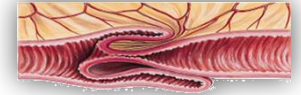




## LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



### VACCINS CONTRE ROTAVIRUS ET RISQUE D'INVAGINATION INTESTINALE, Y PENSER !



En France, deux **vaccins vivants oraux** sont indiqués chez les nourrissons à **partir de l'âge de six semaines** dans la prévention des **gastro-entérites causées par des infections à rotavirus : Rotarix et Rotateq**. Ils font l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2012.

Parmi les observations graves notifiées depuis leur mise sur le marché, 47 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenues dans le mois suivant la vaccination ont été rapportés, dont 27 cas survenant dans les 7 jours suivant la vaccination (quelques cas d'évolution fatale).

L'IIA est définie par la **pénétration d'un segment intestinal dans l'intestin d'aval**, aboutissant à une obstruction de la lumière intestinale.

C'est l'urgence abdominale la plus fréquente du nourrisson, mais elle peut survenir chez l'enfant à n'importe quel âge.

Il s'agit d'un effet indésirable de ces deux vaccins très rare (< 1/10 000 vaccinés) mais grave en raison du risque d'occlusion intestinale.

L'ANSM rappelle les signes cliniques pour une **sensibilisation des familles** et souligne l'importance d'un **diagnostic précoce** (l'**échographie** étant l'examen de choix, réalisée à la moindre suspicion d'invagination, quel que soit le terrain) pour une **prise en charge médicochirurgicale immédiate** en cas de survenue de symptômes évocateurs d'invagination intestinale aiguë.

#### DÉLAI APRÈS VACCINATION

Les invaginations intestinales aiguës rapportées avec les vaccinations contre les infections à rotavirus surviennent **dans le mois suivant la vaccination avec un pic dans les sept jours**.

#### SIGNES CLINIQUES DE L'INVAGINATION INTESTINALE AIGUË

**Survenue brutale de douleurs abdominales répétées**, associées à des cris, des pleurs, un état d'agitation, ainsi qu'une **pâleur** importante et des **vomissements** avec refus d'alimentation. Un état fébrile peut être observé. Des selles normales peuvent être émises au début des douleurs même si une **rectorragie** est possible d'emblée.



## RISQUE CARDIOVASCULAIRE DE L'IBUPROFÈNE, ON EN REPARLE ...

Après vous avoir informés en janvier dernier d'une réévaluation du **risque cardiovasculaire de l'ibuprofène à fortes doses** (posologie supérieure à 2400 mg/jour en traitement prolongé de pathologies chroniques), la décision du PRAC est tombée :

les fortes doses d'ibuprofène (> 2400 mg/jour) **doivent être évitées** chez les patients avec une **hypertension artérielle non contrôlée**, une **insuffisance cardiaque congestive**, une **cardiopathie ischémique**, une **artériopathie périphérique** ou une **maladie vasculaire cérébrale**.

Si un traitement au long cours par ibuprofène à fortes doses est envisagé, il convient d'**évaluer le rapport bénéfice/risque** chez les **patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires** (HTA contrôlée, hyperlipidémie, diabète, tabac, ...).

### POUR MÉMOIRE

Une méta-analyse (plus de 600 essais cliniques) publiée en 2013 suggérait que le risque cardiovasculaire associé à de fortes doses de diclofénac et d'ibuprofène pourrait être similaire à celui décrit pour les inhibiteurs de la COX-2.

Le PRAC avait alors mené une réévaluation du rapport bénéfice/risque du **diclofénac**, conduisant aux **mêmes recommandations que pour l'ibuprofène actuellement**.

[En savoir plus ...](#)

### AUTOMÉDICATION

Ces recommandations ne concernent pas l'utilisation de posologies d'ibuprofène utilisées dans le traitement de la douleur ou de la fièvre sur une courte durée, disponibles en automédication (200 à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 1200 mg par jour).

Le traitement par ibuprofène en automédication ne doit pas dépasser 5 jours ou 3 jours en cas de fièvre persistante.



## QUELQUES PRÉCISIONS POUR LE CHAMPIX !



Alors que le RCP du Champix (varénicline), utilisé dans le sevrage tabagique, précise que les données cliniques sur une **interaction potentielle avec l'alcool** sont limitées, la Food and Drug Administration (FDA) publie sur ce risque d'une possible interaction avec à l'appui des cas rapportés au laboratoire et à la FDA de patients qui ont vu leur **tolérance à l'alcool diminuer**, avec une **augmentation de la consommation d'alcool**, un **comportement inhabituel ou agressif** et des **amnésies**.

La FDA communique également sur le risque de **convulsions** avec le Champix. Les cas qui lui sont rapportés ainsi que les cas décrits dans la littérature surviennent dans la majorité au cours du **premier mois de traitement**.

