

LETTRE D'INFORMATION N°3

Juillet-Août-Septembre 2016

CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE, PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE
ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT



VOS QUESTIONS AU CRPV.....	1
Existe-il des syndromes douloureux et inflammatoires à distance de la perfusion de rituximab (Mabthera®) ?	1
VOS NOTIFICATIONS AU CRPV	2
Alvéolite à éosinophiles sous fluoxétine et rispéridone.....	2
INFORMATIONS ANSM	4
Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses - point d'information juin 2016	4

VOS QUESTIONS AU CRPV

Existe-il des syndromes douloureux et inflammatoires à distance de la perfusion de rituximab (Mabthera®) ?

Un enfant, âgé de 13 ans, ayant déjà reçu pour une indication hors AMM (syndrome néphrotique idiopathique multirécidivant) 2 injections de rituximab (proposé par le réseau de néphrologie pédiatrique de l'Ouest devant une intolérance à la corticothérapie), a présenté, à la 3^{ème} injection, des douleurs aiguës au niveau de la cuisse pour lesquelles il a été hospitalisé pendant 24 h. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 54 mg/l. L'évolution était spontanément favorable. Six mois après, une nouvelle cure de rituximab conduisait à l'apparition d'une fatigue intense quelques jours plus tard, puis de douleurs importantes débutant au niveau des mollets, s'étendant aux cuisses, pieds et doigts, l'empêchant de se déplacer. Le bilan biologique montrait à nouveau un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 100 mg/l et il existait un syndrome fébrile autour de 38-38.5°C. Peut-on retenir un lien avec le rituximab ?

RAPPELS SUR LE MABTHERA®

Le Mabthera® (rituximab) est un **anticorps monoclonal humain recombiné** (IgG1) qui possède une **action immunosuppressive** via la liaison spécifique à l'antigène transmembranaire CD20 des cellules B entraînant une lyse cellulaire de ces lymphocytes. Il est utilisé **chez l'adulte** notamment dans les **indications approuvées** de lymphome non-hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique, **mais aussi hors AMM** dans le traitement d'autres pathologies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren ou le purpura thrombopénique idiopathique [1]. Les **effets indésirables graves** les plus **fréquemment observés** sont les **réactions liées à la perfusion** (incluant les syndromes de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale), les **infections** et les **événements cardio-vasculaires**.

**DOULEURS SOUS MABTHERA® :
UN EFFET INDESIRABLE DECRIT DANS LA
MONOGRAPHIE**

On retrouve, parmi les effets indésirables musculo-squelettiques du Mabthera® cités dans la monographie, la possible survenue de **douleurs articulaires**, d'hypertonies, de **myalgies** et de douleurs (notamment dorsales et cervicales), indiquées comme **fréquentes**.

Des **arthralgies/myalgies peuvent s'intégrer dans un tableau d'hypersensibilité de type maladie sérieuse**, complication rapportée comme **très rare** dans la monographie du Mabthera®. Les arthralgies et/ou myalgies peuvent alors être accompagnées d'une fièvre, d'une éruption cutanée, d'un malaise, d'une fatigue ou encore d'un purpura [1]. D'après une revue publiée en 2015, presque la moitié des cas de maladie sérieuse sous rituximab recensés dans la littérature décrit la triade classique (fièvre, arthralgies, éruption cutanée). Le **délai moyen entre administration du rituximab et apparition des symptômes** était de **10 jours en cas de 1^{ère} administration et raccourci en cas de survenue aux doses suivantes. Après survenue d'une réaction de ce type, la ré-administration de rituximab est à éviter** [1].

Tous ces effets sont décrits dans le **cadre** d'une **utilisation du médicament chez les adultes**.

UN TABLEAU D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE ?

Dans le **cas de ce jeune patient**, le **syndrome inflammatoire** et la **fièvre** associés aux **douleurs des membres inférieurs** peuvent **faire évoquer un tableau d'hypersensibilité à distance de l'administration** de la cure. La **réapparition** des mêmes **symptômes exacerbés** et dans un **délai** un peu **plus court** après une nouvelle cure viennent **conforter cette hypothèse**. Néanmoins, ces symptômes ne sont pas « classiques » d'une réaction allergique.

