



Reçu le :  
26 juillet 2016  
Accepté le :  
3 août 2016  
Disponible en ligne  
22 septembre 2016



CrossMark

## Info-médicaments

### Drugs news

M.-S. Agier, C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant, F. Beau-Salinas,  
A.-P. Jonville-Béra\*

↓ Département de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnelé,  
37044 Tours cedex 9, France

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

## 1. Résumés de la littérature

### 1.1. Complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en pédiatrie

Cette étude rétrospective italienne, réalisée dans 8 unités de gastro-entérologie pédiatrique, a recensé tous les cas d'hospitalisation pour hémorragie gastro-intestinale suspects d'être dus à un AINS et ayant nécessité une endoscopie entre 2005 et 2013. Ainsi, 51 enfants dont 34 garçons ont été inclus. L'âge médian était de 7,8 ans [extrêmes 5 mois–18 ans]. L'AINS le plus souvent en cause était l'ibuprofène (69 %), l'indication la plus fréquente était la douleur (57 %) et dans 32 % des cas, il n'y avait pas eu de prescription médicale. L'hématémèse était le symptôme le plus fréquent (33 %). L'endoscopie digestive a mis en évidence des lésions gastriques chez 62 %, duodénales chez 33 % et œsophagiennes chez 15 % des enfants. Une gastrite à *Helicobacter pylori* était présente chez 20 % des enfants. Un traitement médical a été prescrit chez 94 % et un traitement endoscopique (hémostase) chez 6 %. À noter que pour 7 enfants, un corticoïde était associé et que l'hémorragie était survenue chez 4 enfants malgré l'association à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Cependant, la durée moyenne de traitement par AINS avant la survenue de l'hémorragie était 2 fois plus longue lorsqu'un IPP était associé (6 versus 3,5 jours). Sept enfants avaient un antécédent familial d'infection à *Helicobacter pylori* ou d'ulcère gastroduodéal et 12 avaient une autre pathologie associée. Les auteurs ont relevé un mésusage chez 24 enfants (47 %) portant sur la dose, le nombre de prise ou l'âge des enfants. Enfin, les enfants plus jeunes (moins de 3 ans) avaient plutôt des lésions proximales (œsophage, estomac) alors que les plus âgés avaient plutôt des lésions duodénales. Les auteurs rappellent que l'agence italienne du médicament a récemment

alerté sur l'augmentation des effets indésirables secondaires à l'utilisation des AINS en pédiatrie. Ceci s'explique probablement par l'augmentation des ventes pédiatriques d'ibuprofène en Italie qui ont plus que doublé en 5 ans passant de 0,7 à 1,7 prescriptions pour 100 000 enfants. Cette étude permet de rappeler que les complications digestives des AINS ne sont pas l'apanage de l'adulte, qu'elles peuvent survenir chez l'enfant même à dose antalgique ou antipyrétique et même pour une courte durée de traitement. L'automédication fréquente explique probablement le taux important de mésusage qui doit conduire les prescripteurs et les pharmaciens à mettre en garde les parents.

*World Gastroenterol* 2016;22(5):1877–83.

### 1.2. Corticoïdes inhalés chez le prématuré : prévention de la dysplasie bronchopulmonaire au prix d'une surmortalité

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la principale complication de la prématurité en cas de naissance avant 28 semaines d'aménorrhée (SA) survenant chez 1 enfant sur 2. Ces enfants ont des risques accrus de mortalité précoce, d'altération du neurodéveloppement et des problèmes respiratoires. Les corticoïdes administrés par voie systémique permettent de réduire l'incidence de la DBP mais ont des effets indésirables potentiellement sévères à court et à long terme (perforation intestinale, infirmité motrice cérébrale). Ainsi, l'administration des corticoïdes par voie inhalée pourrait être une alternative prometteuse.

Les auteurs de cet essai clinique randomisé ont inclus 863 enfants d'âge gestationnel 23 à 28 SA (moyenne : 26,1) afin d'évaluer l'intérêt d'une inhalation dans les 24 premières heures de vie, de budésonide ou de placebo, poursuivie jusqu'à l'amélioration de l'état respiratoire (défini par l'absence de besoins en oxygène ou de ventilation à pression positive) ou jusqu'à un âge gestationnel de 32 SA. Le critère

\* Auteur correspondant.

e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr (A.-P. Jonville-Béra).

principal d'efficacité portait sur l'apparition d'une DBP ou le décès évalué à 36 SA. L'incidence de la DBP a été moindre dans le groupe budésonide que dans le groupe placebo (26,8 % vs 38 %,  $p = 0,004$ ). Cependant, plus de décès sont survenus dans le groupe budésonide (16,9 % vs 13,6 %,  $p = 0,17$ ). Ainsi, le critère composite associant DBP ou décès montrait une réduction de ce risque à 0,86 ([0,75–1,  $p = 0,05$ ]), malheureusement non interprétable en raison des effets divergents portant sur ces 2 composantes. Les auteurs ont conclu à l'efficacité du budésonide par voie inhalée administré précocement chez les enfants nés prématurément entre 23 et 28 SA sur la réduction du risque de DBP mais au prix d'une surmortalité.

*N Engl J Med 2015;373(16):197–506.*

### 1.3. Risques d'une cure orale courte de corticoïde chez l'enfant

Le profil des effets indésirables (EI) des corticoïdes diffère en fonction de la dose et surtout de la durée de traitement. Ainsi, l'immunosuppression et l'insuffisance surrénale sont particulièrement redoutées en cas de traitement chronique. Les EI d'une cure courte, limitée à quelques jours, sont moins bien connus. Les auteurs ont fait une revue systématique de la littérature concernant les EI pédiatriques des corticoïdes per os survenus lors d'une cure courte, définie comme durant moins de 14 jours. Ils ont inclus 38 publications : 22 essais cliniques, 5 cohortes prospectives, 2 séries de cas et 9 cas isolés totalisant 3200 enfants (âgés de 28 jours à 18 ans) et 850 EI. Les indications les plus fréquentes étaient un asthme, une bronchiolite, une insuffisance rénale aiguë, une rhinite allergique ou une thrombopénie et il s'agissait le plus souvent de prednisolone ou de dexaméthasone. Parmi la vingtaine d'EI différents rapportés dans les études prospectives, les plus fréquents étaient les vomissements, les troubles de l'humeur et du sommeil (affectant environ 4 % des patients) et une prise de poids. Les vomissements étaient plus fréquents avec la prednisolone qu'avec la dexaméthasone. Les troubles de l'humeur étaient une anxiété, une hyperactivité, un comportement agressif, qui étaient doses-dépendants car plus fréquents à partir de 2 mg/kg/jour qu'avec 1 mg/kg/jour. La prise de poids était présente chez 1/3 des enfants pour lesquels elle avait été mesurée. Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement étaient les vomissements suivis des troubles du comportement. Même si l'augmentation de la pression artérielle avait été fréquente (1/3 des enfants dans une étude), la plupart n'avaient jamais eu besoin de traitement. Cinq essais cliniques ont rapporté au moins un cas d'infection grave due à l'immunosuppression, soit une prévalence de 0,9 % des patients traités, le 2<sup>e</sup> EI grave étant une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire présente dans une étude à partir de 5 jours de prednisolone à 2 mg/kg/jour. Les effets les plus fréquents d'une corticothérapie en cure courte sont donc les vomissements, les troubles du comportement et du sommeil. *Arch Dis Child 2016;0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2015-309522.*

