

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

» Ondansetron et grossesse : information de l'ANSM et avis du CNGOF

04 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Rupture de stock en pédiatrie : attention danger !

» Bon usage de la vancomycine, quelques règles d'administration et de surveillance chez l'adulte, à partir d'un cas clinique

» Maxilase® et réaction anaphylactique : encore trop utilisé

07 LE POINT SUR

» Vaccination : piqûre de rappel sur le pneumocoque

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



ÉDITO

Pr. Joëlle Micallef



L

a pandémie liée au COVID-19 a conduit le médicament à être souvent au cœur de l'actualité et à tous nous mobiliser, pour informer usagers, patients, professionnels de santé... Une illustration de cette demande d'information valide est aussi la mise en ligne dès le 16 mars 2020 de Pharmacovid, site d'information sur le médicament, par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (<https://sfpt-fr.org/covid19>). Ce dispositif de Questions-Réponses, alimenté notamment par les remontées du Réseau Français des Centres régionaux de Pharmacovigilance a conduit à plus de 300 000 vues, et permis également de répondre à des besoins clairement exprimés sur l'organisation, les méthodes en Pharmacovigilance, dont la dimension nationale est la seule garante de la sécurité des Français (<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1283-153-j-ai-entendu-qu-il-y-avait-une-alerte-en-pharmacovigilance,-qu-est-ce-que-ça-veut-dire>).

Continuons ainsi et anticipons les sources d'inquiétude des patients. Les ruptures d'approvisionnement de médicaments en sont un exemple : elles peuvent de plus être à l'origine d'erreurs avec des conséquences sur la santé pour les malades. Pure théorie diront certains... l'exemple donné dans ce numéro avec les corticoïdes en est hélas une illustration, et de surcroît non isolée. Cette situation entraîne des changements imposés de médicaments de la même classe pharmacologique ou de classe différente, à des différences de concentrations, de dosages, de modalités d'administration, de présentation pharmaceutique... entre autres.

Caractériser les effets indésirables liés à des ruptures de stocks et donc à des changements de prescription et de délivrance en situation contrainte : c'est à la fois simple et tellement utile pour les malades. Cela porte un nom : CIRUPT pour Conséquences latrogènes d'une Rupture de Stock, le nom de l'étude nationale lancée par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. L'objectif final est de mieux connaître ces risques afin de mieux les prévenir, les anticiper et améliorer la prise en charge des patients.

Une fois de plus, il est important que tous les acteurs du soin et les patients se mobilisent et déclarent au CRPV de leur territoire tout effet indésirable lié à une rupture de stock ou une tension d'approvisionnement d'un médicament. Un exemple de plus sur cette synergie qu'il est indispensable d'optimiser au bénéfice d'une alerte encore plus rapide, encore plus réactive, mieux visible, mieux comprise pour un usage optimal du médicament.

Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Sofia Berriri, Milou-Daniel Drici, Audrey Fresse, Alexandre Gérard, Jennifer Lieto, Nadège Parassol-Girard, Fanny Rocher, Séréna Romani, Delphine Viard, Samir Yamani.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Marie Boyer, Anne Default, Brigitte Gueniot, 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





Ondansétron et grossesse : information de l'ANSM et avis du CNGOF

L'Agence Nationale des produits de Santé et des Médicaments (ANSM) a publié le 13/12/2019 une dépêche destinée à informer les professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation de l'ondansétron (Zophren® et génériques) au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cette dépêche faisait suite à la publication d'études épidémiologiques rapportant une augmentation du risque de malformations congénitales orofaciales (fentes labiales et palatines) lors de l'exposition à l'ondansétron au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Ainsi, dans le cadre d'une étude de cohorte ayant inclus 1,8 millions de femmes enceintes, l'utilisation de l'ondansétron au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse a été associée à un risque accru de fentes labiales (OR ajusté de 1,24 [IC : 1.03-1.48]), correspondant à 3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées. Une autre étude récente retrouvait également un risque accru de fente labiale (non statistiquement significatif dans ce cas) (OR 1.32

[IC : 0.76-2.28]) et un risque accru, statistiquement significatif de malformation cardiaque (OR ajusté de 1.43 [IC : 1.28-1.61]).