UTILISATION DU MABTHERA® DANS LE CADRE DU SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ L'ENFANT

L'utilisation du Mabthera® chez un enfant et en dehors du cadre de l'AMM donne à **cette observation** un **intérêt particulier**. Une dizaine d'études chez l'enfant souffrant de syndrome néphrotique sont publiées dans la littérature, rassemblant un total d'environ 300 enfants [2]. Les **données de tolérance** sont donc **limitées** dans cette indication. On relève plusieurs cas isolés d'effets particulièrement graves rapportés ces dernières années : une fibrose pulmonaire d'évolution fatale, une myocardite fulminante virale, une colite sévère ulcéraire, une agranulocytose et le développement d'anticorps anti-rituximab chez 2 enfants [2].

AUTRES CAS RAPPORTES AU SYSTEME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, **quelques observations chez l'enfant/jeune adulte** sont enregistrées. Il s'agit de **réactions quasi-immédiates** qui s'apparentent à de l'hypersensibilité en lien avec la perfusion. On relève **également 2 réactions à distance d'une cure** :

- Un épisode d'urticaire survenu 5 jours après une 3^{ème} injection chez une jeune fille de 14 ans traitée pour un syndrome néphrotique. Récidive d'une urticaire une semaine après la 4^{ème} injection, suivie d'arthralgies/myalgies diffuses. Fièvre associée. Régression des symptômes sous traitement antalgique simple.
- Un syndrome grippal associé à une éruption urticariforme à 4 jours d'une 2^{nde} cure chez une jeune fille de 17 ans traitée pour un purpura thrombopénique idiopathique. Biologie sans anomalie hormis une CRP augmentée à 72, sérologies microbiologiques négatives, hémocultures négatives. Evolution favorable. Tests allergologiques programmés.

1. Karmacharya P et al. Rituximab serum sickness: a systematic review. *Sem Arthritis* 2015;45:334-340.

2. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephritic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol* 2016 Jul 15 [Epub ahead of print] DOI [10.1007/s10157-016-1313-5](https://doi.org/10.1007/s10157-016-1313-5).

Au total, des **réactions évoquant une hypersensibilité à distance d'une perfusion de rituximab** sont décrites chez l'adulte, et au travers de quelques cas, chez l'enfant. Elles correspondent à une **symptomatologie complexe** qui **interroge le clinicien** quant à la **conduite à tenir** vis-à-vis de la **poursuite ou non du traitement**. **Acquises chez l'adulte, ces données de tolérance pourraient être extrapolables à la population pédiatrique.**

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Alvéolite à éosinophiles sous fluoxétine et rispéridone

Il nous a été récemment rapporté le cas d'une patiente de 21 ans hospitalisée pour pneumopathie bilatérale. Ses antécédents comportaient notamment un syndrome dépressif avec tentative de suicide et la notion d'un asthme traité par Ventoline® (salbutamol). La patiente avait été traitée par Xéroquel® (quétiapine) pendant quatre mois, jusqu'à deux mois avant son hospitalisation. Au moment de son admission pour dyspnée et syndrome fébrile, elle était traitée par fluoxétine depuis environ six mois, avec une augmentation de posologie à 20 mg 3 fois par jour un mois plus tôt. La rispéridone avait par ailleurs été introduite à la posologie de 2 mg par jour environ 15 jours avant. Une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et clarithromycine a été instaurée. L'évolution a été marquée par une aggravation, la patiente étant polypnéique et augmentant ses besoins en oxygène. Elle présentait un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) sur pneumopathie bilatérale, une alvéolite à éosinophiles mise en évidence grâce au lavage broncho-alvéolaire (LBA) (55%, 266 700 cellules/mL) sans hyperéosinophilie sanguine. La radiographie de thorax et la tomodensitométrie (TDM) montraient un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral. La patiente a été intubée, avec ventilation mécanique protectrice sous sédation et curarisation. L'échocardiographie réalisée a permis d'exclure une origine cardiogénique de la défaillance respiratoire. Le bilan immunologique était négatif (anticorps antinucléaires, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-GBM)) ainsi que le bilan infectieux. L'antibiothérapie a été stoppée. La cause retenue était médicamenteuse, à savoir une probable alvéolite à éosinophiles due à la fluoxétine et à la rispéridone. Ces deux molécules ont été arrêtées. Une corticothérapie a été débutée à la dose de 2 mg/kg puis poursuivie avec diminution progressive de posologie. L'évolution a été favorable.