### 1.4. Méthodologie des études de pharmaco-épidémiologie pédiatrique : qualité à améliorer

La nécessité d'essais cliniques spécifiques à l'évaluation des médicaments en pédiatrie est maintenant largement admise. Mais comme chez l'adulte, la plupart de ces essais ne permettent pas d'apprécier correctement les EI des médicaments étudiés, dès lors que leur incidence est faible. Des études pharmaco-épidémiologiques de bonne qualité sont donc nécessaires pour évaluer la tolérance en vie réelle de ces médicaments. Les auteurs de cette publication ont effectué une revue systématique de la littérature afin de décrire les caractéristiques et les limites des études de pharmaco-épidémiologie évaluant la tolérance des médicaments en pédiatrie. Les 268 publications retenues avaient été publiées entre 1979 et 2013, essentiellement en Amérique du Nord. Elles concernaient essentiellement des enfants de 2 à 11 ans, seules 14 études ayant inclus des nouveau-nés prématurés. Il s'agissait le plus souvent d'études de cohorte (65 %), la plupart rétrospectives (73 %). Les médicaments les plus souvent étudiés avaient été les psychotropes (18 %), les antibiotiques (14 %), les antinéoplasiques (10 %), les AINS (6 %) et les antiépileptiques (4 %). Dans leur analyse, les auteurs indiquent que pour 43 % des cohortes, la durée de suivi des enfants était insuffisante pour explorer le critère principal de jugement. Par ailleurs, seules 27 des 268 études (10 %) faisaient état de la taille de l'échantillon ou de la puissance nécessaires pour conclure sur le critère de jugement. Parmi les 75 études qui n'avaient aucun résultat significatif, seules 46 % abordaient le problème du manque de puissance. . . Les auteurs ont conclu non seulement que peu d'études de pharmaco-épidémiologie concernant la tolérance pédiatrique des médicaments étaient publiées, mais que les quelques études publiées n'avaient le plus souvent pas la puissance permettant de conclure et ne discutaient pas cette limite. Après avoir développé les essais des médicaments en pédiatrie, il faut maintenant développer l'évaluation de leur tolérance par des études méthodologiquement correctes. En effet, les EI (en particulier les graves) ayant une incidence très faible en pédiatrie, leur nombre est très souvent peu important et l'absence de différence statistique entre les 2 groupes ne peut être interprétée que si l'essai a une puissance suffisante pour détecter cette différence, ce qui n'est habituellement pas le cas. Pour les lecteurs non avertis, les résultats de ces études sont donc le plus souvent interprétés à tort comme rassurants. . .

*Pharmacoepidemiol Drug Safety 2016. doi:10.1002/pds.4041.*

### 1.5. Risque d'interaction médicamenteuse (IM)

Les enfants hospitalisés reçoivent souvent de nombreux médicaments, or le risque d'IM augmente avec le nombre de médicaments et majore le risque d'EI. L'objectif de cette étude américaine était d'estimer le nombre d'IM relevées pendant l'hospitalisation d'enfants âgés de moins de 21 ans.

Sur presque 500 000 hospitalisations en 2011, il existait au moins une IM pour 49 % des enfants hospitalisés. Une association contre-indiquée était présente pour 5 % des hospitalisations, une IM majeure pour 41 %, modérée pour 28 % et mineure pour 11 %. Les médicaments les plus souvent sources d'IM étaient les opiacés (25 %), les anti-infectieux (17 %), les médicaments utilisés en neurologie (15 %), les médicaments du tube digestif (13 %) et les médicaments cardiovasculaires (13 %). Le risque le plus fréquent était l'addition d'effets pouvant majorer la dépression respiratoire, l'addition d'effets hémorragiques et le risque d'allongement du QT. Même si les habitudes de prescription, probablement différentes aux États-Unis ne permettent pas d'extrapoler ces résultats en France, cette étude permet de rappeler que le risque d'IM doit également être pris en compte en pédiatrie même si l'enfant reçoit moins de médicaments que l'adulte. On peut cependant noter que de nombreuses IM relevées dans cette étude étaient des interactions pharmacodynamiques (correspondant à l'addition d'effets indésirables identiques pour les 2 médicaments associés) et que ce type d'IM, très fréquent, est le plus souvent connu et géré par le prescripteur.

*Pediatrics 2015;135(1):e99-108.*

## 2. Synthèse. Faut-il avoir peur des AINS en pédiatrie ?

Si la plupart des publications portant sur l'efficacité antalgique et antipyrétique des AINS en pédiatrie concluent à leur excellente tolérance, elles ne doivent pas faire oublier que certains de ces effets sont graves et c'est bien toute la difficulté devant laquelle se trouve le prescripteur !

Ces études s'appuient sur une incidence d'EI le plus souvent non différente de celle du paracétamol, mais leur méthodologie n'est pas adaptée pour mettre en évidence un risque d'EI rare, leurs effectifs ne permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante pour détecter une différence. Or même chez l'enfant, les AINS sont à l'origine d'EI, certes rares, mais quelques fois graves, comme le souligne une étude où leur incidence était 3 fois supérieure à celle observée avec le paracétamol dans la même classe d'âge. Ces données sont d'autant plus préoccupantes que l'accessibilité de certains AINS en automédication banalise leur utilisation.

Les effets pharmacologiques (thérapeutiques et indésirables) des AINS sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. La COX-1 étant impliquée dans de multiples fonctions physiologiques (protection gastrique, perfusion rénale...), son inhibition explique la plupart des effets secondaires « attendus » des AINS, puisque liés à leur mécanisme d'action (ulcères et hémorragies digestives, insuffisance rénale, saignements...).

L'utilisation d'un AINS comme antalgique ou antipyrétique à faible dose, pour une courte durée, chez un enfant le plus

souvent indemne de maladie chronique, représente pour certains, un argument en faveur d'une meilleure tolérance. Malheureusement, plusieurs études de pharmaco-épidémiologie ont confirmé que ce type de prescription ne mettait pas à l'abri du risque de complication, quelques fois grave comme une hémorragie digestive ou une fasciite nécrosante. Trois grands types d'EI graves sont rapportés avec les AINS en pédiatrie : EI digestifs, rénaux et infectieux.

Dans les essais cliniques évaluant le traitement de la fièvre chez l'enfant, la fréquence des EI digestifs était plus élevée avec l'ibuprofène qu'avec le paracétamol et le risque d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, bien établi chez l'adulte, existait aussi chez l'enfant, même avec les AINS utilisés à faible dose, en cure courte comme antalgique ou antipyrétique. Ainsi, dans un essai en double insu comparant chez 84 182 enfants fébriles, le paracétamol (12 mg/kg) à l'ibuprofène (5 ou 10 mg/kg), 4 hémorragies digestives ont été observées dans le groupe ibuprofène, soit un risque d'hémorragie digestive estimé à 7,2/100 000 enfants traités IC<sub>95</sub> % [2 à 18/100 000]. En 2007, un bilan des manifestations gastro-intestinales graves déclarées aux Centres régionaux français de pharmacovigilance avec les AINS faisait état de 61 cas d'hémorragie digestive haute survenus chez des enfants âgés de 11 mois à 15 ans (dont 20 secondaires à un ulcère). Les AINS utilisés étaient l'ibuprofène, mais aussi l'acide niflumique ou l'acide tiaprofénique. Enfin, une étude épidémiologique a montré qu'un traitement par AINS chez l'enfant (en particulier par ibuprofène) était associé à une multiplication par 8 du risque d'hémorragie digestive et que, dans un tiers des cas, l'hémorragie faisait suite à un traitement pour fièvre ou douleur, donc à faible dose.

Les complications rénales des AINS sont de 2 types : fonctionnelles ou immuno-allergiques. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle est secondaire à une réduction de la perfusion rénale liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, et survient en situation d'hypoperfusion rénale. Cette situation, fréquente chez le sujet âgé, est bien plus rare chez l'enfant sauf en cas de déshydratation aiguë, par exemple dans un contexte de gastro-entérite. Ainsi, des publications font état de séries de cas d'IRA chez des enfants ayant été exposés quelques jours (1 à 3 jours) à l'ibuprofène à dose thérapeutique dans le cadre d'une gastro-entérite et ayant guéri en 3 à 8 jours après réhydratation et arrêt de l'AINS. Une IRA peut donc compliquer un traitement par AINS à dose antalgique et de courte durée chez l'enfant, en particulier en cas de déshydratation. Les atteintes rénales d'origine immuno-allergique sont le plus souvent des néphropathies tubulo-interstitielles aiguës, qui surviennent en particulier (mais pas exclusivement) chez des jeunes filles consommant un AINS par intermittence pour dysménorrhée.