Les conclusions de l'ANSM étaient que :

Dans ce contexte, et par mesure de précaution, dans le cadre de ses indications autorisées, l'ondansétron ne devait pas être utilisé pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.

Il était précisé que :

Les professionnels de santé doivent s'assurer que leurs patientes enceintes ou en âge de procréer aient compris

Les risques potentiels pour le fœtus lors de la prise d'ondansétron au cours du 1^{er} trimestre de grossesse.

La nécessité d'utiliser une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer en cas de traitement par ondansétron.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) rappelle que

« 3 à 5 % de femmes souffrent de vomissements incoercibles ou hypermésis gravidarum avec une intolérance alimentaire totale ». Il souligne que « le traitement de première intention des vomissements gravidiques fait appel aux agonistes H1 tel que la doxylamine +/- associée au dimenhydrinate. En seconde intention et le plus souvent dans les formes les plus sévères, l'utilisation de la chlorpromazine est possible à la dose minimale efficace. ». Néanmoins, toujours pour le CNGOF, « bien que l'ondansétron n'ait pas l'AMM pour la prise en charge des vomissements gravidiques, il reste utilisable sans restriction au deuxième et au 3^{ème} trimestre ». Enfin le CNGOF rappelle les mesures de précaution et de surveillance en cas d'utilisation au premier trimestre : « un examen échographique attentif de la face sera fait lors de l'échographie du 2^{ème} trimestre ».

Références bibliographiques :

Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol* Elmsford N. 2019;83:14–20.

Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23):2429–37.

<http://www.cngof.fr/accueil-cngof/les-brevets-N°56-jan2020>

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5acfa4b2a7a463524bd90924e0d43944.pdf



Rupture de stock en pédiatrie : attention danger !

Un enfant de 4 ans (18 kg) se voit prescrire du Solupred® (prednisolone) à la dose de 18 mg (1 mg/kg) pour une laryngite. La forme orodispersible étant alors en rupture de stock national et les formes importées non adaptées à l'enfant de moins de 6 ans (comprimés à avaler), le pharmacien décide de substituer la prescription par Célestène® (bétaméthasone) solution buvable après avoir tenté sans succès de joindre le pédiatre. Une posologie de 6,25 mg (500 gouttes) par jour est calculée pour assurer l'équivalence anti-inflammatoire avec le Solupred®. Or l'équivalence validée par le résumé

des caractéristiques du produit (RCP) est de 5 mg de prednisolone pour 0,75 mg de bétaméthasone (voir tableau ci-dessous), soit dans le cas présent une dose quotidienne de 2,7 mg (216 gouttes) de Célestène®. L'enfant reçoit cette surdose pendant 3 jours puis son état s'aggrave avec la survenue d'une angine fébrile (fièvre > 40°C). L'erreur est mise en évidence lors d'une nouvelle consultation chez le pédiatre, conduisant à l'arrêt de la corticothérapie. Un traitement antibiotique est finalement instauré à J17 avec une régression de la fièvre à J18. L'enfant est resté encore très asthénique à J27.

Notre commentaire :

Les ruptures de stock et tensions d'approvisionnement en médicaments sont une problématique à laquelle les professionnels de santé sont de plus en plus confrontés. Ainsi en 2018 l'ANSM recensait 871 signalements de rupture de stock ou risque de rupture pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Les corticoïdes font partie des classes médicamenteuses les plus touchées avec environ 25% des ruptures entre 2015 et 2019 et une durée médiane de rupture de 113 jours.

Ce cas est représentatif du risque que peuvent représenter les ruptures de stock. Ainsi l'indisponibilité d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur et l'absence de forme pharmaceutique adaptée à l'enfant de moins de 6 ans parmi les spécialités importées pour faire face à cette rupture ont conduit le pharmacien à réaliser une substitution par une autre molécule pour maintenir la continuité des soins. Toutefois une erreur s'est glissée dans le calcul de l'équivalence des posologies et a conduit à un surdosage (dose maximale journalière recommandée par le RCP de Célestène® : 24 gouttes/kg/jour, soit 5,4 mg/jour ou 432 gouttes/jour, pour un enfant de 18 kg) en l'absence de la validation par le pédiatre qui était injoignable au moment de la dispensation.