FLUOXÉTINE ET ATTEINTE PULMONAIRE

La fluoxétine est un **antidépresseur** appartenant à la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

On retrouve, parmi les effets indésirables cités dans la monographie du Prozac® (fluoxétine), une dyspnée (peu fréquente) et de rares atteintes pulmonaires regroupant des processus inflammatoires de différents types histologiques et/ou des fibroses. Il est précisé que ces atteintes pulmonaires incluent atélectasie, pneumopathie interstitielle et atteinte pulmonaire inflammatoire. La **base de données Thériaque** rapporte **plus largement des pneumopathies d'hypersensibilité avec ou sans hyperéosinophilie** signalés avec la fluoxétine et l'ensemble des ISRS.

La base de données **Pneumotox** (www.pneumotox.com) recense pour la fluoxétine **trois publications** relatives à des **pneumonies subaiguës** [1-3].

Gonzalez-Rothi et al. rapportent le cas d'une femme de 62 ans ayant présenté une toux et une dyspnée quatre mois après l'introduction d'un traitement par fluoxétine. Les symptômes ont disparu quand la fluoxétine a été suspendue, puis ils sont réapparus 5 jours après sa réintroduction. La patiente présentait des infiltrats interstitiels et le LBA était évocateur d'une pneumopathie d'hypersensibilité [1]. Une autre publication concerne une granulomatose pulmonaire [2] et la dernière rapporte une pneumopathie interstitielle induite par la fluoxétine [3].

Pneumotox recense par ailleurs une **publication** concernant une **pneumonie éosinophilique** attribuée à un surdosage en **trazodone** (autre antidépresseur) et une **publication** décrivant **neuf cas de pneumonie éosinophilique aiguë** [4] : **l'un des neuf** cas concerne une patiente de 41 ans qui était traitée par **fluoxétine**. Enfin, **Pneumotox répertorie** une publication décrivant un **épanchement pleural à éosinophiles avec hyperéosinophilie** associée, attribués à la **fluoxétine** [5]. Il s'agit d'un patient ayant présenté ces effets indésirables 8 semaines après l'introduction d'un traitement par fluoxétine. L'épanchement pleural et l'hyperéosinophilie ont régressé en quelques semaines après l'arrêt du médicament. Les auteurs suspectent dans ce cas une réaction de type allergique.

D'**exceptionnels cas de pneumopathie à éosinophiles** attribués à la **fluoxétine** (seul médicament suspect), d'imputabilité plausible, sont **enregistrés dans** la **Base Nationale de Pharmacovigilance**.

RISPERIDONE ET ATTEINTE PULMONAIRE

La rispéridone est un **antipsychotique atypique**, ayant une **forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2** et dopaminergiques D2.

La monographie du Risperdal® (rispéridone) mentionne, parmi les effets indésirables, des affections respiratoires à type de dyspnée, toux (fréquentes), de pneumonie d'aspiration, de congestion pulmonaire, d'encombrement des

voies respiratoires (...), de trouble respiratoire (peu fréquents).

La base de données **Pneumotox** recense **deux publications** relatives à des **pneumopathies à éosinophiles** attribuées à la rispéridone [6-7].

Thornton et al. décrivent le cas d'un **patient de 33 ans** présentant une schizophrénie chronique et étant **traité depuis 3 ans par sertraline et rispéridone** [6]. Le patient a été hospitalisé pour **essoufflement évoluant** progressivement **depuis 6 mois**. Un scanner a mis en évidence une fibrose pulmonaire et une **biopsie pulmonaire** a montré une **fibrose généralisée avec infiltrats d'éosinophiles** et pneumonie organisée. L'**arrêt du traitement** par sertraline et rispéridone et une **corticothérapie** ont permis une **évolution favorable**. Dans ce cas, les **auteurs** indiquent que la **sertraline** était la **cause la plus probable** de la fibrose pulmonaire, cet **effet** ayant été **décrit avec** des médicaments de la **classe des ISRS**.