Le rôle des AINS dans l'aggravation des infections bactériennes en particulier à Streptocoque bêta-hémolytique A compliquant la varicelle, a été évoqué chez l'enfant depuis une

vingtaine d'années. Ce risque est maintenant confirmé par plusieurs études épidémiologiques qui ont conclu que la prise d'AINS, en particulier d'ibuprofène, en cas de varicelle s'accompagnait d'une augmentation du risque de fasciite nécrosante ou d'infection invasive à *Streptocoque A*. Des études plus récentes ont également montré que la prise d'AINS (en particulier l'ibuprofène) avant l'admission à l'hôpital était associée à un risque accru de complications suppuratives chez les enfants hospitalisés pour une pneumonie communautaire. Enfin, une autre étude, française, a estimé à 0,6 % [0,4–0,9] le taux d'hospitalisations pédiatriques pour infection bactérienne grave après exposition à un AINS. En effet, les AINS, en masquant les signes cliniques, retarderaient le diagnostic et favoriseraient l'évolution vers une forme plus grave, mais les études animales récentes sont plutôt en faveur d'un effet promoteur des AINS dans la dissémination des infections bactériennes à *Streptocoque bêta-hémolytique A*. Des manifestations allergiques cutanées (éruption, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson...) ont été rapportées chez l'enfant, mais sont plus rares que chez l'adulte. Le risque de crise d'asthme induit par les AINS est, comme chez l'adulte, décrit chez l'enfant asthmatique. Enfin, en raison de leur effet anti-agrégant plaquettaire, les AINS majorent le risque hémorragique postopératoire. Ainsi, dans une étude réalisée après amygdalectomie, les AINS avaient induit 2 hémorragies postopératoires pour 100 enfants traités et conduit à réopérer 1 enfant sur 29.

L'utilisation des AINS chez l'enfant peut donc se compliquer d'EI parfois graves, même lors d'une utilisation en cure courte comme antalgique ou antipyrétique. Si ces complications restent rares, voire exceptionnelles, il est important de souligner que leur nombre pourrait être réduit par une prescription raisonnée et une information des familles sur les risques de l'automédication. Les AINS ne devraient jamais être prescrits (ou administrés en automédication) en cas de varicelle ou d'infection bactérienne (confirmée ou suspectée) et ce, quel qu'en soit le site (pulmonaire, ORL, dentaire...). Ils ne devraient pas être utilisés chez les enfants en situation d'hypovolémie (gastro-entérite, vomissements importants...), chez ceux porteurs d'une pathologie digestive augmentant le risque de saignements (hernie hiatale...) ou ayant un risque accru de saignement (trouble de l'hémostase...).

Enfin, il faut rappeler qu'une synthèse des essais ayant comparé l'ibuprofène au paracétamol a conclu que ces 2 médicaments étaient équivalents en termes d'efficacité dans le traitement de la douleur non rhumatologique et de la fièvre, l'ibuprofène ne se distinguant du paracétamol que par un effet clinique un peu plus précoce en cas de fièvre. L'utilisation d'un AINS uniquement en seconde intention après le paracétamol, et le respect de ces précautions devrait permettre de réduire les risques liés à leur utilisation comme antalgique ou antipyrétique en pédiatrie.

### 3. Résumés de la littérature (numéros précédents)

#### 3.1. Absence d'effets des corticoïdes inhalés prescrits préventivement dans les infections respiratoires hautes de l'enfant

Dans cet essai randomisé prospectif en groupes parallèles et en double insu, les auteurs ont randomisé 525 enfants de 1 à 5 ans vus en consultation pour une infection respiratoire haute et qui avaient présenté un épisode de *wheezing* (sifflement expiratoire) dans les 12 derniers mois. Ainsi, 264 enfants ont reçu de la bécloéthasone (Becotide®) (400 µg en inhalation deux fois par jour pendant 10 jours) et 261 un placebo en inhalation selon le même protocole. Le critère principal était la réapparition d'un *wheezing* pendant les 10 jours de l'étude. Les enfants pouvaient également recevoir de façon concomitante du paracétamol ou des antibiotiques si besoin. Les signes cliniques étaient consignés quotidiennement par les parents. Les enfants inclus avaient un âge moyen de 2,1 ans et 86 % avaient été inclus en automne-hiver. La moitié avait présenté un épisode récent de *wheezing* (3 derniers mois). Lors de la consultation, 88 % avaient une rhinite et 22 % avaient eu de la fièvre dans les 12 heures. Les nébulisations de bécloéthasone n'ont pas réduit significativement la survenue d'un nouvel épisode de *wheezing* comparativement au placebo (18 vs 29 épisodes, RR : 0,61 [0,35 ; 1,08]). La bécloéthasone n'a pas été plus efficace que le placebo pour réduire le nombre de consultations chez le pédiatre ou aux urgences, la sévérité d'un *wheezing* ou la prescription de bêtamimétiques, les signes cliniques à 10 jours. Au total, les nébulisations de bécloéthasone prescrites préventivement lors d'une infection respiratoire haute ne réduisent pas le risque de survenue d'une dyspnée expiratoire chez les enfants de 1 à 5 ans.

*Pediatrics* 2014;133:e505–12.

#### 3.2. AINS : penser au risque d'insuffisance rénale, même en cas de traitement court

Les insuffisances rénales secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont de deux types. La plus fréquente est l'IRA de mécanisme ischémique (nécrose tubulaire aiguë), secondaire à la diminution de la perfusion rénale induite par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, qui survient en situation d'hypoperfusion rénale (déshydratation, traitement par diurétique ou IEC...). Classiquement, cette complication est surtout observée chez le sujet âgé. La seconde est la néphrite tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique, de mécanisme allergique, qui peut survenir à tout âge, mais qui est bien plus rare. Les auteurs de cette étude ont analysé les dossiers de 2015 enfants hospitalisés pour IRA. Parmi eux, 27 avaient une IRA secondaire à la prise d'un AINS, soit 6,6 % des causes d'IRA. Six enfants (22 %) avaient un tableau clinique évoquant une néphrite tubulo-interstitielle aiguë

et 21 (78 %) un tableau compatible avec une nécrose tubulaire aiguë. Leur âge moyen était de 14 ans (6 mois–17 ans), il s'agissait d'un garçon dans 44 % des cas et les AINS les plus souvent en cause étaient l'ibuprofène et le naproxène. La durée moyenne de prise d'AINS avait été courte (4 jours) et 18 (67 %) enfants avaient un facteur de risque d'IRA, en particulier une déshydratation. Le tableau clinique était souvent atypique (vomissements, douleurs abdominales et oligurie). L'insuffisance rénale a été considérée comme grave, nécessitant un séjour en réanimation, chez 5 enfants (18 %) dont 4 avaient nécessité une dialyse. Le délai moyen pour retrouver une clairance au moins égale à 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> avait été de 15 jours. Enfin, par rapport aux enfants plus âgés, les enfants de moins de 5 ans avaient plus souvent une atteinte rénale grave. À ce jour, les données épidémiologiques étaient peu nombreuses sur ce type de complication en pédiatrie car seules des petites séries de cas d'IRA pédiatrique avaient été publiées. Cette étude nous rappelle qu'il ne faut pas banaliser l'utilisation des AINS dans la fièvre et la douleur de l'enfant et que le paracétamol reste l'antalgique et l'antipyrétique de choix, surtout en présence d'une déshydratation aiguë (par exemple dans un contexte de gastro-entérite).

*J Pediatr* 2013;162:1153–9.