Nous attirons donc l'attention des professionnels de santé sur l'importance de vérifier les équivalences de dose en cas de substitution par une autre molécule dans un contexte de rupture de stock. Les RCP des spécialités et la page de l'ANSM consacrée aux ruptures de stock peuvent fournir de précieuses informations à ce sujet.

Le recours à un double contrôle pour le calcul des équivalences de dose est également recommandé, en particulier en cas de traitements pédiatriques.

Nous rappelons que toute substitution médicamenteuse doit se faire en accord avec le médecin prescripteur, sauf recommandation établie par l'ANSM en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur. Enfin le centre régional de pharmacovigilance se tient à votre disposition pour toute interrogation concernant le médicament.

Tableau 1 : Equivalence des corticoïdes

(source : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>)

Glucocorticoïde	Durée d'action	Effet minéralocorticoïde	Puissance anti-inflammatoire	Equivalence de dose à la prednisone
hydrocortisone	courte	1	1	20 mg
cortisone	courte	0,8	0,8	25 mg
prednisone	intermédiaire	0,8	4	5 mg
prednisolone	intermédiaire	0,8	4	5 mg
méthylprednisolone	intermédiaire	0,5	5	4 mg
triamcinolone	intermédiaire	0	5	4 mg
bétaméthasone	prolongée	0	25	0,75mg
dexaméthasone	prolongée	0	25	0,75mg

Références bibliographiques :

Résumé des caractéristiques du produit - CELESTENE 0,05 POUR CENT, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63094301&typedoc=R>

Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>





Bon usage de la vancomycine, quelques règles d'administration et de surveillance chez l'adulte, à partir d'un cas clinique

Une patiente de 68 ans, 75kg, sans antécédent médical, présente une surinfection bactérienne sur matériel d'ostéosynthèse.

Elle est traitée d'après les résultats de l'antibiogramme par pipéracilline / tazobactam et vancomycine. La veille de la première administration de l'antibiothérapie, la fonction rénale est normale, avec une créatininémie à $49\mu\text{mol/l}$ et un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à 97ml/mn (CKD-EPI). L'administration de la vancomycine se fait en perfusion discontinue sur la base d'une prescription de 2.5g par jour sur 2h pendant 2 jours puis de 1g deux fois par jour. A J2 du traitement, la créatininémie est à $74\mu\text{mol/l}$, le DFG estimé à 72ml/mn (CKD-EPI). Le premier dosage de vancomycine (taux résiduel), réalisé au cinquième jour du traitement, est à 109mg/l (normale : $10\text{-}20\text{mg/l}$). Le traitement est suspendu. La patiente est en insuffisance rénale aiguë à J6 (créatininémie à $703\mu\text{mol/l}$ correspondant à un DFG estimé à 5ml/mn). Elle est dialysée et le relai de l'antibiothérapie est assuré par une association d'ofloxacine et de rifampicine. Lors de la sortie d'hospitalisation à J9 le taux de vancomycine est à 9.5mg/l et le DFG est estimé à 23ml/mn .

Notre commentaire :

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide bactéricide actif contre les germes Gram positifs y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Les effets indésirables sont essentiellement rénaux (néphropathies tubulaires aiguës principalement) avec une incidence estimée entre 5-40% des patients traités. Ces néphropathies sont favorisées par une durée de traitement prolongée au-delà de 7 ou 14 jours (en fonction des études), des concentrations plasmatiques trop élevées, une fonction rénale altérée,

l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques, la sévérité des pathologies concomitantes. Par ailleurs l'association de la vancomycine à la pipéracilline / tazobactam augmenterait la fréquence de survenue des atteintes rénales.

Les autres effets indésirables fréquents sont hématologiques (neutropénies) et cutanés (« red man syndrome » favorisé par un débit d'administration trop rapide et des atteintes immuno-allergiques).

