

## Bulletin d'information

Editorial.....	1
Traitement des sujets contacts à une infection à méningocoque.....	1
DISTILBENE : résultats d'une l'étude sur 3 générations.....	2
UVESTEROL: enfin une nouvelle pipette.....	3
Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance.....	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance.....	5

### Editorial

Pr Marie-Laure LAROCHE

En ce début d'année 2015, nous avons le plaisir de vous adresser nos meilleurs vœux et de vous offrir ce nouveau bulletin de Pharmacovigilance.

En 2015, la Pharmacovigilance vous proposera un nouveau site internet, relooké, avec encore plus d'informations et surtout la possibilité de **déclarer en ligne les effets indésirables des médicaments d'un seul clic !**

Vous pouvez aussi dès maintenant vous inscrire à la prochaine **Journée de Pharmacovigilance le samedi 21 mars 2015** à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Limoges sur le thème « **Actualités sur les médicaments et le diabète** ». Il sera abordé les informations de pharmacovigilance sur les nouveaux antidiabétiques (gliptines, analogues du GLP-1, insuline glargine, etc.), la place des nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète par le Dr Sophie Fourcade (diabétologue au CHU de Limoges) et un point sur les médicaments à l'origine d'un diabète (ex les statines).

Bonne lecture,

### Traitement des sujets contacts à une infection à méningocoque

Dr Claire FILLOUX

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) est une bactérie strictement humaine présente le plus souvent au niveau du rhinopharynx, qui ne survit pas dans le milieu extérieur.

**La transmission se fait par les sécrétions rhinopharyngées** lors d'une exposition proche et prolongée (supérieure à une heure). Cette infection invasive à méningocoque peut conduire à une méningite ou à une septicémie pouvant se compliquer de *purpura fulminans* et de choc septique mortel.

La phase d'incubation silencieuse peut durer **10 jours au cours desquels le patient est susceptible d'être contagieux**. Ce risque de contagiosité perdurera jusqu'à la première administration parentérale de ceftriaxone (ou de tout autre antibiotique efficace).

Le signalement téléphonique sera fait sans délai auprès de l'ARS et suivi d'une notification écrite sur une **fiche de déclaration obligatoire**.

[https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa\\_12201.doc](https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12201.doc)

Les sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie sont ceux qui ont été exposés directement aux sécrétions rhino-pharyngées du

patient dans les 10 jours précédant son hospitalisation.

Dans les 24 à 48 heures après le diagnostic d'un cas de méningite, le **sujet contact** recevra de la **rifampicine per os pendant 2 jours** à la posologie de :

- 2 gélules de 300 mg pour un adulte
- 10 mg/kg (600 mg max) pour un enfant
- 5 mg/kg pour un nouveau-né.

En cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine, il sera administré ceftriaxone injectable en dose unique ou ciprofloxacine *per os* en dose unique.

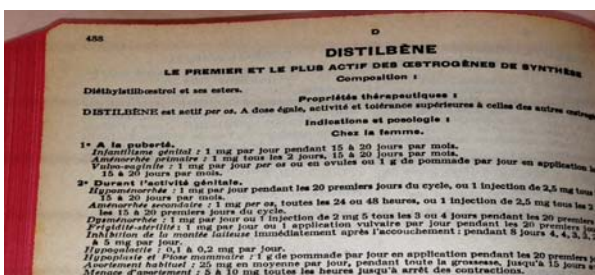
**La vaccination des sujets contacts** (si la souche responsable est d'un sérotype A, C, W ou Y) **est recommandée en complément**, le plus rapidement possible, et peut faire l'objet d'une mise à jour ou d'un rattrapage sans délai.

L'éviction des sujets contacts de la collectivité, en particulier scolaire, est une mesure inefficace et inutile de même que la fermeture ou la désinfection d'un établissement.

**Actualisation des recommandations relatives à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (instruction ministérielle du 24 octobre 2014)**

## DISTILBENE : résultats d'une étude sur 3 générations

Dr Anne COUBRET



Les premiers problèmes avec le diéthylstilbestrol (DES, DISTILBENE®) remontent aux débuts des années 70 avec l'apparition de cas de cancers (adénocarcinome à Cellules Claires, ACC) du vagin ou du col de l'utérus chez des jeunes femmes et leur exposition au DES in utero. Le médicament sera retiré du marché en France en 1977 ; il est estimé que plus de 200 000

femmes enceintes auraient reçu ce médicament, soit 160 000 enfants concernés.