Rizos et al. rapportent un **cas de pneumonie aiguë à éosinophiles** induite par la rispéridone [7]. Il s'agit d'un **homme de 64 ans traité par rispéridone** à la posologie de 3 mg par jour. **Après 6 mois de traitement**, le patient a été **hospitalisé pour détresse respiratoire**. Le **LBA** a mis en évidence une **pneumonie aiguë à éosinophiles** (42,6% de polynucléaires éosinophiles, 3,4% de lymphocytes). La **rispéridone** était la **cause la plus probable** de cette atteinte d'après les auteurs, elle a été **arrêtée** et l'**évolution** a par la suite été **favorable**. Les auteurs ne trouvaient pas d'autres cas de pneumonie aiguë à éosinophiles attribués aux antipsychotiques atypiques dans la littérature. Ils **suggéraient** que la survenue de **ce type d'atteinte avec la rispéridone** serait **probablement liée à l'activité sérotoninergique** de cette molécule **à faible dose**.

CONDUITE A TENIR

Plus précisément, Rizos et al. rapportent que l'apparition d'une pneumonie aiguë à éosinophiles est considérée comme secondaire à l'action d'agents « chimio-attractifs » spécifiques des éosinophiles [7]. Les auteurs rappellent le rôle de la sérotonine. Ce rôle est bien établi dans l'asthme, étant donné que la sérotonine stimule, via les récepteurs 5-HT_{2a}, différentes voies de signalisation et régule la libération de cytokines dans les cellules épithéliales des voies aériennes. Des **taux élevés de sérotonine** sont **observés dans le sérum** des **patients asthmatiques**. Le **rôle de la sérotonine** dans la **réponse immunitaire** a aussi été **rapporté, comme un médiateur de l'inflammation**. Il a **par ailleurs** été **démonstré** que la **sérotonine** a un **profil « chimio-attractif » des éosinophiles**. Il a enfin été montré que, dans l'évolution de l'insuffisance respiratoire aiguë, l'activation des plaquettes, leur piégeage au niveau pulmonaire et la libération de sérotonine arrivent précocement [7,8].

Sur cet argumentaire, Rizos et al. **relient** la **pneumonie aiguë à éosinophiles à l'activité sérotoninergique du médicament suspecté**.

Dans le **cas présenté**, la **prescription de fluoxétine et de rispéridone** a été **contre-indiquée** chez la patiente.

Au vu de ces données, plus largement, même si l'hypothèse sérotoninergique de la pneumonie à éosinophiles n'est pas complètement validée, l'introduction d'une molécule faisant intervenir un mécanisme sérotoninergique apparaît particulièrement délicate. Cela concerne les ISRS, la plupart des autres antidépresseurs (IRSNA, tricycliques) ainsi que la plupart des antipsychotiques.

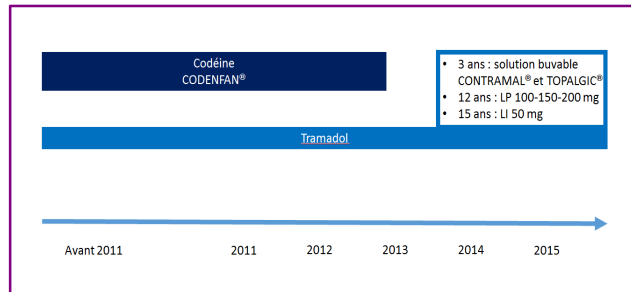
[1] Gonzalez-Rothi RJ et al. Fluoxetine hydrochloride (Prozac)-induced pulmonary disease. *Chest* 1995;107:1763-5.
 [2] De Kerviler E et al. Fluoxetin-induced pulmonary granulomatosis. *Eur Respir J* 1996;9:615-7.
 [3] Braun D et al. Interstitial pneumopathy induced by fluoxetine. *Rev Med Interne* 1999;20:949-50.
 [4] Tazelaar HD et al. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:296-302.
 [5] Behnia M et al. Pleural fluid and serum eosinophilia: association with fluoxetine hydrochloride. *South Med J* 2000;93:611-3.
 [6] Thornton C et al. Pulmonary fibrosis associated with psychotropic drug therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:126.
 [7] Rizos E et al. Risperidone-induced acute eosinophilic pneumonia. *In Vivo* 2013;27:651-3.
 [8] Tsigikaropoulou E et al. Venlafaxine-induced acute eosinophilic pneumonia. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:411.e7-9.