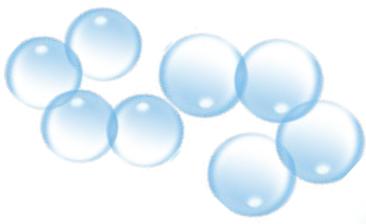
Par ailleurs sa toxicité sur la paroi veineuse rend nécessaire la pose d'une voie centrale en cas d'administration prolongée.

Les caractéristiques pharmacocinétiques principales sont

une non-absorption par voie digestive

un volume de distribution correspondant au volume des liquides extracellulaires en rapport avec son hydrophilie

Une élimination rénale quasi exclusive (75-90%) par filtration glomérulaire sous forme inchangée avec une demi-vie d'élimination de 4 à 6h chez le sujet normo-rénal, la clairance de la vancomycine augmentant de façon linéaire avec la créatininémie



Sur le plan pharmacodynamique, la vancomycine est un antibiotique exposition dépendant :

son effet bactéricide est corrélé au temps passé au-dessus des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries ciblées. Cela justifie le dosage des concentrations plasmatiques minimales (taux résiduels) en pratique courante, tant pour évaluer l'efficacité que pour estimer la toxicité et adapter les doses. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la vancomycine est recommandé afin de garantir l'efficacité du traitement et de prévenir la néphrotoxicité.

En cas d'administration discontinuée, les concentrations résiduelles cibles sont de 10 à 20 mg/L (10-15 mg/l pour les infections non compliquées et 15-20 mg/l pour les infections sévères avec une surveillance accrue de la néphrotoxicité).

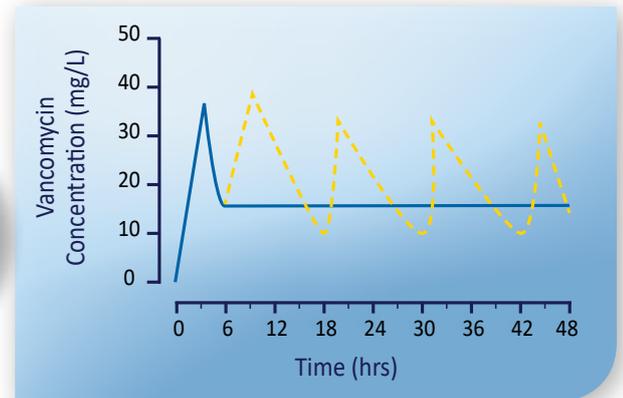
En cas d'administration continue, les concentrations cibles à l'équilibre sont de 20 à 40 mg/L (20-30 mg/l pour les infections non compliquées et 30-40 mg/l pour les infections sévères avec une surveillance accrue de la néphrotoxicité).

Deux conséquences résultent de ces propriétés pharmacodynamiques :

L'administration d'une dose de charge permet d'atteindre plus rapidement la concentration efficace. Elle est particulièrement recommandée en cas d'infection grave.

Une perfusion continue permet de maintenir une exposition très supérieure à la CMI, en limitant la toxicité rénale (Figure 1). Cette diminution de l'incidence des atteintes rénales lors de perfusions continues en comparaison avec une administration discontinuée est soulignée dans une méta analyse récente (RR : 0.61 [0.47-0.87]).

Figure 1 : Courbes temps concentration de la vancomycine en rapport avec l'administration d'une dose de charge de 2g, suivi a) 6h plus tard d'une perfusion continue de 2,5g/24h (trait plein). b) d'une administration de 1250mg toutes les 12h (Pointillés). D'après Drennan et al. 2019



Pour la pratique : les 3 messages principaux à retenir sont :

1 La nécessité de respecter une **durée de perfusion de 1h minimum** pour des perfusions de 1g de vancomycine et **2h minimum** pour des perfusions > 1,5g de vancomycine.

2 Le premier dosage de vancomycine (taux résiduel) doit se faire à l'état d'équilibre pharmacocinétique :

- En cas de perfusion continue : dès la 12-24^{ème} heure
- En cas de perfusion discontinuée : à la 48^{ème} heure, soit juste **avant la 5^{ème} dose** pour un intervalle de 12h entre les administrations.