### 3.3. Antibio prophylaxie par Bactrim<sup>®</sup> chez les enfants ayant un reflux vésico-urétéral

Le reflux vésico-urétéral (RVU) est souvent associé à des infections urinaires fébriles chez les jeunes enfants (environ 1/3 des cas) et son pronostic est lié à la survenue de cicatrices rénales. Les données disponibles sur sa prise en charge sont discordantes. En 1992, un essai clinique randomisé avait montré que la correction chirurgicale du RVU n'était pas supérieure à l'antibio prophylaxie, *gold standard* de la prise en charge du RVU. Récemment, en raison notamment de la crainte d'émergence de bactéries résistantes, le bénéfice-risque de l'antibio prophylaxie a été remis en question. En 2010, une étude randomisée en ouvert n'avait pas montré de supériorité en termes de réduction des infections urinaires de l'antibio prophylaxie (triméthoprime, nitrofurantoïne ou céfadroxil) ni du traitement endoscopique comparativement à la simple surveillance des enfants traités, avec cependant une diminution des cicatrices rénales uniquement chez les filles. Dans l'étude RIVUR, essai clinique randomisé en double insu versus placebo, les auteurs ont comparé l'efficacité d'une antibio prophylaxie par Bactrim<sup>®</sup> (3 mg/kg/j de triméthoprime et 15 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole) à un placebo sur la récurrence à 24 mois d'infections urinaires fébriles ou symptomatiques chez des enfants de 2 mois à 6 ans. Étaient inclus les enfants ayant un RVU (grade 5 exclu) diagnostiqué après un 1<sup>er</sup> ou un 2<sup>e</sup> épisode d'infection urinaire avec une fièvre  $\geq 38$  °C ou des symptômes associés à l'infection urinaire, confirmé par l'ECBU (pyurie et culture positive) et après la guérison de cet épisode (traitement antibiotique efficace

pendant 7 jours ou preuve de la stérilité des urines). Étaient exclus les enfants ayant des anomalies urologiques, une contre-indication au Bactrim<sup>®</sup> ou un antécédent familial d'anaphylaxie aux sulfamides. Plus de 10 000 enfants ont été initialement évalués ; 1426 étaient éligibles et 607 seulement ont été randomisés entre Bactrim<sup>®</sup> ( $n = 302$ ) et placebo ( $n = 305$ ). Environ 85 % des enfants ont eu la visite finale à 24 mois. Les autres critères secondaires d'efficacité à 24 mois étaient : l'évaluation semi-quantitative de cicatrices rénales (scintigraphie au technétium), l'échec de l'antibio prophylaxie (défini comme la survenue de 2 infections urinaires fébriles, d'1 infection fébrile et 3 infections symptomatiques, de 4 infections symptomatiques ou de l'apparition ou l'aggravation de cicatrices rénales) et la résistance microbienne (*Escherichia coli*, à partir d'écouvillon anal). L'âge médian des enfants inclus était de 1 an, en majorité des filles (92 %). Le RVU était bilatéral pour 48 % des enfants, de grade 1 chez 11 %, de grade 2 chez 42 %, de grade 3 chez 38 % et de grade 4 chez 8 %. La majorité (95 %) des enfants n'avait aucune cicatrice rénale à l'inclusion. La prophylaxie par Bactrim<sup>®</sup> a permis de réduire de façon significative la récurrence d'une infection urinaire fébrile ou symptomatique chez les enfants pendant la durée de traitement (réduction de 50 %, soit une différence absolue de 11,9 % en 2 ans), ainsi que le critère secondaire d'échec du traitement. Le Bactrim<sup>®</sup> n'a pas montré de bénéfice sur la prévention d'apparition de cicatrices rénales par rapport au placebo, mais a entraîné plus de résistances microbiennes (27,6 % versus 19,5 %), notamment en cas de récurrence de l'infection urinaire à *E. coli* (87 enfants, 63 % dans le groupe Bactrim<sup>®</sup> versus 19 % dans le groupe placebo,  $p < 0,001$ ). L'incidence des événements indésirables était identique dans les 2 groupes. Malheureusement, l'étude RIVUR n'a pas été réalisée pour montrer un bénéfice sur le risque de cicatrice rénale, seul critère finalement pertinent au long cours, mais elle a montré une augmentation significative du risque d'émergence de bactéries résistantes. Il n'est donc pas démontré, à ce jour, que l'antibio prophylaxie ait un intérêt dans la prise en charge du RVU des jeunes enfants.

*N Engl J Med* 2014. doi:10.1056/NEJMoa.1401811.

*N Engl J Med* 2014. doi:10.1056/NEJMe.1404774.

### 3.4. El graves (EIG) en pédiatrie : le montelukast et l'isotrétinoïne !

La Food and Drug Administration (FDA) a analysé toutes les déclarations d'El survenus chez des enfants de moins de 18 ans entre 2008 et 2012. Parmi les 45 610 El rapportés, 29 298 (64 %) étaient des EIG. La proportion de garçon était de 51 % et la répartition des âges décrivait une courbe en U avec une incidence maximale de cas chez les 0–2 ans et les 13–17 ans et une incidence minimale chez les 3–13 ans. Les troubles psychiatriques représentaient plus d'un quart des déclarations d'EIG, les plus fréquents étant des idées suicidaires, des suicides, une agressivité ou des troubles du comportement.

Les trois médicaments les plus souvent mis en cause dans les EIG étaient l'infliximab, le montélukast et la somatropine. Le médicament le plus fréquemment responsable de troubles psychiatriques était le montélukast (Singulair®) (88 % des EIG psychiatriques déclarés), fréquemment à l'origine d'un comportement suicidaire. Puis figuraient la rispéridone (Risperdal®) (51 %) et l'isotrétinoïne (43 %). Les médicaments les plus souvent inducteurs de toxidermie grave (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson) étaient la lamotrigine (Lamictal®), l'ibuprofène et le cotrimoxazole (Bactrim®). Une proportion importante d'EIG (6,4 %) avait été compliquée de décès (mort subite, suicide...). Cette synthèse permet de rappeler les troubles psychiatriques graves (dépression, idées suicidaires, tentative de suicide, agressions...) rapportés avec certains médicaments utilisés en pédiatrie comme le montélukast ou l'isotrétinoïne.

FDA: QuarterWatch 2014. <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013Q1-Kids-Special>.

### 3.5. Efficacité et sécurité des statines chez les enfants ayant une hypercholestérolémie familiale

Les auteurs ont suivi pendant 10 ans 194 enfants âgés de 13 ans ayant une hypercholestérolémie familiale (HF) et traités par statine (pravastatine 20 à 40 mg, ou une autre) ainsi que 85 frères ou sœurs n'ayant ni la maladie ni de traitement (contrôles). L'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne était plus importante chez les enfants ayant une HF comparativement aux contrôles (0,480 contre 0,469 mm,  $p = 0,02$ ), mais l'évolution de cette épaisseur n'était pas différente (0,039 contre 0,037 mm,  $p = 0,52$ ), suggérant un effet protecteur des statines, même si seulement 84 % des enfants prenaient encore une statine au bout de 10 ans. Dans une analyse de régression multivariée, la précocité de début du traitement par statine était significativement associée à une moindre EIM au cours du suivi. Les paramètres biologiques (transaminases, créatine-phosphokinase, fonction rénale), de croissance (taille, poids, âge de la puberté) et de développement (niveau d'études) n'étaient pas différents entre les enfants ayant une HF traités par statine et leurs frères ou sœurs. Seuls 3 enfants avaient arrêté la statine suite à un EI non grave. Aucun EIG n'a été rapporté au cours du suivi, confirmant les données de bonne tolérance à court terme d'une méta-analyse Cochrane portant sur 8 études, soit 1074 enfants.

JAMA 2014;312(10):1055-7.

Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD006401.