INFORMATIONS ANSM

Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses – point d'information juin 2016

CONTEXTE DE LA MISE EN PLACE D'UN SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DU TRAMADOL ET FOCUS PEDIATRIQUE

Le suivi national des spécialités à base de chlorhydrate de tramadol a été initié en 2010 à la suite du retrait du dextropropoxyphène afin d'évaluer un éventuel report de prescriptions sur le tramadol et donc l'apparition d'effets indésirables "graves" ou inattendus. Depuis 2013, la restriction d'utilisation de la codéine chez l'enfant a pu accentuer ce report. En effet, le tramadol est le dernier antalgique de palier 2 sur le marché chez l'enfant de moins de 12 ans.



Antalgiques de palier 2 chez l'enfant

Le 2^{ème} rapport du suivi de pharmacovigilance du tramadol, réalisé par le CRPV de Toulouse sur la période août 2011-fin 2015, faisait un focus sur les cas pédiatriques. Ce rapport a été présenté à l'ANSM en février 2016 et les principaux résultats relayés sur son site internet en juin 2016.

ERREURS D'ADMINISTRATION – SURDOSAGE EN TRAMADOL

Le principal problème mis en évidence dans ce rapport est la survenue d'erreurs d'administration avec les solutions buvables de tramadol, erreurs pouvant être fatales.

Elles sont essentiellement liées à des difficultés de compréhension par les patients ou leur entourage de la posologie prescrite par le médecin (administration de doses en gouttes par kg et non en gouttes par prise) et ont pu conduire à des surdosages importants en tramadol en raison notamment d'un Résumé des Caractéristiques

du Produit (RCP) des spécialités à base de tramadol complexe et source d'erreurs.

SURDOSAGE EN TRAMADOL, SYMPTOMATOLOGIE

- ✦ vomissements,
- ✦ rétrécissement de la pupille,
- ✦ troubles de la conscience,
- ✦ convulsions,
- ✦ difficulté respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Ces symptômes nécessitent une prise en charge médicale urgente et l'hospitalisation des patients.

Le rapport souligne aussi que la manipulation du flacon compte-gouttes utilisé pour le tramadol peut favoriser un surdosage. En effet, il est précisé sur la boîte et dans la notice patient de "tenir le flacon vertical jusqu'à ce que les gouttes tombent". Or, dans cette position verticale, le débit est très rapide et une erreur sur la posologie est possible.

MESURES ENVISAGEES ET PRISES POUR MINIMISER LE RISQUE D'ERREUR ET DE SURDOSAGE

Il a été discuté de la possibilité du changement du mode d'administration (actuellement par le moyen d'un compte-gouttes) pour réduire les risques d'erreur, mais l'utilisation d'une pipette graduée du fait de la concentration du produit ne semble pas satisfaisante (trop petit volume à prélever).

Un changement de formulation afin d'avoir un produit plus dilué (plus adapté à une population pédiatrique) a été discuté, mais semble difficile à imposer aux laboratoires dans un délai court.

Dans un 1^{er} temps, l'ANSM a donc **décidé de modifier la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP, ainsi que** les rubriques associées de la **notice** des spécialités CONTRAMAL et TOPALGIC, pour renforcer l'information, la préciser et réduire les risques liés à cette utilisation.

Dans l'attente de ces **mises à jour**, l'ANSM demande aux médecins de **prescrire** et aux pharmaciens de **s'assurer de la prescription de la posologie en nombre de gouttes par prise et en nombre de prises par jour.**

Proposition retenue de modification du RCP de CONTRAMAL et TOPALGIC

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent

Voie orale.

Posologie

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du tramadol doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. La dose antalgique efficace la **plus faible** doit être recherchée.

La posologie initiale est de 1 mg/kg par prise, 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 heures entre les prises).

Si la douleur n'est pas suffisamment contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg/kg par prise, 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 heures entre les prises).

Une goutte contient 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol.