3 La surveillance du traitement doit ensuite porter sur :

- Le **STP de la vancomycine** : une fois par semaine chez les patients stables sur le plan hémodynamique, **plus fréquemment** en cas d'instabilité hémodynamique, de fonction rénale altérée ou instable, de médicaments néphrotoxiques associés. En cas de changement de **posologie**, un dosage à l'équilibre doit être réalisé (c'est-à-dire 48h après la dernière modification de posologie).
- Le **dosage de la créatinine sérique** : au moins **2 fois par semaine initialement** puis au moins une fois par semaine lors de traitement prolongé.
- La **Numération Formule Sanguine (NFS)** en rapport avec la toxicité hématologique, au moins **une fois par semaine** en cas de traitement prolongé.

Références bibliographiques :

- Minejima et al. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3278-83
- Gomes et al. Comparison of Acute Kidney Injury During Treatment with Vancomycin in Combination with Piperacillin/Tazobactam or Cefepime. *Pharmacotherapy* Volume34, Issue7, July 2014, Pages 662-669
- Hao J-J, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis *International Journal of Antimicrobial Agents*. Volume 47, Issue 1, January 2016, Pages 28-35
- Philip G Drennan, Evan J Begg, Sharon J Gardiner, Carl M J Kirkpatrick, Steve T Chambers. The Dosing and Monitoring of Vancomycin: What is the Best Way Forward? *Int J Antimicrob Agents*, 53 (4), 401-407 Apr 2019; PMID: 30599240; DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.12.014
- Int J Antimicrob Agents* 2019 - Review.
- Lefevre et al. [Practical Information for Therapeutic Drug Monitoring of vancomycin] *Thérapie*, 2019 Sep 21
- Pharmacologie des anti-infectieux, Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), et Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Elsevier Masson, 03/2018

Les modifications de posologie et d'intervalle de dose sont réalisées selon la fonction rénale du patient et l'évaluation des concentrations plasmatiques cibles à l'équilibre.



Maxilase[®] et réaction anaphylactique : encore trop utilisé

Un jeune patient âgé de 15 ans prend un comprimé de Maxilase[®] le matin à 8h. Trente minutes plus tard, il présente une réaction anaphylactique avec bronchospasme et urticaire aigue généralisée. Sa prise en charge a consisté en l'administration d'adrénaline (2 injections en IM), de prednisolone et de desloratadine avec évolution favorable.

Notre commentaire :

Maxilase[®] est une spécialité à base d'alpha-amylase, une enzyme dont l'efficacité dans le traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx reposerait sur une activité anti-inflammatoire. Le risque de réaction allergique est décrit, incluant bien évidemment des réactions cutanées mais également des réactions plus sévères pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

À la suite de cette observation qui nous avait été rapportée en 2017, d'autres cas de réactions anaphylactiques nous ont été transmis, essentiellement des œdèmes de Quincke, incluant des œdèmes laryngés. Une réévaluation de la balance bénéfice/risque avait été effectuée à

l'échelon national. Après considération des données d'efficacité estimées modestes pour un risque d'effets indésirables important chez l'enfant et le nourrisson, il avait été conclu en juin 2018 que cette balance était défavorable. En octobre 2019, les autorités de santé ont communiqué pour alerter et rappeler le risque de réactions anaphylactiques avec les spécialités à base d'alpha-amylase (Maxilase[®], Alfa-Amylase[®]) puis en restreignant sa mise à disposition puisqu'il n'est plus disponible en libre accès.

Une analyse des données internationales de pharmacovigilance effectuée en février 2020 dans Vigilyze[®], la base de l'Organisation Mondiale de la Santé, retrouve des cas essentiellement français, comportant environ 400 observations de réactions cutanées mais aussi et surtout 29 réactions anaphylactiques dont 9 cas de chocs anaphylactiques. Parmi ces 29 cas, 27% (9 cas) sont rapportés sur l'année 2019.