[En savoir plus ...](#)



## STATINE ENTRE TOXICITÉ MUSCULAIRE AIGUE ET MYOPATHIE AUTO-IMMUNE ...

Vous nous avez rapporté le cas d'un patient de 73 ans qui a présenté une **myopathie nécrosante** autoimmune (biopsie musculaire et anticorps anti HMGCoA réductase positifs) alors qu'il était traité depuis plusieurs années par simvastatine.

### ATTEINTES MUSCULAIRES AVEC LES STATINES : TOXIQUES ET AUTO-IMMUNES !

Les atteintes musculaires **toxiques** liées aux statines sont bien connues maintenant. Le **plus souvent modérées (myalgies)**, elles peuvent être **plus sévères comme les rhabdomyolyses** (symptômes musculaires, CPK > 10N et élévation de la créatinine). Ces atteintes aiguës sont **dose-dépendantes**. Les symptômes apparaissent généralement dans les **3 premiers mois de traitement**, mais des délais de **plusieurs années** sont observés.

Plus récemment, la survenue de **myopathies auto-immunes** sous statines a été rapportée : les **myopathies auto-immunes nécrosantes** ainsi que les **dermatomyosites** et les **polymyosites**. Les délais retrouvés sont plus longs, **plusieurs années** généralement.

*On observe dans les dermatomyosites une éruption liliacée +/- œdémateuse des paupières supérieures.*

Les tableaux cliniques de ces atteintes musculaires chroniques sont typiques, avec un **déficit moteur bilatéral, symétrique** et **proximal** (atteinte distale possible par la suite).



Une élévation franche des CPK est notée.

EMG : myogène et activité de fibrillation (nécrose)

#### MYOPATHIE NÉCROSANTE AUTO-IMMUNE

- **Biopsie** : prédominance nécrose et régénération
- **Anticorps anti HMGCoA réductase**

#### DERMATOMYOSITE (DM) ET POLYMYOSITE (PM)

- **Biopsie** : infiltrat inflammatoire
  - PM : Ly CD8 et macrophages
  - DM : Ly B et Ly CD4 et atrophie périfasciculaire
- Autoanticorps

## STATINE ENTRE TOXICITÉ MUSCULAIRE AIGUE ET MYOPATHIE AUTO-IMMUNE ...

### TOXICITÉ MUSCULAIRE, QUELLES STATINES ?

Toutes les statines sont susceptibles connues d'entraîner une **toxicité musculaire** en raison de leur mécanisme d'action (atteinte structurale du myocyte par inhibition de l'HMG CoA réductase et atteinte fonctionnelle du myocyte par dysfonction mitochondriale).

Toutefois, le **caractère lipophile** a été décrit comme facteur favorisant. *Pravastatine, statine la plus hydrophile, a un taux de rhabdomyolyse 3 fois moins élevé que la lovastatine.*

### EN PRATIQUE

**AVANT LE TRAITEMENT** : **sensibiliser les patients** sur le risque de toxicité musculaire et sur la nécessité de signaler rapidement toute douleur ou faiblesse musculaire. **Si CPK > 5 N, le traitement ne doit pas être initié.**

*Le dosage des CPK ne doit pas être réalisé après un effort intense ou un traumatisme (interprétation difficile).*

**PENDANT LE TRAITEMENT** : la **survenue de douleurs ou faiblesse** musculaires impose de **doser les CPK**.

- si en l'absence d'effort intensif, **CPK > 5 N, le traitement doit être arrêté.**

- si les **symptômes musculaires** sont sévères et **invalidants**, même si CPK < 5 N, **l'arrêt du traitement peut être envisagé**. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

**APRÈS L'ARRÊT** : si disparition des symptômes et taux de CPK normal, **réintroduction d'une statine envisageable** à la plus **faible posologie** avec une **surveillance étroite** (risque de récurrence accru).

Arrêt transitoire recommandé quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure.

Dans le cadre d'une toxicité musculaire aiguë, les symptômes sont généralement résolus rapidement à l'arrêt de la statine mais peuvent persister plusieurs mois.



Chez les patients traités par statines présentant un déficit moteur sévère proximal et bilatéral associé à une élévation des CPK majeure, il faut **savoir évoquer le diagnostic de myopathie nécrosante auto-immune ou de polymyosite/dermatomyosite.**

La **titration des anticorps antiHMGCoA réductase** constitue un bon **outil diagnostique** (dosage réalisé au CHU de Rouen).

En l'absence d'amélioration, une **biopsie musculaire** doit être effectuée pour rechercher une myopathie sous-jacente.