### 3.6. Losartan : pas mieux que l'aténolol chez les enfants atteints du syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie rare (1/5000), autosomique dominante, liée à une mutation du gène de la fibrilline, composant de la matrice extracellulaire. Son pronostic est lié à la dilatation progressive de la racine aortique

pouvant conduire à une dissection et au décès du patient. Les bêta-bloquants sont le traitement de référence pour ralentir cette dilatation. Dans cet essai clinique randomisé, les auteurs ont inclus 457 enfants et 151 jeunes adultes (moyenne : 11 ans, maximum : 25 ans), dont plus de 50 % avaient déjà reçu des bêta-bloquants et tous avaient une dilatation de l'aorte ascendante (diamètre aortique indexé à la surface corporelle > 3). Ces enfants ont été aléatoirement répartis entre un groupe traité par aténolol (0,5 à 4 mg/kg/j, dose moyenne : 2,7 mg/kg/j) ou losartan (0,4 à 1,4 mg/kg/j, dose moyenne : 1,3 mg/kg/j). Le suivi moyen a été de 3 ans. L'objectif était de montrer la supériorité du losartan par rapport à l'aténolol sur la prévention de la dilatation aortique mesurée à l'échographie cardiaque. L'étude n'a pas été concluante, puisqu'il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes sur l'évolution du diamètre aortique. Les 2 traitements ont été associés à une diminution du diamètre aortique au cours du temps, mais l'aténolol a été plus efficace pour conserver le diamètre absolu de la racine aortique que le losartan, critère de jugement secondaire. Les enfants ont présenté un peu plus d'EI avec l'aténolol qu'avec le losartan ( $p = 0,003$ ) : plus de vertiges, de dysgueusies, de nausées, de douleurs musculaires ou de crampes. La fréquence cardiaque moyenne de repos était plus basse de 9 batt/min sous aténolol, sans différence significative entre les deux groupes pour la pression artérielle. En revanche, les enfants traités par losartan ont eu un peu plus d'EIG comparativement à l'aténolol : dissection aortique (2 vs 0), chirurgie de la racine aortique (18 vs 10), décès (1 vs 0). Il faut signaler l'importance de cet essai clinique à financement académique (National Heart, Lung, and Blood Institute et Food and Drug Administration). Ainsi, les bêta-bloquants (initialement propranolol, mais aussi l'aténolol) restent le traitement de référence permettant de ralentir la dilatation de la racine aortique chez les enfants ayant un syndrome de Marfan, le losartan constituant au mieux une alternative en cas de contre-indication ou d'effet indésirable.

N Engl J Med 2014;371:2061-71.

### 3.7. Propranolol : efficace dans l'hémangiome infantile

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs des tissus mous fréquentes dans l'enfance (3 à 10 %). Ils apparaissent dans les 4 à 6 semaines après la naissance, se développent dans les 5 premiers mois de vie, se stabilisent puis involuent progressivement. Leur évolution est généralement bénigne, mais des complications peuvent apparaître (10 % des hémangiomes) : ulcérations, mise en jeu du pronostic fonctionnel en fonction de leur localisation (œil, voies respiratoires), séquelles pouvant avoir des conséquences psychologiques. Dans cet essai clinique randomisé, les auteurs ont inclus 460 enfants, âgés de 1 à 5 mois (en moyenne 3,5 mois), 405 enfants traités par propranolol et 55 traités par placebo. Tous avaient un hémangiome de diamètre minimal > 1,5 cm. Les enfants traités par

propranolol ont été répartis en 4 groupes déterminés par la dose (1 ou 3 mg/kg/j) et la durée de traitement (3 ou 6 mois). Il s'agit d'un essai de phase II-III avec un protocole adaptatif : dans une première phase les 4 schémas dose + durée de propranolol étaient évalués (phase 1) puis le ou les meilleurs schémas étaient choisis pour l'évaluation finale (phase 2). Le schéma thérapeutique de 3 mg/kg/j pendant 6 mois a été le plus efficace permettant la disparition totale ou presque de l'hémangiome (critère principal) avec un taux de réponse de 60 % comparativement à 4 % avec le placebo ( $p < 0,01$ ). Les EIG (7 % avec la dose de 3 mg/kg/j, 4 % avec la dose 1 mg/kg/j, 5 % avec le placebo) ont eu une incidence peu différente. Il s'agissait soit d'infections infantiles habituelles, soit d'EI connus du propranolol : diarrhée, troubles du sommeil, extrémités froides, hyperréactivité bronchique. Suite à cet essai industriel, la spécialité Hemangioli® (propranolol sirop 3,75 mg/mL) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2014.

*N Engl J Med* 2015;372:735-46.

*J Pediatrics* 2007;150(3):291-4.

### 3.8. EI du propranolol dans la prise en charge pédiatrique de l'hémangiome

Avant d'obtenir l'AMM, l'Hémangioli® avait obtenu une ATU en pédiatrie dans la prise en charge de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique (risque vital ou fonctionnel, hémangiome ulcéré, douloureux ne répondant pas aux soins simples ou risque de cicatrices permanentes). Cette étude synthétise les EI déclarés chez les 906 enfants ayant reçu ce traitement pendant l'ATU. Il s'agissait de 676 filles (75 %) et 226 garçons (25 %), d'âge médian 114 jours, dont 35 % avaient moins de 90 jours. Les hémangiomes étaient sévères, car ulcérés (40 %) ou avec un risque fonctionnel (70 %) ou vital (16 %), situés à la face dans 64 % des cas. La dose médiane avait été de 2 mg/kg/jour pendant une durée moyenne de 198 jours. La durée moyenne de suivi avait été de 396 jours. Les auteurs indiquent qu'ils ont collecté les *adverse drug reactions* (ADR) lors de chaque visite mensuelle : 81 enfants (8,8 %) avaient eu un ADR, dont 24 étaient graves (soit 2,6 %). En fait, il s'agissait de 31 manifestations respiratoires, dont 9 étaient reliées au propranolol (probablement des bronchospasmes), de 20 troubles du sommeil (cauchemars) dont 7 reliés au propranolol, de 9 troubles vasculaires (acrocyanose, hypotension) dont 6 reliés au propranolol, de 9 troubles digestifs (3 reliés), de 4 hypoglycémies (4 reliées) et de 4 troubles cardiaques (dont 2 bradycardies reliées). Il s'agissait donc d'effets attendus, expliqués par l'effet sur les récepteurs bêta et bien connus avec l'utilisation des bêta-bloquants chez l'adulte ou plus spécifiques à l'enfant comme l'hypoglycémie. Malheureusement, les auteurs qui ne maîtrisaient pas bien les définitions utilisées en pharmacovigilance, ont utilisé l'expression ADR, habituellement réservée aux EI, donc aux effets effectivement attribués au médicament, à la place de l'expression *adverse event* qui

caractérise les EI rapportés dans les essais cliniques pour lesquels le lien avec le médicament n'est pas établi ! Cela aurait donné un profil plus rassurant. En effet, chez les 906 enfants traités, le nombre d'EI imputables au propranolol n'était en fait que de 31, soit 3,4 % des enfants traités (dont 15 étaient graves).

*JAMA* 2016;315(4):413-5.

### 3.9. Absence de bénéfice de la metformine dans le contrôle glycémique des adolescents diabétiques de type 1 en surpoids

Aux États-Unis, environ un adolescent diabétique de type 1 sur 4 présente un surpoids qui a des conséquences délétères sur le contrôle glycémique, avec notamment nécessité de doses accrues d'insuline. Chez les jeunes diabétiques de type 1, il a été montré que l'utilisation de la metformine pourrait avoir comme effet favorable des besoins réduits en d'insuline, mais son efficacité sur le contrôle glycémique n'a pas été établie. Les auteurs ont réalisé un essai multicentrique randomisé versus placebo, contrôlé, évaluant l'effet de la metformine à doses progressivement croissantes pour atteindre 2000 mg/jour sur la diminution de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) à 6 mois. Sur les 140 adolescents et jeunes adultes randomisés, 71 dans le groupe metformine et 69 dans le groupe placebo, 47 % étaient des filles, 64 % avaient moins de 15 ans, 90 % avaient un diabète de type 1 évoluant depuis plus de 2 ans et plus de la moitié avait les critères d'une obésité (index de masse corporelle > 95<sup>e</sup> percentile). L'HbA1c était à 8,8 % dans les 2 groupes à l'inclusion, sans différence significative à 6 mois (+0,2 % dans les 2 groupes ;  $p = 0,92$ ). La dose totale d'insuline journalière était significativement plus faible dans le groupe metformine que dans le groupe placebo (-0,1 unité/kg/jour,  $p < 0,001$ ). De même, la prise de poids était moins importante dans le groupe metformine (-2 kg,  $p = 0,03$ ). Les EI ont été plus fréquents dans le groupe metformine (80 %) que dans le groupe placebo (57 %). Ces effets étaient majoritairement gastro-intestinaux, mais quelques hypoglycémies sévères sous insuline ont été notées dans le groupe metformine (7 enfants versus 0 dans le groupe placebo). Au total, il n'y a pas de bénéfice à prescrire de la metformine chez les adolescents diabétiques de type 1 en surpoids en raison d'une absence d'amélioration du contrôle glycémique, d'une part, et d'un risque accru d'EI, d'autre part.