À la lumière de ces données, il est grand temps de revoir la prise en charge des maux de gorge et autres états congestifs de l'oropharynx.

Références bibliographiques:

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Maux-de-gorge-et-medicaments-a-base-d-alpha-amylase-l-ANSM-souhaite-une-information-renforcee-sur-les-risques-d-allergie-via-le-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>

https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiihMLI3fTnAhWKEBQKHZA8DL0QFJAegQIChAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fvar%2Fansm_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2F959444714b0a058cff6dab3f12363119.pdf&usq=AOvVaw1ssXrELlqOOzbDR1tMT3Yi





Vaccination :

piqûre de rappel sur le pneumocoque

Des erreurs sur les modalités de vaccination contre le pneumocoque nous sont régulièrement rapportées. Dernièrement, un enfant de moins de 2 ans a été vacciné par VPP23 au lieu de VPC13 et un adulte a reçu les vaccins VPP23 et VPC13 simultanément. Ces erreurs exposent les patients à un risque infectieux par diminution de la réponse vaccinale.

Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque) est le germe le plus souvent responsable de pneumonies dans le monde, et à l'origine de méningites, otites moyennes, ou bactériémies. Plusieurs sortes de pneumocoques, ou sérotypes, sont décrits selon la nature des polysaccharides composant sa capsule.

Il existe 2 types de vaccins pneumococciques qui sont tous les deux inertes (par opposition aux vaccins vivants atténués) et polysaccharidiques :

- Le vaccin pneumococcique conjugué (VPC13 ou Prevenar13[®]) contient des polysaccharides du pneumocoque liés à une protéine (d'où l'appellation « conjugué »), qui facilite la réponse immunitaire à l'origine de la production des anticorps, notamment chez les jeunes enfants qui ne répondent pas aux polysaccharides seuls. Le vaccin conjugué stimule aussi l'immunité des muqueuses, ce qui permet d'éradiquer le portage naso-pharyngé de pneumocoque. Ce vaccin protège contre 13 sérotypes différents de pneumocoque.
- Le vaccin pneumococcique non conjugué (VPP23 ou Pneumovax[®]) contient des polysaccharides qui correspondent à 23 sérotypes différents de pneumocoque et offre une protection plus large. Il est cependant moins immunogène que le VPC13 et ne limite pas le portage, mais uniquement les infections invasives.

La vaccination contre le pneumocoque reposant sur l'administration du VPC13 fait partie des vaccinations obligatoires chez l'enfant depuis 2018. Elle doit être aussi prise en considération chez l'adulte, soit parce qu'il est immunodéprimé, soit parce qu'il est porteur d'une maladie prédisposant à la survenue d'Infections Invasives à Pneumocoque (IIP, cf. tableau).

Chez l'adulte, elle s'effectue selon les modalités suivantes :

- en l'absence de vaccination pneumococcique préalable : VPC13 puis VPP23 au moins 2 mois après VPC13
- en cas de vaccination préalable par VPP23 : VPC13 uniquement au moins 1 an après VPP23

Il n'est pas nécessaire d'effectuer de revaccination par VPC13. La nécessité de revacciner par VPP23 est débattue, mais doit s'effectuer le cas échéant au moins 5 ans après la dernière injection de VPP23.

Liste des patients nécessitant une vaccination pneumococcique

Patients immunodéprimés	Patients porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP
aspléniques ou hypospléniques (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs)	cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
atteints de déficits immunitaires héréditaires	insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème
infectés par le VIH	asthme sévère sous traitement continu
présentant une tumeur solide ou une hémopathie maligne	insuffisance rénale
transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide	hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non
greffés de cellules souches hématopoïétiques	diabète non équilibré par le simple régime
traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique	une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire
atteints de syndrome néphrotique	

Références bibliographiques :

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj_17avril2019.pdf

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



L'ANSM renforce l'information sur le finastéride 1mg utilisé contre la chute de cheveux

