

LETTRE D'INFORMATION N°1 Avril-Mai-Juin 2015

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE,
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE RENNES



VOS QUESTIONS AU CRPV	1
Risque d'hypoglycémies sous tramadol	1
VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	2
Ductopénie sous chlorpromazine	2
INFORMATIONS ANSM.....	4
Vaccins contre les rotavirus et invagination intestinale aiguë.....	4

VOS QUESTIONS AU CRPV

Risque d'hypoglycémies sous tramadol

Le chlorhydrate de tramadol est commercialisé en France sous formes orale et injectable depuis 1997. C'est un analgésique d'action centrale du palier 2 selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), indiqué dans les douleurs modérées à sévères.

CONTEXTE

Dans le palier 2, l'alternative au tramadol par voie orale comprend uniquement l'association paracétamol + codéine depuis que l'Agence européenne du médicament (EMA) a recommandé en 2009 l'arrêt de la commercialisation de l'association paracétamol + dextropropoxyphène (DXP). Ce retrait d'AMM était principalement motivé par le risque de décès en cas de surdosage, mais également par le risque d'hypoglycémie induit par le DXP. Dans une enquête menée auprès de 350 médecins généralistes de Midi-Pyrénées en septembre 2009, ces derniers envisageaient dans les douleurs aiguës, de remplacer l'association paracétamol + DXP par l'association paracétamol + codéine ou par paracétamol + tramadol, et dans les douleurs chroniques, de prescrire le paracétamol seul à fortes doses, puis en cas d'inefficacité, le tramadol [1]. Celui-ci présentant des effets indésirables non négligeables, il était important de suivre le retentissement éventuel d'une prescription accrue de cette molécule.

ENQUETE NATIONALE SUR LE TRAMADOL EMERGENCE D'UN SIGNAL

En France, dans ce contexte annoncé de report des prescriptions du DXP vers d'autres antalgiques, une enquête nationale de pharmacovigilance a été mise en place afin de suivre les risques potentiels liés au tramadol. Cette enquête, portant sur la période du 01.08.10 au 31.07.11 et sur l'analyse des notifications spontanées, a permis de confirmer les grandes lignes du profil de tolérance du tramadol (effets indésirables psychiatriques, neurologiques, gastro-intestinaux) mais aussi de mettre en évidence un risque d'hypoglycémie, non mentionné dans les monographies des spécialités concernées [2].

Ces cas, comme les autres cas français publiés, d'hypoglycémie sous tramadol et répertoriés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, surviennent rapidement après la mise sous traitement (en moyenne dans les 5 jours), utilisé à posologie usuelle. Le plus souvent, il s'agit de sujets âgés de 70 ans en moyenne, présentant dans plus de la moitié des cas au moins un facteur de risque d'hypoglycémie, généralement un diabète (presque 1 fois sur 2) ou une insuffisance rénale (1 fois sur 6) [3].

PLAUSIBILITE PHARMACOLOGIQUE

Les effets pharmacologiques du tramadol sont liés, d'une part, à un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes μ , et d'autre part, à une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [4]. Ces deux propriétés pourraient expliquer la survenue d'hypoglycémie.

Une étude expérimentale a mis en évidence une diminution dose-dépendante des concentrations sanguines de glucose après administration de tramadol chez le rat non diabétique et chez le rat rendu diabétique (pour une posologie de tramadol environ 20 à 100 fois inférieure à celle utilisée chez le rat non diabétique) [5]. Cet effet était aboli suite à une administration de naloxone, révélant une implication de la composante opiacée du tramadol sur les récepteurs μ . Les auteurs suggéraient que l'hypoglycémie induite par le tramadol soit liée à une augmentation de l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques (non insulino-médiée) et/ou à une inhibition de la néoglucogénèse hépatique [5].

Une autre étude a montré que le circuit de régulation de la sérotonine aurait un impact sur le métabolisme du glucose, la sérotonine augmentant les concentrations d'insuline chez la souris [6]. Cette hypothèse faisant intervenir la sérotonine semble la moins probable [7].