*JAMA* 2015;314(21):2241-50.

## 4. Suivi de pharmacovigilance

### 4.1. Vaccin Prevenar 13®

Afin de tenir compte de l'évolution épidémiologique des sérotypes de pneumocoque, le Prevenar 13® s'est substitué au Prevenar 7® en juin 2010. Il contient 6 sérotypes supplémentaires de pneumocoque et est indiqué dans l'immunisation

active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 17 ans. Afin de détecter précocement de nouveaux EI non observés avec Prevenar 7<sup>®</sup>, un suivi de pharmacovigilance avait été mis en place. Sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2010 au 31 octobre 2014, un total de 376 cas, dont 252 graves (65 %), a été rapporté. Les EIG concernaient principalement des atteintes neurologiques (24 %), des réactions cutanées (22 %) et des atteintes cardio-respiratoires (11 %). Pour la majorité des EI (78 %), un vaccin hexavalent avait été réalisé le même jour et partageait donc la même imputabilité. Parmi les 68 EI neurologiques, il y avait notamment 18 convulsions, 17 syndromes d'hypotonie hyporéactivité ou hypotonie seule et 10 cris persistants. Les atteintes cutanées étaient surtout des réactions au site d'injection (39,6 %), des abcès ou cellulites (10,4 %) et des urticaires (8,3 %). Les atteintes cardiorespiratoires étaient à type de malaises, collapsus ou pseudo-chocs d'évolution toujours favorable – lorsque l'information était renseignée. Pour la plupart de ces EI, le vaccin hexavalent associé le même jour et pour lequel ce type d'EI est attendu, peut être mis en cause. Les 83 EI survenus au décours d'une injection isolée de Prevenar 13<sup>®</sup> étaient le plus souvent des manifestations cutanées ( $n = 39$ ), neurologiques ( $n = 16$ ), ou digestives ( $n = 9$ ). Parmi les EI inattendus d'intérêt particulier, on peut noter 6 cas de thrombopénies imputables à la vaccination pour 4 d'entre elles, mais Prevenar 13<sup>®</sup> n'avait été le seul vaccin administré que dans 1 cas. Enfin, les cas d'infection à pneumocoque représentaient 23,4 % du total des EIG (59/252) dont 54 infections invasives. Le sérotype était connu dans 45 cas : il s'agissait de 37 infections à sérotype vaccinal et 8 à sérotype non vaccinal. Parmi les 37 premières, 18 pour lesquelles le schéma vaccinal avait été complet ont pu être considérées comme de vrais échecs de la vaccination, le schéma étant incomplet ou non connu pour les 19 autres. Le sérotype le plus souvent en cause dans ces échecs était le 19A (6/18). À l'échelle internationale, un total de 19 807 EI, dont 7124 graves (40 %), a été rapporté entre juillet 2010 et le 9 janvier 2014 et parmi les EI d'intérêt figuraient 32 cas de thrombopénie et 19 maladies de Kawasaki. L'analyse des données nationales de pharmacovigilance confirme qu'il s'agit pour la plupart d'EI attendus et que le profil des EIG apparaît similaire à celui observé avec Prevenar 7<sup>®</sup>.

*CT Pharmacovigilance du 10/04/2015 – Compte-rendu CT 012015033.*

#### 4.2. Vaccins anti-rotavirus

Le suivi national de pharmacovigilance de Rotarix<sup>®</sup> a colligé 422 déclarations d'EI, dont 161 graves (38 %), pour plus de 700 000 doses délivrées sur le marché national depuis mai 2006, soit un taux de 119 cas/100 000 nourrissons vaccinés, dont 45,7/100 000 graves. Les EI recueillis étaient principalement digestifs (74,6 %) à type de gastro-entérites quelques fois sévères et 21 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA)

survenues dans les 7 jours suivant la vaccination. Parmi les 67 EI non digestifs, on note 6 urticaires et 4 cas de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue par voie orale). Pour Rotateq<sup>®</sup>, le suivi national de pharmacovigilance a colligé 86 déclarations d'EI, dont 40 graves (47 %), pour plus de 400 000 doses délivrées sur le marché national depuis janvier 2007, soit un taux de 61,9 cas/100 000 nourrissons vaccinés, dont 28,8/100 000 graves. Les EI recueillis étaient principalement digestifs (74,4 %) à type de gastro-entérites quelques fois sévères et 6 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenues dans les 7 jours suivant la vaccination. Parmi les 15 EI non digestifs, on note 1 urticaire et 2 cas graves de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue ou tube par voie orale). L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 a donc révélé l'existence d'un taux de notifications d'EIG environ 5 à 10 fois supérieur avec ces vaccins par rapport à celui d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal et un taux de notification des IIA dans les 7 jours suivants la vaccination proche du risque attribuable estimé dans la littérature, mais des IIA globalement plus sévères que les IIA spontanées. Enfin, un risque de malaise au moment de l'administration (fausse route) qui pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration et un risque de gastro-entérite aiguë, même en l'absence de déficit immuno-combiné sévère. L'IIA (spontanée ou post-vaccinale) étant une urgence médico-chirurgicale, l'ANSM a informé les professionnels de santé en avril 2015, qu'ils devaient systématiquement informer les parents d'enfants vaccinés contre le rotavirus de ce risque et des symptômes devant amener à consulter immédiatement pour une prise en charge médicale rapide.

*CT Pharmacovigilance du 10/02/2015 – Compte-rendu CT012015023.*

#### 4.3. Vaccin BCG SSI

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, le BCG SSI<sup>®</sup> est le seul vaccin préventif contre la tuberculose disponible en France après arrêt de commercialisation du vaccin BCG Pasteur<sup>®</sup> intradermique en 2004 et du Monovax<sup>®</sup> en 2005. Le vaccin BCG SSI<sup>®</sup> se présente en flacon multi-doses contenant une poudre lyophilisée à reconstituer avec 1 mL de solvant. Un flacon de vaccin reconstitué correspond à 10 doses pour adulte ou enfant âgé de plus d'un an (0,1 mL/dose) ou 20 doses pour un enfant de moins de 12 mois (0,05 mL/dose). Il doit être administré strictement par voie intradermique. En raison de la notification d'un nombre important d'EI, d'erreurs et de cas de mésusage, un suivi de pharmacovigilance a été mis en place en 2006. La notification en septembre 2014 de 3 cas de surdosage et le nombre important de signalements d'erreur médicamenteuse à l'ANSM a conduit à faire un point sur



l'ensemble des surdosages, erreurs et mésusages associés à cette vaccination. Entre le 1<sup>er</sup> juillet 2008 et le 31 octobre 2014, 431 EI ont été notifiés dont 37 graves (8,6 %), ce qui constitue plus du tiers des effets indésirables graves enregistrés pendant cette période en dehors des erreurs. Il s'agissait de 79 surdosages (dose injectée > à 2 fois la dose préconisée) et de 352 erreurs médicamenteuses (erreur non intentionnelle) ou mésusages (utilisation intentionnelle non conforme aux conditions d'utilisation recommandée). Sur les 79 surdosages, un flacon entier avait été injecté 29 fois (36 %), soit 20 fois la dose. Les 352 erreurs et mésusages correspondaient à l'injection à un site d'administration non recommandé (fesse, cuisse ou face interne du bras), à une voie d'administration incorrecte (intramusculaire ou sous-cutanée), à l'administration d'un vaccin périmé ou mal conservé, ou à un sous-dosage. Ces erreurs ont été compliquées de réactions localisées, d'abcès (certains ayant nécessité une antibiothérapie antituberculeuse à titre préventif), d'adénopathies suppurées, de bécérite généralisée, de ténosynovite à BCG et d'ostéomyélite. Le risque important de surdosage et d'erreur s'explique aisément par les caractéristiques particulières d'utilisation du BCG SSI<sup>®</sup> : une présentation en flacon multi-doses (20 doses enfant ou 10 doses adulte), une reconstitution nécessitant plusieurs manipulations avant l'injection, un conditionnement incluant une seringue de 1 mL (soit un contenant de 10 à 20 fois la dose à injecter) et la technique d'injection (intradermique stricte).