L'ANSM publie une fiche d'information à destination des hommes qui prennent actuellement du finastéride pour traiter la chute de leurs cheveux. Elle vise à renforcer l'information des patients sur le risque de survenue de certains effets indésirables, tels que des troubles psychiatriques et/ou de la fonction sexuelle associés à la prise de finastéride.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-renforce-l-information-sur-le-finasteride-1-mg-utilise-contre-la-chute-de-cheveux-Point-d-Information>

Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens

Afin de sécuriser l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de l'alpha-amylase, l'ANSM a décidé qu'à compter du 15 janvier 2020, ces médicaments ne doivent plus être présentés en libre accès dans les pharmacies. Cette mesure vise à favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, en renforçant le rôle de conseil du pharmacien au moment de leur délivrance. Ils sont toujours disponibles sans ordonnance. En cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux, l'ANSM rappelle que l'utilisation du paracétamol, en respectant les règles de bon usage, doit être privilégiée.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-alpha-amylase-accessibles-uniquement-sur-demande-aux-pharmaciens-a-compter-du-15-janvier-2020-Point-d-Information>

Produits de contraste et risques de réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI)

Les réactions d'HSI sont imprévisibles et peuvent survenir chez des patients n'ayant jamais reçu de produit de contraste comme chez ceux en ayant reçu sans incident. Elles peuvent être de nature allergique ou non allergique et peuvent engager le pronostic vital et parfois être d'issue fatale. Afin de réduire le risque de réaction d'HSI, l'ANSM rappelle aux professionnels de santé qui réalisent des examens d'imagerie avec produits de contraste les précautions à observer et conduites à tenir. Les patients doivent être informés de ces risques, particulièrement les patients asthmatiques et les patients allergiques.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Produits-de-contraste-et-risques-de-reactions-d-hypersensibilite-immEDIATE-I-ANSM-rappelle-les-precautions-a-prendre-Point-d-Information>

Lemtrada® (alemtuzumab) : Restrictions d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque

La réévaluation du rapport bénéfices/risques de Lemtrada® (alemtuzumab) utilisé chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) suite aux signalements de réactions immunitaires et cardiovasculaires graves, a conduit à : la restriction de l'utilisation de Lemtrada® chez les adultes atteints de sclérose en plaques rémittente et hautement active malgré un traitement adéquat ou si la maladie s'aggrave rapidement avec au moins deux poussées invalidantes par an et une imagerie cérébrale montrant de nouvelles lésions ; l'introduction de nouvelles contre-indications chez les patients présentant certains troubles cardiaques, circulatoires ou hémorragiques, et chez les patients présentant des troubles auto-immuns autres que la sclérose en plaques ; l'obligation d'administrer le traitement dans un hôpital bénéficiant d'un accès immédiat à des installations de soins intensifs et de spécialistes capables de prendre en charge les effets indésirables graves.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LEMTRADA-alemtuzumab-Restrictions-d-indication-contre-indications-supplementaires-et-mesures-de-reduction-du-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante>





Xeljanz® (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Xeljanz® (tofacitinib) par l'Agence Européenne des Médicaments, il est demandé aux médecins d'utiliser le médicament Xeljanz® (tofacitinib) avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et présentant des facteurs de risque de thrombose, la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandée.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xeljanz-tofacitinib-nouvelles-recommandations-d-utilisation-chez-les-patients-a-risque-eleve-de-thrombose-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

COVID-19 et médicaments importés : attention au risque d'erreurs médicamenteuses

Face à l'épidémie de coronavirus COVID-19, l'ANSM gère les tensions d'approvisionnement de médicaments indispensables, notamment liées à l'augmentation des hospitalisations dans les services de réanimation. Du fait de l'urgence il n'a pas été réalisé de notice en français et cette absence d'étiquetage peut présenter un risque d'erreurs médicamenteuses.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-et-medicaments-importes-attention-au-risque-d-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

Mycophénolate : l'ANSM rappelle les conditions de sa prescription et de sa délivrance car son utilisation pendant la grossesse persiste

Compte-tenu du risque accru de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse, cet immunosuppresseur est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Mais une étude épidémiologique conduite par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE montre une augmentation constante de l'utilisation du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer entre 2010 et 2017 en France (+44 % sur la période) et un nombre persistant de grossesses exposées à ce produit (de l'ordre de 50 par an).