DONNEES PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUES

Devant le **signal issu de la notification spontanée**, il était nécessaire d'évaluer si le tramadol était associé à un risque accru d'hospitalisation pour hypoglycémie (événement clinique associé à un **taux de décès important chez les patients diabétiques**). De plus, une **hypoglycémie prolongée et profonde** peut entraîner des **dommages cérébraux** ainsi qu'une **arythmie cardiaque fatale** [7].

Une récente étude de cohorte sur **plus de 330 000 patients**, combinant une étude cas-témoin nichée et une analyse en case-crossover, a montré notamment que **le risque d'hospitalisation pour hypoglycémie est plus que doublé pour les patients sous tramadol par rapport à ceux sous codéine, dans les trente jours suivant le début du traitement**. Dans cette cohorte, **l'incidence globale des hospitalisations pour hypoglycémie** était de **0,7 pour 100 patients-années** [7]. La **rareté de cet effet indésirable** expliquerait donc qu'il n'ait **pas émergé des études randomisées** et qu'il ne fasse donc pas partie des effets indésirables mentionnés dans les mentions légales des médicaments contenant du tramadol [7].

MODIFICATION DES RCP

En juillet 2013, après avoir analysé le signal identifié par la France, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'EMA, a estimé qu'il était **nécessaire de mettre à jour** le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des spécialités à base de tramadol afin d'y ajouter le risque d'hypoglycémie.

A l'heure actuelle, l'hypoglycémie ne figure toujours pas dans le RCP des spécialités contenant du tramadol.

Devant toute hypoglycémie, pensez à évoquer la responsabilité potentielle du tramadol.

1. Bismuth S et al. Which analgesic after dextropropoxyphene withdrawal? A survey in a sample of general practitioners in Southwest of France. *Thérapie* 2011;66:25-8.
2. Abadie D et al. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. "Serious" adverse drug reactions with tramadol: a 2010-2011 pharmacovigilance survey in France. *Thérapie* 2013; 68:77-84
3. Bourne C et al. Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:1063-7.
4. Gillen C et al. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;362:116-21.
5. Cheng JT et al. Plasma glucose-lowering effect of tramadol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2001; 50:2815-21.
6. Donovan MH, Tecott LH. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci* 2013;7:36.
7. Fournier JP et al. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for hypoglycemia in Patients with Noncancer Pain. *JAMA Intern Med* 2015; 175:186-93.

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Ductopénie sous chlorpromazine

Le CRPV a reçu un signalement concernant un patient de 40 ans présentant une oligophrénie sans autre antécédent notable. Mi-2014, un traitement par Largactil® (chlorpromazine), alprazolam et Lepticur® (troatépine) est instauré pour ses troubles psychiatriques. Trois semaines plus tard, le patient est hospitalisé pour un ictère cholestatique. Le bilan biologique retrouve une cytolyse prédominant en ALAT (233 UI/L) et une cholestase avec une bilirubine conjuguée à 350 µmol/l, des PAL à 165 UI/L, des GGT à 100 UI/L. Un bilan exhaustif (sérologies virales, bilan auto-immun, bilan cuprique) est réalisé et revient négatif ; l'imagerie élimine un obstacle sur les voies biliaires. Une ponction-biopsie hépatique est réalisée ; elle retrouve une ductopénie sévère, sans lésion inflammatoire ni fibrose. Dans l'hypothèse d'une hépatite médicamenteuse, la chlorpromazine, l'alprazolam et la troatépine sont stoppés.

Dans les mois qui suivent, l'évolution est défavorable, avec majoration de l'ictère, altération progressive de l'état général, amaigrissement et dénutrition. Une nouvelle biopsie, réalisée environ 5 mois après l'arrêt des médicaments, retrouve une ductopénie touchant 100% des espaces portes. A 11 mois de l'arrêt des médicaments, le patient présente toujours une cholestase importante (bilirubine conjuguée à 300 µmol/l, PAL à 752 UI/L, GGT à 100 UI/L), ainsi qu'une cytolyse (ALAT 117 UI/L, ASAT 133 UI/L).

DONNEES DE LA LITTERATURE

Les données de la littérature nous permettent d'incriminer en premier lieu la chlorpromazine. D'une part, **l'alprazolam est très peu décrit pour entraîner des atteintes hépatiques cholestatiques** (une seule référence dans la base de données Hépatox), et les cholestases persistantes ne sont pas rapportées avec ce médicament.