CT Pharmacovigilance du 12/05/2015 – Compte-rendu CT012015053.

## 5. Quelques Brèves

### 5.1. Méningitec : absence de risque pour les personnes vaccinées par les lots retirés du marché

Le 24 septembre 2014, tous les lots commercialisés du vaccin Méningitec ont été retirés du marché, à titre de précaution, en raison d'un défaut qualité rencontré lors de la fabrication (mise en évidence de particules métalliques oxydées au niveau du piston dans un nombre limité de seringues). Un rappel similaire a été organisé à l'échelle européenne. Au regard des données toxicologiques, des données de pharmacovigilance et de la fréquence très faible d'apparition de ce défaut, l'ANSM n'avait pas, dès le retrait, identifié de risque pour la santé des enfants vaccinés. Les résultats d'analyses complémentaires réalisées par l'ANSM dans ses laboratoires de contrôle, ainsi que l'avis des experts sollicités dans le cadre du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), confirment l'absence de risque lié au défaut qualité pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Méningitec<sup>®</sup>. Des métaux ayant été trouvés à l'état de traces dans tous les médicaments analysés, y compris dans le sérum physiologique, les membres du CSST ont considéré que la présence de ces traces, qui ne peuvent pas être quantifiées par des

techniques pourtant sensibles, était le reflet de la réalité environnementale et ne devait pas être considérée comme un risque sanitaire. Compte tenu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, l'ANSM a confirmé qu'il n'existait pas de risque sanitaire lié à ce défaut qualité pour les personnes vaccinées.

### 5.2. Malaises lors de l'administration de la nouvelle forme d'Uvestérol<sup>®</sup> (D et ADEC)

Malgré la nouvelle formulation plus concentrée (diminution de l'osmolalité et du volume à administrer) et la nouvelle pipette graduée pour diminuer le risque de malaises et de fausses routes, des malaises sont encore rapportés lors de l'administration de cette spécialité aux nouveau-nés.

### 5.3. Tramadol : attention aux erreurs d'administration

Le tramadol est un antalgique opioïde (agoniste  $\mu$ ) pour lequel il existe une forme pédiatrique en solution buvable, autorisée à partir de 3 ans. S'agissant d'un agoniste morphinique, toute erreur d'administration peut se compliquer d'un surdosage, source de complications graves (myosis, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, collapsus cardiovasculaire, troubles de conscience et coma). Des EIG ont été rapportés, secondaires à une erreur de prescription ou d'administration. En effet, cet antalgique opioïde dont la concentration est élevée est présenté en flacon compte-gouttes. La posologie pédiatrique est exprimée en gouttes : ainsi pour un enfant de 10 kg, il faut 4 à 8 gouttes par prise (pour 1 à 2 mg/kg). Il est donc indispensable d'être particulièrement vigilant lors de la prescription et de la délivrance du tramadol en pédiatrie et de bien expliquer aux parents la dose à administrer en les prévenant du risque d'erreur d'administration et de ses conséquences.

## 6. Informations de sécurité de l'ANSM

### 6.1. Métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup> et génériques) : nouvelles indications et recommandations

Le métoclopramide est indiqué dans le traitement préventif et curatif des nausées et vomissements (NV) de l'adulte. En France, il était contre-indiqué depuis 2012 chez les enfants de moins de 18 ans. Le risque de survenue d'effets indésirables neurologiques (syndrome extrapyramidal, dyskinésies) augmente avec la dose et la durée de traitement. Les effets cardiovasculaires sont spécifiques de la forme injectable. Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque et à l'arbitrage européen, l'utilisation du métoclopramide est désormais réservée chez l'enfant de 1 à 18 ans : au traitement préventif des NV postopératoires (forme injectable), et en seconde intention des NV retardés induits par une

chimiothérapie (formes orales et injectable). Dans tous les cas, la dose maximale est de 0,5 mg/kg/jour (adulte et enfant), sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.

### **6.2. Dompéridone (Motilium® et génériques) : recommandations pour minimiser les risques cardiaques**

La dompéridone, antagoniste dopaminergique, est indiquée chez l'enfant pour « le soulagement des symptômes de type NV ». La réévaluation européenne confirme le risque d'EIG cardiaques (allongement de QT, torsades de pointes, arythmie ventriculaire, voire mort subite). Ce risque est accru chez les patients de plus de 60 ans, ou recevant plus de 30 mg/j ou en cas d'association à un autre médicament allongeant l'intervalle QT ou inhibant le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).

Les nouvelles mesures de minimisation des risques sont :

- indication restreinte au soulagement des NV ;
- dose la plus faible possible : adultes et adolescents > 12 ans et > 35 kg : 10 mg par prise, au maximum 30 mg/jour ; nouveau-nés, nourrissons, enfants < 12 ans, adolescents < 35 kg : 0,25 mg/kg par prise, au maximum 0,75 mg/kg/jour ;
- durée du traitement limitée à une semaine ;
- contre-indications : insuffisance hépatique modérée ou sévère, affection susceptible de modifier la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque congestive ;
- associations contre-indiquées : médicaments allongeant l'intervalle QT, inhibiteurs puissants du CYP 3A4.

Les spécialités contenant 20 mg de dompéridone ont été retirées du marché le 10 septembre 2014.

### **6.3. Hydroxyzine (Atarax® et génériques) : restrictions d'utilisation en raison du risque d'allongement du QT**

Il est recommandé une dose maximale de 2 mg/kg/jour chez l'enfant (jusqu'à 40 kg), une durée de traitement la plus courte possible, de l'utiliser avec précaution chez les patients traités par des médicaments bradycardisants ou hypokaliémants, inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool dés-hydrogénase.

### **6.4. Sibelium® (flunarizine) : modifications importantes de prescription et de suivi**

Le bénéfice/risque dans le traitement de fond de la migraine reste positif chez les adultes et, à titre exceptionnel, chez les enfants ≥ 12 ans (migraine invalidante et autres thérapeutiques inefficaces ou mal tolérées). La dose et la durée du traitement doivent être limitées et la survenue d'une dépression, de symptômes extrapyramidaux ou d'un autre EIG impose son arrêt.

### **6.5. Valproate et dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépakimide®) : restrictions d'utilisation**

Depuis décembre 2014, le valproate de sodium et ses dérivés (divalproate de sodium, valpromide) ne doivent plus être prescrits aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative, en raison du risque élevé de malformations congénitales (10 %) et de troubles graves du développement (30 à 40 %) (cf. alerte du 22/12/2014). Pour les patientes pour lesquelles ces médicaments sont indispensables, l'ANSM informe que :

- la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, et nécessite le recueil de l'accord de soins signé après information de la patiente ;
- le renouvellement peut être fait par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- la réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être régulière (au moins 1 fois/an), notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, qu'une femme envisage une grossesse, et en urgence en cas de grossesse ;
- pour la délivrance par le pharmacien, la prescription initiale et l'accord de soins signé sont obligatoires.

Les patientes actuellement traitées en âge de procréer ou susceptibles de l'être doivent consulter dans les meilleurs délais un médecin spécialiste.

### **6.6. Hydrate de chloral : réévaluation du rapport bénéfice/risque et nouvelles recommandations**

En janvier 2015, suite à la publication de nouvelles données reclassant l'hydrate de chloral comme substance cancérigène probable chez l'homme (même si aucune pathologie secondaire à son administration n'a été formellement mise en évidence en clinique), l'ANSM avait suspendu son utilisation et la délivrance de l'ATU nominative (Nervifène®) dans l'attente d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque. Au vu de cette réévaluation, dans la mesure où le risque cancérigène ne peut être totalement exclu même après administration unique, l'ANSM recommande de :

- réserver son utilisation à la sédation dans le cadre d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) chez l'enfant de 2 mois à 4 ans (à l'exception de la mesure de la courbe débit/volume) et dans le cadre d'imagerie par résonance magnétique chez l'enfant de 6 mois à 4 ans ;
- ne plus l'utiliser pour la sédation avant un scanner ;
- privilégier dans tous les cas, lorsque cela est possible, les moyens non médicamenteux ;
- ne pas dépasser la dose maximale de 75 mg/kg et ne pas répéter les administrations (sauf dans le cadre d'EFR pour le diagnostic et le suivi de pathologies graves évolutives) ;

- informer les parents des bénéfices et risques liés aux examens diagnostiques et de mentionner l'utilisation d'hydrate de chloral dans le dossier médical de l'enfant.