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mycophenolate-l-ANSM-rappelle-les-conditions-de-sa-prescription-et-de-sa-delivrance-car-son-utilisation-pendant-la-grossesse-persiste-Point-d-Information>

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

Le PRAC a conclu en avril 2020 que la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voies orale, rectale ou injectable) peut entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou la douleur, conduisant à un retard de prise en charge du patient avec pour conséquence un risque de complications de l'infection. Il faut donc : prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte ; arrêter le traitement dès la disparition des symptômes ; éviter les AINS en cas de varicelle ; ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre ; ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur ; ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>

Montélukast (Singulair® et génériques) indiqué dans le traitement de l'asthme : l'ANSM rappelle les risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques

Le lien de causalité entre la survenue de troubles neuropsychiatriques chez certains patients (rêves anormaux, troubles de l'attention, désorientation...) et la prise de ce médicament est parfois tardif. Même si ces effets indésirables neuropsychiatriques liés au montélukast sont connus et figurent déjà dans la notice du médicament, cela peut retarder la bonne prise en charge de ces patients, qui doit inclure la réévaluation du traitement par montélukast.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Montelukast-Singulair-et-generiques-indique-dans-le-traitement-de-l-asthme-l-ANSM-rappelle-les-risques-de-survenue-d-effets-indesirables-neuropsychiatriques-Point-d-information>



Médicaments à base de méthotrexate - Recommandations visant à éviter les erreurs de prise potentiellement fatales lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires

Des erreurs d'administration ayant de graves conséquences, incluant des cas d'issue fatale, ont été signalées lorsque le méthotrexate, destiné à être utilisé une fois par semaine dans le traitement de maladies inflammatoires, a été administré quotidiennement. Il faut donner des instructions claires et complètes sur la prise hebdomadaire à administrer ; décider en concertation avec le patient et/ou la personne aidante du jour de la semaine ; informer le patient et/ou la personne aidante des signes de surdosage.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-de-methotrexate-Recommandations-visant-a-eviter-les-erreurs-de-prise-potentiellement-fatales-lors-de-l-utilisation-du-methotrexate-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de COVID-19

Dans le contexte actuel de pandémie de COVID-19, l'ANSM rappelle le risque potentiel de réactions allergiques croisées entre la pholcodine (dans les sirops antitussifs), et les curares (utilisés dans les services d'anesthésie / réanimation). Par mesure de précaution, il est recommandé aux médecins de ne pas prescrire de spécialité contenant de la pholcodine pour le traitement symptomatique de la toux et aux patients de ne pas les utiliser.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-antitussifs-a-base-de-pholcodine-et-risque-de-reaction-allergique-aux-curares-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-COVID-19-Point-d-Information>



Substituts nicotiniques : attention aux risques, notamment pour les non- fumeurs

Suite à la publication de l'arrêté du 23 avril limitant la délivrance des substituts nicotiniques en pharmacie, l'ANSM rappelle les règles de bon usage et les risques liés à ces médicaments. Les substituts nicotiniques ne doivent pas être pris pour prévenir ou traiter une infection par le coronavirus. Leur accès doit être réservé aux personnes qui en ont besoin dans le cadre d'un sevrage tabagique.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Substituts-nicotiniques-attention-aux-risques-notamment-pour-les-non-fumeurs-Point-d-information>



L'ANSM renforce l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs

La persistance de cas d'effets indésirables rares mais graves, notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, ainsi qu'un mésusage important des vasoconstricteurs, a conduit l'ANSM à élaborer : une fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens et un document d'information pour les patients, qui seront distribués prochainement dans les pharmacies de ville.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-renforce-l-information-des-patients-et-des-pharmaciens-sur-les-risques-lies-aux-vasoconstricteurs-Point-d-information>



.....

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
✉ <http://pharmacovigilance-nice.fr>
🌐 <http://centre-pharmacovigilance-nice.fr>

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

