atteintes rénales, ont augmenté parallèlement au nombre de publicités auprès du grand public en faveur de l'ibuprofène 400 mg et aux ventes de ces médicaments contenant 400 mg d'ibuprofène.

Depuis décembre 2019, les boîtes d'ibuprofène doivent être positionnées derrière le comptoir du pharmacien. Dans leurs notices, il est mentionné qu'une prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peut masquer les symptômes d'une infection bactérienne et conduire à un retard de diagnostic et de prise en charge.

<https://ansm.sante.fr/actualites/interdiction-de-la-publicite-aupres-du-grand-public-pour-ibuprofene-400-mg>





Médicaments contenant du valproate ou dérivés : risque de troubles neurodéveloppementaux

Une étude observationnelle rétrospective, demandée par l'Agence européenne des médicaments (EMA), menée sur plusieurs registres scandinaves a comparé les enfants dont le père était traité par valproate dans les trois mois précédant la conception, aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou l'évétiracétam. Les résultats suggèrent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux avec le valproate (environ 5 %) par rapport aux deux autres antiépileptiques utilisés (environ 3 %). Ce risque n'est pas confirmé en raison des limites de l'étude (différences entre les groupes traités et durée de suivi). Les troubles neurodéveloppementaux concernés n'ont pas pu être identifiés. Aucune différence n'a été observée concernant le risque de malformations congénitales. Le PRAC recommande que tout traitement par valproate chez un patient masculin soit initié et suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans l'épilepsie ou les troubles bipolaires.

<https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2024-8-11-janvier>

Anticorps monoclonaux chez l'enfant allaité

La plupart des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la SEP ne sont pas autorisés pour une utilisation chez la femme enceinte. Il est à noter cependant que le risque de poussée de SEP augmente après l'accouchement et certaines mères ont besoin de recommencer le traitement. Une étude allemande s'est penchée sur l'impact des anticorps monoclonaux sur le développement de l'enfant en cas d'administration de ces traitements lors de l'allaitement. Le devenir de 183 nouveaux nés allaités dont les mères étaient traitées par un anticorps monoclonal pour une SEP ou une neuromyélie optique (trois cas) a été étudié. Selon les résultats annoncés par L'American Academy of Neurology (AAN), l'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation des hospitalisations, du recours aux antibiotiques ou de retard de développement chez les enfants exposés à des anticorps monoclonaux dans le lait maternel comparativement aux enfants non exposés.

APMnews - SEP : les anticorps monoclonaux semblent sans effet sur la santé de l'enfant allaité

<https://www.apmnews.com/depeche/65475/407579/sep-les-anticorps-monoclonaux-semblent-sans-effet-sur-la-sante-de-l-enfant-allaité>

Difficultés d'approvisionnement en méthylphénidate

Il existe une tension d'approvisionnement, voire une rupture de stock pour les médicaments: Quasym LP, Ritaline LP 10mg et 20mg et génériques Méthylphénidate Arrow LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg. Les initiations de traitement sont suspendues jusqu'à remise à disposition normale. Les pharmaciens, à titre exceptionnel et temporaire, peuvent délivrer un autre médicament à base de méthylphénidate, sans présentation d'une nouvelle ordonnance. Tous les dosages de Medikinet sont disponibles pour couvrir les besoins, y compris les spécialités Quasym LP, Ritaline LP 10 mg et 20 mg ou son générique.

Le nom du médicament délivré devra être inscrit sur l'ordonnance, le prescripteur devra être informé. Le patient contactera son médecin en cas d'effet indésirable ou d'un symptôme inhabituel.

Le patient sera informé d'une couverture des symptômes différente de celle obtenue avec son traitement habituel.

Le Medikinet contient un excipient à effet notoire, le saccharose, que Méthylphénidate Arrow ne contient pas. Cet excipient est également présent dans Quasym et Ritaline LP.

<https://ansm.sante.fr/actualites/difficultes-dapprovisionnement-en-methylphenidate-lansm-publie-des-recommandations-pour-les-pharmaciens>



Déclarez-nous vos effets indésirables

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

NICE

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

📠 04.92.03.47.09

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

MARSEILLE

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.75.60

📠 04.91.74.07.80

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