Poids (âge approximatif)	Dose initiale par prise	Dose maximale par prise
15 kg (environ 3 ans)	6 gouttes par prise	12 gouttes par prise
20 kg (environ 6 ans)	8 gouttes par prise	16 gouttes par prise
30 kg (environ 9 ans)	12 gouttes par prise	24 gouttes par prise
40 kg (environ 12 ans)	16 gouttes par prise	32 gouttes par prise
50 kg (environ 15 ans)	20 gouttes par prise	40 gouttes par prise

Une dose maximale de 8 mg/kg par jour soit 3,2 gouttes/kg par jour doit être respectée.

Ne pas dépasser 100 mg (soit 40 gouttes) par prise et 400 mg (soit 160 gouttes) par 24 heures même si le poids est supérieur à 50 kg.

SUR-RISQUE DE SURDOSAGE CHEZ L'ENFANT METABOLISEUR ULTRA-RAPIDE DU CYTOCHROME CYP2D6

Le rapport souligne aussi qu'il semble exister un sur-risque de surdosage chez les métaboliseurs ultra-rapides du cytochrome CYP2D6, **du fait de la voie de métabolisation du tramadol, similaire à celle de la codéine, bien qu'un seul cas ait été décrit** [1].

En post-opératoire d'une amygdalectomie, un enfant de 5 ans (qui avait comme antécédents des apnées du sommeil) a reçu du tramadol (8 gouttes soit environ, 1 mg/kg) à visée antalgique. Le lendemain de l'unique prise de tramadol, l'enfant est hospitalisé pour somnolence (Glasgow à 8), myosis, respiration superficielle avec épisodes d'apnée fréquents et désaturation en oxygène à 48%. Le pH était à 7,06, la PCO2 à 12,5 kPa et la PO2 à 8 kPa. La fonction rénale était normale. Les concentrations de tramadol urinaires étaient de 38 µg/mL, celles de O-desméthyltramadol étaient de 24 µg/mL dans les urines. Après ventilation non invasive et traitement par naloxone en réanimation, les effets se sont améliorés en quelques minutes. Le patient était métaboliseur ultrarapide du CYP2D6.

UN SUR-RISQUE ALEATOIRE ET IMPREVISIBLE

Suite à la présentation de ce cas de surdosage chez l'enfant métaboliseur ultra-rapide du cytochrome CYP2D6 [1], les **questions suivantes** ont été **soulevées**, sachant que le statut du cytochrome CYP2D6 n'est pas dépisté de manière systématique et n'est pas référencé dans la nomenclature des actes biologiques et médicaux (NABM) :

- Faut-il **proposer le génotypage à certaines populations pédiatriques** (enfants atteints de douleurs chroniques) ?

- Faut-il **recommander une prudence** chez les **enfants dont on connaîtrait déjà le statut de métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6** ?

➤ Faut-il **proposer une étude de pharmacocinétique** chez les enfants métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 ?

➤ Faut-il **instaurer une surveillance médicale** de tous les enfants après la 1^{ère} prise de tramadol (un métaboliseur ultra-rapide pourrait être détecté devant l'apparition d'une somnolence et d'une

dépression respiratoire) ? La surveillance médicale après une 1^{ère} prise de tramadol **n'est pas envisageable pour les enfants qui consultent aux urgences pour une douleur aiguë et ceux bénéficiant d'une chirurgie ambulatoire** (alors qu'ils sont toujours sous l'effet antalgique d'une anesthésie locorégionale ou rachianesthésie par exemple).

L'**ajout d'une mise en garde** en section 4.4 a été proposé sur le **risque des patients métaboliseurs rapides**, notamment lors de la 1^{ère} **administration**. La **notice** sera également modifiée afin d'attirer l'attention des parents sur les **signes de surdosage**, de préciser la nature pharmacologique du tramadol (dérivé de la morphine), et de les **alerter sur une surveillance** à réaliser lors de la 1^{ère} **administration**.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a8691b2745368aa4073132f117ba1efc.pdf

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

Compte-rendu de du Comité Technique de Pharmacovigilance du 16 février 2016
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf

[1] Orliaguet G et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015;135:e753-5.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-
épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou

2 rue Henri le Guilloux

35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.2

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament de Bretagne Occidentale

CHU La Cavale Blanche

Boulevard Tanguy Prigent

29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Karine BERQUET, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Maud HARRY, Layal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal septembre 2016.