D'autre part, les **atteintes hépatiques** ne sont **pas décrites** pour la **troatépine**. En revanche, les **cholestases sont très bien décrites pour la chlorpromazine** dans la monographie du médicament et les ouvrages de référence.

Concernant la description des cholestases sous chlorpromazine, cf. encadré central page suivante.

EVOLUTION DES CHOLESTASES

En ce qui concerne l'évolution de ces cholestases prolongées, il semble que dans la plupart des cas, des **anomalies biologiques persistent malgré l'amélioration clinique**. Les biopsies de contrôle retrouvent souvent l'infiltrat inflammatoire, associé à une fibrose à différents degrés. La ductopénie, selon les cas, reste stable ou progresse. La **régression des symptômes malgré la persistance de la ductopénie pourrait être expliquée par le développement d'un circuit alternatif de drainage de la bile** [9]. Par ailleurs, quelques cas rapportent une évolution vers une cirrhose plusieurs années après l'arrêt du médicament [10].

La plupart des cas publiés étant antérieurs aux années 1970, il n'est pas décrit d'observation ayant conduit à une transplantation. Certains patients sont décédés des suites de cette atteinte hépatique : Moradpour et al. citent ainsi le cas d'un homme ayant présenté une hémorragie digestive fatale suite à une rupture des varices œsophagiennes, après 76 mois de cholestase symptomatique [10].

DONNEES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

On retrouve également plusieurs signalements d'hépatites cholestatiques sous chlorpromazine dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. Dans la grande majorité d'entre eux, **l'amélioration clinique et la normalisation biologique sont rapides à l'arrêt du médicament**. Cependant, il existe quelques **rare cas** décrivant une **atteinte hépatique chronique**. Les résultats d'éventuelles biopsies ne sont pas précisés.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le **mécanisme physiopathologique des cholestases et des ductopénies sous chlorpromazine n'est pas complètement élucidé**. Selon certains auteurs [9], elles pourraient être **d'origine immuno-allergique**, avec une réaction du système immunitaire dirigée contre les cellules hépatiques à la

surface desquelles le médicament s'est fixé. Par ailleurs, l'hypothèse d'une **hépatotoxicité directe** du médicament est évoquée. Il a ainsi été suggéré que certains patients présentent une **idiosyncrasie** dans le métabolisme de la chlorpromazine, conduisant à la **formation de radicaux libres toxiques**. Ainsi, les patients qui montrent de **faibles**

capacités de sulfoxydation et d'hydroxylation seraient plus susceptibles de développer un ictère sous chlorpromazine [10].

QUID DES AUTRES ANTIPSYCHOTIQUES ?

Les cholestases sont **considérées comme un effet de classe** des phénothiazines, bien qu'elles semblent **plus fréquentes avec la chlorpromazine** [11]. Là encore, il s'agit majoritairement d'atteintes rapidement régressives à l'arrêt du médicament. Cependant, on retrouve quelques cas rapportés isolés de ductopénie sous prochlorperazine [12] ou thioridazine [13]. En ce qui

concerne les **autres antipsychotiques**, un cas a été décrit avec l'**halopéridol**, une butyrophénone dont la **structure est proche de celle des phénothiazines** [14]. Les réactions d'hépatotoxicité croisées entre les phénothiazines semblent très rares [11]. Toutefois, il paraît **prudent d'éviter cette classe d'antipsychotiques** chez les patients présentant des **antécédents d'atteinte hépatique sous chlorpromazine**.

Au total, devant la survenue d'un ictère sous chlorpromazine, il est prudent d'arrêter ce traitement précocement.

8. Velayudham LS and Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:287-304.
9. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26 Suppl 1:31-5. Review.
10. Moradpour D et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1437-41.
11. Selim K and Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology* 1999;29:1347-51.
12. Lok AS and Ng IO. Prochlorperazine-induced chronic cholestasis. *J Hepatol* 1988;6:369-73.
13. Harindhanavudhi T et al. Drug-induced intrahepatic cholestasis/vanishing bile duct syndrome secondary to thioridazine: a case report and a re-visit of the phenothiazines. *73rd Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology*: abstr. 412, 3 Oct 2008.
14. Dincsoy HP and Saelinger DA. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1982;83:694-700

Vaccins contre les rotavirus et invagination intestinale aiguë

Rotarix® et Rotateq® sont 2 vaccins vivants par voie orale indiqués dans la prévention des gastroentérites (GE) à rotavirus chez les nourrissons respectivement âgés de 6 à 24 semaines et de 6 à 32 semaines. Le Rotarix® est un vaccin monovalent, commercialisé depuis 2006 et le Rotateq® est un vaccin pentavalent disponible depuis 2007.