## ALLOPURINOL ET PÉNICILLINE, ASSOCIATION RISQUÉE

Vous nous avez rapporté le cas d'un patient qui a présenté un tableau de **DRESS** à **8 semaines** de l'introduction d'**allopurinol** et d'**amoxicilline**

### EFFET NOTOIRE DES DEUX MOLÉCULES ...

Le **syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)** est un effet bien connu de l'**allopurinol**, en témoigne [le communiqué de l'ANSM en 2013](#) qui précise que des toxidermies graves peuvent survenir **à tout moment sous ce traitement, mais préférentiellement durant les deux premiers mois**. Les bêta-lactamines peuvent également occasionner des DRESS.

### ... DONT L'ASSOCIATION (ALLOPURINOL-AMOXICILLINE) AUGMENTE LE RISQUE DE DRESS

Les RCP de l'allopurinol et des pénicillines, ainsi que plusieurs articles mentionnent un risque accru de réactions cutanées lors de l'association de l'allopurinol avec des pénicillines. **L'association n'est donc pas recommandée.**



### CONDUITE À TENIR DEVANT UN DRESS



En cas de survenue d'une éruption cutanée évocatrice d'un DRESS ou comportant des critères de gravité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, bulles, érosion cutanée), **l'arrêt des traitements suspects s'impose et leur reprise est formellement contre-indiquée.**

### DÉLAI DE SURVENUE DRESS

Le délai d'apparition **très suggestif** d'un DRESS est de **2 à 6 semaines après la première administration**.

*! cause de diagnostic retardé*



Il reste néanmoins **compatible si < 2 semaines et > 6 semaines**.

*Il existe des molécules connues comme l'allopurinol pour des délais de survenue plus variables.*

Le délai est **incompatible si < 24 heures** pour une première administration ou supérieur à 21 jours après l'arrêt du traitement.

### ÉTIOLOGIE ESSENTIELLEMENT MÉDICAMENTEUSE



Les diagnostics différentiels sont peu nombreux. Environ 60 à 90 % des DRESS sont expliqués par une cause médicamenteuse.

Selon les atteintes observées, un bilan d'auto-immunité, des sérologies virales (virus de l'hépatite A, B et C), une recherche d'infection bactérienne par chlamydia ou mycoplasme peuvent être réalisés.

### TESTS ALLERGOLOGIQUES : PATCH TEST



Des tests cutanés (**patch-tests**) à distance sont à envisager systématiquement afin d'identifier le médicament responsable.

Leur négativité ne doit cependant pas remettre en cause le diagnostic en raison de **l'existence de faux négatifs**, notamment avec l'allopurinol.

## ALLOPURINOL ET PÉNICILLINE, ASSOCIATION RISQUÉE

### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DRESS (REGISCAR)

Score total                      2 : pas de DRESS                      2-3 : DRESS possible                      4-5 : DRESS probable                      > 5 : DRESS certain

score	-1	0	1	2
fièvre > 38,5 °C	non	oui		
adénopathies		non	oui	
hyperéosinophilie		non	< 1,5 G/L (si leucopénie, < 20%)	> 1,5 G/L (si leucopénie, < 20%)
lymphocytes atypiques		non	oui	
éruption cutanée étendue		non	> 50%	
éruption cutanée évoquant un DRESS *	non		oui	
biopsie évoquant un DRESS	non	oui		
atteinte hépatique		non	oui	
atteinte rénale		non	oui	
atteinte pulmonaire		non	oui	
atteinte musculaire ou cardiaque		non	oui	
atteinte pancréatique		non	oui	
autre atteinte d'organe		non	oui	
délai résolution > 15 jours	non	oui		
recherche des autres étiologies possibles : anticorps antinucléaires, hémocultures, sérologies (VHA, VHB, VHC), chlamydia/mycoplasma			aucune positive et au moins 3 négatives	

Éruption maculopapuleuse diffuse, œdème du visage

### RÉACTIVATION INFECTIONS À HERPES VIRUS

En pratique, lors de DRESS, on note un **important taux de réactivation des infections à herpès virus**, notamment **HHV6** (critère diagnostique de DRESS dans un consensus japonais), **CMV, EBV**.

# POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Le CRPV a mis en place un formulaire destiné aux professionnels de santé souhaitant s'inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance.

Ce formulaire est disponible sur le site internet du CRPV de Haute-Normandie ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées professionnelles et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

**N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions  
pour les prochains numéros**



**POUR DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE QUELLES QUE SOIENT LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION  
OU POSER UNE QUESTION**

Centre Régional de PharmacoVigilance  
Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
76 031 Rouen Cedex

Téléphone : 02.32.88.90.79

Fax : 02.32.88.90.49

E-mail : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Site : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/>