### 6.7. Primalan® (méquitazine) : restrictions d'indication

La méquitazine, antihistaminique H<sub>1</sub> phénothiazinique, est désormais contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans (insuffisance de données d'efficacité) et en cas d'allaitement (passage inconnu dans le lait maternel, risque chez le nouveau-né de sédation, d'excitation paradoxale voire, par analogie avec le risque évoqué avec les phénothiazines, d'apnées du sommeil). Elle n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (absence de données pertinentes permettant d'évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique et risque néonatal d'effets atropiniques).

### 6.8. Codéine dans le traitement de la toux : nouvelles contre-indications

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine dans la douleur qui avait conduit à des restrictions d'utilisation en 2013 s'est étendue aux indications antitussives. Ainsi, la codéine dans le traitement de la toux est maintenant contre-indiquée chez les enfants < 12 ans, chez les patients connus comme « métaboliseurs ultra-rapides » des substrats du CYP2D6 (la codéine est métabolisée via le CYP2D6 en morphine. Chez les patients métaboliseurs rapides du CYP2D6 le risque d'effets indésirables est majoré) et chez la femme allaitante. Elle n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.

### 6.9. Risperidone par voie orale (Risperdal® et génériques) : respect des indications pédiatriques de l'AMM

Des utilisations hors AMM en pédiatrie (en particulier dans l'autisme et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) ont été rapportées. Or, des EI ont été rapportés chez les 5-17 ans à une fréquence ( $\geq 5\%$ ) au moins double de celle observée chez l'adulte : somnolence, sédation, fatigue, céphalées, appétit augmenté, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, infections respiratoires hautes, toux, congestion nasale, vertiges, fièvre, tremblements et énurésie. Par conséquent, il est rappelé que :

- la risperidone doit être utilisée uniquement dans les indications de l'AMM en pédiatrie en France et pour une durée courte ( $\leq 6$  semaines) ;
- la forme injectable (Risperdalconsta LP®) n'a pas d'AMM en pédiatrie ;
- il est recommandé que la risperidone soit prescrite par un spécialiste en neurologie ou psychiatrie de l'enfant et de

- l'adolescent ou un médecin très familier du traitement des troubles de conduite de l'enfant et de l'adolescent ;
- le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large incluant des mesures psychosociales et éducatives.

### 6.10. Aripiprazole (Abilify® et génériques) : mise en garde sur l'utilisation hors AMM et le risque de suicide

Une utilisation hors AMM de l'aripiprazole, particulièrement dans l'autisme, a été mise en évidence. Par ailleurs, le risque déjà identifié de suicide et de comportements suicidaires concerne également les enfants et adolescents (7 cas de suicide et 137 de comportements ou idées suicidaires rapportés chez les 3-17 ans depuis 2002). Par conséquent, l'ANSM rappelle que :

- la sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans les troubles autistiques n'ont pas été établis, notamment chez les patients < 18 ans ;
- une surveillance rapprochée des patients à risque de suicide et de comportements suicidaires est recommandée.

### 6.11. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes

L'abus de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H<sub>1</sub> à des fins récréatives a été mis en évidence chez des adolescents ou des jeunes adultes en France. L'ANSM met en garde sur l'usage détourné de ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance. La boisson est composée de sirops à base de codéine, de prométhazine et de soda. Les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance en 2013, et on constate depuis une nette augmentation. Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes. Plus rarement, d'autres médicaments ont pu être utilisés, comme le dextrométhorphan, ou l'association paracétamol-codéine, dont la consommation abusive présente un risque supplémentaire d'hépatotoxicité. Les médicaments concernés peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage. L'ANSM demande d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui semblerait suspecte, en particulier

si elle émane de jeunes adultes ou d'adolescents et recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait faire supposer un usage détourné.

### 6.12. Tiapridal® (tiapride et ses génériques) : restriction des indications

Le tiapride est un antipsychotique, de première génération, indiqué dans certaines pathologies de l'adulte et de l'enfant à partir de 3 ans. La réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride par l'ANSM, a conduit à :

- restreindre les indications chez l'adulte au traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, et au traitement de la chorée sévère dans la maladie de Huntington ;
- chez l'adulte et l'enfant, en seconde intention, pour le traitement de la forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette, lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant ;
- une nouvelle mise en garde sur le risque de diminution du péristaltisme intestinal et d'effet anticholinergique, au cours des traitements prolongés ;
- contre-indiquer son association à l'hydroxyzine ou à la pipéraqine (risque majoré de torsades de pointe).

### 6.13. Tramadol : attention aux erreurs d'administration

Le tramadol en solution buvable (Topalgic® et Contramal®) est réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent. Des erreurs d'administration pouvant être fatales car ayant conduit à d'importants surdosages ont été rapportées, essentiellement liées à des difficultés de compréhension de la posologie. En effet, cette forme ayant une concentration élevée en tramadol (2,5 mg/goutte), toute erreur de prescription ou d'administration se traduit par un surdosage important. Dans ce contexte, l'ANSM demande :

- aux prescripteurs de :
  - rédiger la prescription en nombre de gouttes/prise et de prises/jour,
  - informer les parents de la nécessité de respecter strictement la dose prescrite, de tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants, des signes de surdosage et de la nécessité de consulter immédiatement s'ils surviennent, notamment lors de la 1<sup>ère</sup> administration ;
- aux pharmaciens de :
  - s'assurer de la rédaction adaptée de la prescription,
  - inscrire sur la boîte ou le flacon le nombre de gouttes/prise et de prises/jour,

- informer les parents de la nécessité de respecter la posologie, du fonctionnement du flacon compte-goutte, de la nécessité de consulter immédiatement en cas de signes de surdosage ;
- aux parents de :
  - respecter la prescription,
  - demander l'avis d'un médecin ou pharmacien en cas de doute sur la prescription ou sur le fonctionnement du flacon compte-goutte,
  - maintenir le médicament hors de la vue et de la portée des enfants,
  - consulter immédiatement en cas de signes de surdosage (vomissements, myosis, troubles de conscience, convulsions, difficultés respiratoires voire arrêt respiratoire...).

### 6.14. Ifosfamide EG : réduction de la durée de conservation à 7 mois et rappel de lots

L'analyse des données de sécurité a montré une notification d'encéphalopathies plus importante chez l'enfant traité avec cette spécialité, en particulier après 7 mois de conservation. Dans l'attente d'investigations complémentaires, la durée de conservation de la spécialité Ifosfamide EG 40 mg/mL est réduite à 7 mois à titre conservatoire. Les lots commercialisés et non conformes à cette nouvelle durée de conservation ont fait l'objet d'un rappel de lot à compter du 28 juin 2016. Pour mémoire, Ifosfamide EG est à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Une fois dilué, le produit doit être utilisé immédiatement pour des raisons microbiologiques. En cas d'utilisation différée, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

### 6.15. Furadantine® (nitrofurantoïne) : modifications de l'AMM et rappels du bon usage

La nitrofurantoïne est un antibiotique indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles, chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans, lorsque aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. En raison du risque de pneumopathie compliquée de fibrose pulmonaire et d'hépatite favorisé par les traitements intermittents, elle est réservée au traitement curatif, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5–7 jours). Une étude conduite par l'ANSM en 2015, a mis en évidence des prescriptions non conformes à l'AMM dans 60 % des cas. Au vu de ces résultats, l'ANSM informe que l'AMM a été modifiée afin de renforcer le bon usage, soit : prescription limitée à 7 jours ; révision des schémas posologiques avec 300 mg/j en 3 prises chez la femme, et 5 à 7 mg/kg/j en

3 prises chez la petite fille et l'adolescente ; les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques devront être précisés aux patientes ainsi que les risques liés à la reprise de la nitrofurantoïne, dans la mesure où ces atteintes peuvent être d'origine immuno-allergique.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.