CONTEXTE

En novembre 2013, le **Haut Conseil de la Santé Publique (HSCP)**, prenant en compte les **données actualisées** concernant la **morbi-mortalité de la GE en France**, avait **recommandé l'introduction de la vaccination des nourrissons** (selon un schéma à 2 doses et 3 doses respectivement pour le Rotarix® et Rotateq®) **contre les infections à rotavirus**. Cette recommandation était émise sous condition d'un ratio coût/efficacité acceptable et de la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance, initié en 2012, relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës (IIA) dont le risque devait faire l'objet d'une information aux familles [15].

Le 31 mars 2015, l'ANSM a mis en ligne les résultats du **1^{er} rapport du suivi national de pharmacovigilance** des vaccins contre le rotavirus présentés devant le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) : ce rapport mettait en avant la **survenue d'IIA, représentant 24 % des effets indésirables graves**, et d'évolution **potentiellement fatale** [16-18].

Dès la publication de ces résultats, la **Commission de Transparence de la Haute Autorité de santé (HAS)** a estimé que le **Service Médical Rendu (SMR) de ces 2 vaccins était insuffisant et s'est opposé à leur remboursement** (demandé par les titulaires d'AMM en 2014) [19] puis en mai 2015, le **HCSP** a annoncé qu'il **ne recommandait plus la vaccination contre le rotavirus** [20].

EPIDEMIOLOGIE ET PHARMACO EPIDEMIOLOGIE DES GASTROENTERITES AIGUËS

En France, les **gastroentérites aiguës à rotavirus (GEA-RV)** donnent lieu chaque année, chez les enfants âgés de moins de 3 ans, à environ 155 000 consultations en médecine générale, **30 000 recours aux urgences hospitalières** (période 2009-2012) et **14 000 hospitalisations**. Des hypothèses basses et hautes conduisent à des estimations du **nombre moyen de décès liés à une GEA-RV de 7,6 et 17,3 par an respectivement**. On observe une diminution significative, estimée à 7,8 % par an, du nombre de décès au cours de la période 1999-2010. Cette tendance pourrait être la conséquence d'une amélioration des pratiques de prise en charge des diarrhées du nourrisson et/ou d'un possible impact de la vaccination des nourrissons contre les rotavirus (couverture vaccinale estimée de 7 à 9 % chez les nourrissons chaque année).

Le décès par GEA-RV étant un événement rare dans les pays industrialisés, l'impact de la vaccination sur la réduction de la mortalité par GEA-RV a été évalué dans les **pays à plus faibles revenus**, confirmant le **bénéfice de la vaccination, avec une réduction de mortalité de 22 à 41 % selon les pays** [15].

Les **différentes méta-analyses** publiées récemment démontrent un **impact bénéfique**, dans les **pays industrialisés**, de la vaccination des nourrissons contre les

rotavirus, qui **réduit le taux d'hospitalisation de plus de 80 %** [15].

La vaccination contre les GEA-RV bénéficie également aux personnes non éligibles à la vaccination (enfants, adolescents, adultes) grâce à l'immunité de groupe. Il a été observé une **réduction de l'incidence des GEA-RV dans les tranches d'âge non ciblées par la vaccination variant de 17 à 76 %**, selon les études et les niveaux de couverture vaccinale [15].

Pendant la saison hivernale, la circulation concomitante d'autres agents infectieux affectant les nourrissons, dont les virus respiratoires, augmente le recours aux systèmes de soins et crée des difficultés d'organisation des services de pédiatrie qui doivent faire face à une augmentation importante des consultations et des besoins d'hospitalisation. La co-circulation des rotavirus et du virus respiratoire syncytial majeure en outre les risques d'infection nosocomiale [15].