Le 1/12/2014, le réseau DES (association de patients créée en 1994 et dotée d'un conseil scientifique depuis 1999) a publié les résultats de l'étude « Distilbène 3 générations ». Cette étude épidémiologique, démarrée en avril 2013, a été financée par l'ANSM et soutenue par la Mutualité Française.

L'étude avait pour objectif d'évaluer les conséquences de l'exposition au diéthylstilbestrol (DES) in utero, sur 3 générations successives (mères, enfants, petits-enfants).

Cette étude, basée sur le volontariat, a analysé les réponses de plus de 10 000 questionnaires.

Les principaux résultats sont les suivants.

- **Pour la 1<sup>ère</sup> génération (mères DES)**, c'est-à-dire les femmes traitées par DES au cours de leur(s) grossesse(s), ayant accouché entre 1950 et 1977, on retrouve une légère **augmentation de la fréquence du cancer du sein (x1,29)**, proche des résultats des études américaines antérieures, mais pas d'augmentation du risque pour les autres cancers.

### - Pour la 2<sup>e</sup> génération

❖ **filles DES** : l'étude montre un **doublé du risque du cancer du sein**. Ce risque, équivalent à celui d'une femme dont une parente au 1er degré a eu un cancer du sein, est néanmoins considéré comme modéré.

L'étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux de cancer de l'endomètre (hormonodépendant comme celui du sein) et retrouve une légère augmentation, non significative, de l'ensemble des autres cancers (col autre que ACC, mélanome, ovaire, thyroïde).

❖ **fils DES** : l'augmentation du taux de **malformations génitales a été confirmée** ; des cas de cryptorchidie (testicule non descendu), kyste de l'épididyme, hypospadias (orifice de l'urètre sous la verge), atrophie testiculaire, ont été rapportés.

- Pour la 3<sup>e</sup> génération

❖ **enfants des filles DES** : il est rapporté une augmentation du nombre d'**atrésies de l'œsophage pour les filles et les garçons**, résultat concordant avec une étude néerlandaise de 2007 mais pas avec une étude américaine de 2010. Un signal d'appel a été relevé concernant une probable élévation du risque de malformations cardiovasculaires dans les 2 sexes.

L'étude a confirmé un risque augmenté de survenue d'hypospadias et de cryptorchidie chez les garçons mais n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de survenue d'anomalies génitales chez les filles.

Enfin, une augmentation du nombre d'**enfants infirmes moteurs cérébraux (IMC)** en relation avec un taux plus élevé de naissances prématurées et très prématurées a été retrouvée.

❖ **enfants des fils DES** : On dénombrait 2 hypospadias et 3 cryptorchidies chez les garçons, mais la petite taille de la série ne permettait pas de conclure. Il n'y avait pas d'anomalie génitale observée chez les filles.

Enfin, en ce qui concerne la 4<sup>e</sup> génération (arrières-petits-enfants), en raison de la taille des séries et de l'absence de cas témoins, l'étude n'apporte pas de conclusion.

Face à ces résultats, la recommandation de suivi des filles DES par une visite annuelle chez le gynécologue, même en l'absence de symptôme, prend tout son sens.

*Réseau D.E.S. France. Résultats de l'étude Distilbène 3 générations. Décembre 2014*

Retrouver notre sélection d'alertes de l'ANSM sur notre site web : [www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance](http://www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance)  
« Rubrique Actualités »

## UVESTÉROL : enfin une nouvelle pipette

Dr Hélène GENIAUX

En France, plus d'un million de nouveau-nés et de nourrissons prennent chaque jour des médicaments contenant de la vitamine D. **Uvestérol D et Uvestérol ADEC** sont indiqués pour prévenir et traiter les carences notamment chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans.

**Des cas de malaise** ont parfois été associés à la prise d'**Uvestérol**. Cliniquement, la majorité des cas évoque un malaise vagal rapidement régressif, avec des signes inconstamment associés: pâleur, bradycardie, pause respiratoire, hypotonie, cyanose, perte de conscience et révulsion des globes oculaires. Dans d'autres cas, le tableau clinique évoque une fausse route. Ces effets parfois graves sont connus depuis 1996.

Malgré la mise en place de diverses mesures, censées limiter les risques, l'**Uvestérol** continue d'exposer les nouveau-nés et les nourrissons à des malaises parfois sévères. Le volume de la solution administrée et sa viscosité avaient été retenus comme de possibles facteurs favorisants.