RAPPEL SUR LES IIA SPONTANÉES

L'IIA correspond à la **pénétration d'un segment intestinal dans le segment immédiatement en aval**, conduisant à une **compression nerveuse** responsable des 1^{ers} signes: pâleur et vomissements. Surviennent ensuite une **compression lymphatique, veineuse puis artérielle** responsables d'une **ischémie** puis d'une **nécrose de la paroi digestive**. La **triade symptomatique associée** : **crises douloureuses abdominales paroxystiques, vomissements alimentaires** avec refus du biberon et **rectorragies**. Puis apparaissent des signes de **choc, déshydratation** qui traduisent l'installation de **lésions intestinales irréversibles**.

Dans la population générale, l'IIA est dite **primitive dans 90 % des cas** et survient dans un **contexte de virose** (qu'elle soit d'origine ORL ou digestive) qui expliquerait la présence d'une adénolymphite mésentérique, elle-même responsable d'un hyper-péristaltisme localisé entraînant l'invagination. L'incidence est maximale autour de **l'âge de 6 mois**, avec une **prédominance masculine**. Le **diagnostic est échographique**. Le traitement médical (**lavement opaque et/ou lavement pneumostatique**) permet de **réduire l'IIA dans environ 50 à 70% des cas**. En l'absence de réduction par lavement, une **réduction chirurgicale** est nécessaire, quelquefois associée à une **résection digestive** s'il existe une nécrose. L'IIA est une **urgence chirurgicale** dont le diagnostic rapide améliore le pronostic et diminue l'incidence de la nécrose digestive.

Dans **l'étude prospective française EPISTUDY** (épidémiologie de l'IIA idiopathique chez l'enfant de moins de 1 an) **aucun décès** n'avait été signalé [21].

ROTARIX®, ROTATEQ® ET IIA : RISQUE IDENTIFIÉ ET CIBLE DANS LE PLAN DE GESTIONS DES RISQUES

Les IIA font partie des risques identifiés dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) des 2 vaccins, bien qu'aucun cas d'IIA n'ait été identifié lors des essais cliniques.

Ce risque d'IIA a été mis en évidence en 1999 avec le Rotashield®, 1^{er} vaccin anti-rotavirus commercialisé aux USA en 1998. Cet effet indésirable, survenant majoritairement dans la semaine suivant la vaccination, a conduit au retrait du marché du Rotashield® moins d'un an après en raison de cas d'IIA parfois mortelles. Ce risque a été confirmé par une étude épidémiologique qui a estimé l'excès de risque d'IIA avec ce vaccin à 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés [22].

ROTARIX®, ROTATEQ® ET IIA : RESULTATS DU SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE [16-17] (Commercialisation-31.10.2014)

- ✦ 201 EI graves sur 508 notifications recueillies
- ✦ 75 % d'EI digestifs dont 35% de cas graves sous Rotarix® et 48% sous Rotateq®
- ✦ Dont survenue d'IIA < 1 mois après la vaccination (50 à 60% survenant dans les 7 jours après la vaccination)
- ✦ IIA associées à des critères de gravité :
 - Hospitalisation en réanimation pour 5,7% des enfants vaccinés par Rotarix® et 8,3% par Rotateq®
 - Décès (2,8% pour le Rotarix® et 8,3% pour le Rotateq®).
- ✦ Les IIA post vaccinales surviennent très majoritairement après la prise de la 1^{ère} dose pour le Rotarix® (90 % des observations) ou de la 1^{ère} ou 2^{nde} dose pour le Rotateq® (respectivement 50 et 37 % des cas).
- ✦ Âge médian de 3 mois.
- ✦ Evolution non spontanément favorable dans la quasi-totalité des cas avec recours à un traitement :
 - Dans près de 40 % des cas, une réduction par lavement
 - Entre 25 % à 35 % d'interventions chirurgicales (dont résections digestives) respectivement pour le Rotateq® et le Rotarix®.
- ✦ IIA post vaccinales identifiées plus sévères que les IIA spontanées : complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital de 8,5% (4/47 IIA post vaccinales)
- ✦ L'incidence des IIA post vaccinales est similaire pour les 2 sexes (avec par exemple un sexe ratio G/F à 0,88), à la différence des IIA spontanées plus

En ne prenant en compte que les IIA survenues dans les 7 jours suivants la vaccination, l'incidence des IIA post vaccinales notifiées est de 5,68 [3,4-8,7]/100 000 nourrissons vaccinés et 4,32 [1,6-9,4]/100 000 nourrissons vaccinés respectivement pour Rotarix® et Rotateq®, ce qui est très proche du nombre de cas attribuables estimé dans les études épidémiologiques anglo-saxonnes, soit 6/100

000 nourrissons vaccinés [23]. L'incidence réelle pourrait être plus élevée, tous les cas n'étant pas notifiés. Le taux élevé de complications graves post vaccinales (8,5%, identifié dans le suivi national de pharmacovigilance) pourrait s'expliquer par un âge plus jeune des nourrissons vaccinés (âge médian 3 mois), les IIA spontanées survenant plutôt vers 6 mois, ou par un retard de prise en charge (banalisation des symptômes post vaccination ?) [16-17].

A noter que le CTPV a souligné un taux de notifications d'EI graves avec les vaccins contre le rotavirus de l'ordre de 45,7/100 000 vaccinés. Ce taux est bien supérieur aux incidences d'EI graves sous d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal, comme le Prevenar® (2,2/100 000 doses), au d'autres vaccins vivants (vaccin contre la varicelle : 2,6/100 000 doses, vaccin ROR® (données finlandaises : 5,3/100 000 vaccinés) [16-17].

VACCIN ANTIROTAVIRUS ET IIA : PLAUSIBILITE BIOLOGIQUE

Les vaccins contre le rotavirus sont vivants et administrés par voie orale. Ils induisent chez certains enfants une adénolymphite digestive, anomalie locale qui favorise l'invagination intestinale.

Cela est bien corroboré par le fait que le pic des IIA soit observé à J7 de la vaccination, c'est-à-dire au moment du pic de l'excrétion vaccinale dans les selles, et ce surtout après la 1^{ère} dose (la souche vaccinale n'étant plus autant détectée dans les selles après administration de la 2^{nde} dose). Il existe donc une plausibilité biologique à la survenue de ces IIA post vaccinales [24-25].

Au total, bien que ce rapport confirme la survenue d'IIA après administration de vaccins à rotavirus avec une incidence avoisinant 6/100 000 vaccinés (incidence se trouvant dans la fourchette de ce qui est indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits) il en souligne toute la sévérité (qui semble supérieure aux IIA spontanées).

Il est très important pour les professionnels de santé de garder en mémoire les signes cliniques d'appel de l'IIA et d'en informer les familles afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.

[15] HCSP : avis et rapport - recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus, 29 novembre 2013

<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>

[16] ANSM: compte-rendu du CTPV, 9 décembre 2014

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61b37f7840f226a9202510d20c48e346.pdf

[17] ANSM: compte-rendu du CTPV, 10 février 2015

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9224c28767f1efb700e683cd13a5106e.pdf

[18] ANSM : Vaccins contre le rotavirus (RotaTeq et Rotarix) et rappel sur la prise en charge de l'invagination intestinale aiguë du nourrisson - Point d'Information, 31 mars 2015

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-contre-les-rotavirus-RotaTeq-et-Rotarix-et-rappel-sur-la-prise-en-charge-de-l-invagination-intestinale-aigue-du-nourrisson-Point-d-Information>

[19] HAS: ROTARIX et ROTATEQ, vaccins anti-rotavirus, avis de la CT du 1 avril 2015

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2009660/fr/rotarix-et-rotateq-vaccins-anti-rotavirus

[20] HCSP : avis et rapport - Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons, 21 avril 2015

<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>

[21] Fotso Kamdem A et al. Épidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de un an. Résultats de l'étude Epistudy. *BEH* 2012; 10-11:138-43.

[22] Murphy TV et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344:564-572.

[23] Carlin JB et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's national immunisation program. *CID* 2013a. doi: 10.1093/cid/cit520.

[24] Robinson CG et al. Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: Is intussusception biologically plausible? *JID* 2004; 189:1382-7.

[25] World Health Organization. Weekly epidemiological record. No. 5, 2013, 88, 49-64 <http://www.who.int/wer>.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

**Déclaration possible sur
INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

OU

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 : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

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

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Valérie LERIVEREND, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : juin 2015.