Aussi, la dernière mesure instaurée est l'apparition d'une **nouvelle formulation** des solutions buvables d'**Uvestérol D** et **Uvestérol ADEC**. Ces nouvelles formulations permettent à la fois de diminuer le volume à administrer (en augmentant la concentration de la solution) et l'osmolalité des solutions.

**Uvestérol D 1500 UI/mL devient Uvestérol D 5000 UI/mL.**

**De nouveaux dispositifs d'administration** (pipettes Seringoutte®), différents de ceux des spécialités actuellement commercialisées, sont également mis à disposition.

**Les doses d'Uvestérol D et Uvestérol ADEC à administrer et les indications restent inchangées.**

Pour éviter la coexistence des anciennes et des nouvelles formulations, un rappel des lots des formulations jusque-là commercialisées a été réalisé le 1er décembre 2014.

Par ailleurs, des **fiches conseil** peuvent être données aux parents par le médecin ou le pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments. Elles rappellent les règles à suivre pour éviter les risques de malaise et de fausse-route chez le nouveau-né et le nourrisson :

- toujours administrer le produit **avant la tétée ou la prise du biberon**,
- utiliser **exclusivement la pipette doseuse** (Seringoutte®) présente dans la boîte,
- administrer la solution à l'enfant **éveillé** installé en **position semi-assise**,
- introduire la pipette à environ 1 cm dans la bouche et la placer **contre l'intérieur de la joue** (surtout pas au fond de la gorge), laisser téter l'enfant,
- si l'enfant ne tète pas, appuyer **très lentement** sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule **goutte à goutte**,
- en cas de reflux gastro-oesophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, ne pas administrer le médicament pur,
- dans tous les cas, **ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration**,
- pour le nouveau-né **prématuré**, toujours **diluer la dose à administrer** dans du lait ou de l'eau et administrer dans une tétine adaptée en laissant l'enfant téter doucement la tétine.



Devant cette nouvelle mesure, il est **indispensable de rester vigilant** sur ces changements de formulation et de dispositifs d'administration et **ne surtout pas hésiter à nous signaler tout effet indésirable qui surviendrait avec ces spécialités.**

## Réponse au dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Anne COUBRET

### Question :

*Une patiente traitée par LAROXYL (amitriptyline) pour une algoneurodystrophie signale une nette diminution des symptômes de rhinite allergique dont elle souffre.*

*Existe-t-il un lien ?*

### Réponse :

L'amitriptyline, principe actif de LAROXYL, est un antidépresseur tricyclique (ou imipraminique), de la famille des « dibenzocycloheptadiènes » dont la structure est proche des phénothiazines et thioxanthènes, qui sont des **antihistaminiques H1** utilisés comme neuroleptiques.

Les imipraminiques bloquent de nombreux récepteurs, notamment les récepteurs histaminergiques. Le blocage des récepteurs H1 situés au niveau de la muqueuse nasale sera à l'origine d'une vasoconstriction et donc d'une diminution des sécrétions nasales. Ceci pourrait donc parfaitement expliquer la diminution des symptômes de rhinite allergique dont souffre cette patiente : l'effet antihistaminique de l'amitriptyline serait ici un effet secondaire bénéfique...

### Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de Limoges

Hôpital Dupuytren - C.H.U.  
Bâtiment CBRS - 2<sup>ème</sup> étage  
2, avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

Téléphone :

**05 55 05 67 43**

Télécopie :

**05 55 05 62 98**

Adresse de messagerie :

**pharmacovigilance@chu-limoges.fr**

## Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Yves NOUAILLE

Récemment nous a été signalé le cas d'un homme de 78 ans porteur d'une éruption urticarienne depuis sa mise sous INIPOMP (pantoprazole) 20mg (1cp/jour), une quinzaine de jours auparavant, pour cause d'ulcère digestif.

Cliniquement, l'évènement était fortement évocateur d'une réaction immuno-allergique. Il nous a du coup été demandé, devant la perspective de la poursuite de ce traitement, s'il existait un risque de réaction croisée à l'intérieur de la famille pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à protons.

Qu'auriez-vous répondu ?

Nous vous donnons rendez-vous :

**2<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance**

Médicaments et Diabète : actualités

Samedi 21 mars 2015

9H00 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

*Inscription gratuite dès maintenant : contactez-nous*