

Syndrome malin avec dompéridone

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE:

1. Connaître les signes et les symptômes du syndrome neuroleptique malin;
2. Identifier les médicaments susceptibles de causer un syndrome neuroleptique malin;
3. Comprendre le traitement d'un syndrome neuroleptique malin.

Le syndrome neuroleptique malin (SNM) est une réaction indésirable rare mais mortelle dans 12 % à 20 % des cas¹. Dans la littérature médicale, un seul cas de SNM secondaire à la prise de dompéridone a été rapporté en 1992². Dans la majorité des cas, le SNM survient à la suite de la prise d'antipsychotiques classiques, mais des cas ont déjà été rapportés avec des antipsychotiques atypiques et d'autres antiémétiques comme la métoclopramide¹. L'objectif de cet article est de présenter le cas d'un garçon ayant développé un SNM à la suite de la prise de dompéridone.

Le SNM est une réaction idiosyncrasique rare dont les causes sont encore méconnues³. Le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, quatrième édition, révision textuelle (DSM-IV TR) établit des critères pour diagnostiquer le SNM⁴. À la prise d'un antipsychotique doivent s'ajouter la fièvre et la rigidité, en plus

de deux symptômes ou plus parmi les suivants : diaphorèse, dysphagie, tremblement, incontinence, état mental altéré, mutisme, tachycardie, tension artérielle labile, leucocytose et élévation du taux de créatine kinase (CK)⁴. La limite des critères du DSM-IV est que la prise d'antipsychotiques est sous-jacente à la survenue des symptômes. Or, les symptômes suggérant un SNM peuvent survenir avec d'autres médicaments ou en cessant un médicament. D'autres auteurs rapportent l'utilisation de critères plus souples, ne tenant pas compte de la prise d'antipsychotiques^{5,6}. La présentation clinique d'un SNM est généralement caractérisée par une fièvre de plus de 38 °C, pouvant atteindre 41 °C, et est généralement accompagnée d'une élévation des CK à plus de 1000 IU/L, reflet de la rhabdomyolyse secondaire à la rigidité musculaire^{5,6}. On rapporte aussi une fonction hépatique per-

turbée avec élévation des transaminases, de la lactate déshydrogénase et de la phosphatase alcaline, une leucocytose de $10 \times 10^9/L$ à $40 \times 10^9/L$, une perturbation électrolytique (hypocalcémie secondaire à la rétention de calcium intracellulaire, hypomagnésémie, hypo ou hypernatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique et faible concentration en fer observées), des anomalies rénales, conséquence de la rhabdomyolyse avec myoglobulinurie, signe de dommages tubulaires, une coagulation altérée, une hypoxie et un électrocardiogramme (ECG) anormal^{5,7}.

Notons que la plupart de ces anomalies sont généralement non spécifiques au SNM. La présentation clinique observée chez les enfants et les adolescents semble similaire à celle observée chez les adultes⁵. Le diagnostic de SNM repose sur un diagnostic différentiel. L'hyperthermie maligne, la catatonie létale, le syndrome sérotoninergique, les intoxications avec les produits d'abus (p. ex., cocaïne, *ecstasy*) et le syndrome anticholinergique central doivent être exclus⁵. Les autres maladies neurologiques et médicales, comme les infections du système nerveux central, les infections systémiques et l'accident vasculaire thrombotique ou hémorragique, doivent également être considérées¹.

Bien qu'initialement associé aux antipsychotiques typiques, le SNM peut également se produire avec des antipsychotiques atypiques, certains antinauséux et d'autres composés agissant sur la neurotransmission dopaminergique centrale⁵. Plusieurs neuroleptiques ont été associés à la survenue de SNM, notamment l'aripiprazole, la chlorpromazine, la clozapine, la fluphénazine, l'halopéridol, l'olanzapine, la palipéridone, la perphénazine, la quétiapine, la rispéridone, la thioridazine et la ziprasidone. Chez les patients traités par des neuroleptiques, la fréquence de SNM varie entre 0,02 % et 3 %⁸.

En outre, des cas de SNM ont été rapportés avec les antiémétiques suivants : dompéridone, dropéridol, métoclopramide, prochlorperazine et prométhazine⁹. En pédiatrie, Croarkin et coll. ont publié en 2008 une série de 20 cas de SNM impliquant la clozapine (n = 3), la rispéri-



Cas clinique

1^{re} partie - Présentation du patient

A.B., 12 ans, est atteint d'un syndrome polymalformatif avec encéphalopathie dysgénétique non épileptogène et quadriparésie spastique, ainsi que de plusieurs autres comorbidités (cécité, trouble de la déglutition, reflux gastro-œsophagien important avec gastrostomie et fundoplicature de Nissen, asthme avec micro-aspiration chronique, insuffisance surrénalienne iatrogène, douleurs musculo-squelettiques, constipation, agitation, insomnie, luxation de la hanche gauche, scoliose et ostéopénie).

Présentant de nombreux problèmes de santé et de développement, il est bien connu de l'établissement où il a été réadmis en 2011 pour un épisode de détresse respiratoire d'étiologie imprécise. Durant la journée précédente, son état général était normal. Cependant, en soirée, il s'est mis à se plaindre d'avoir soif, demandant sans cesse de l'eau. Sa mère a remarqué qu'il était en diaphorèse importante et qu'il présentait une tachypnée soutenue; elle a donc appelé une ambulance. À son arrivée à l'urgence (JO), l'état de A.B. était précaire et s'était détérioré en cours de route : il présentait une fièvre importante (41,1 °C en prise rectale), une érythrodermie généralisée, une hypertension majeure (169/116 mmHg) avec tachycardie (200 battements/minute) ainsi qu'une détresse respiratoire avec tachypnée et cyanose péri-buccale. Il était aussi beaucoup plus spastique qu'à l'habitude et extrêmement agité. Après évaluation, on lui a administré des bolus de normal salin ainsi qu'une antibiothérapie (céfotaxime et vancomycine), un choc septique ayant été suspecté. Un traitement énergétique du bronchospasme (hydrocortisone, salbutamol et sulfate de magnésium par voie intraveineuse, et ipratropium en nébulisation) est tenté, avec peu d'effet toutefois. Son état respiratoire force une intubation endotrachéale effectuée sans complication. Il est ensuite transféré aux soins intensifs. Son bilan comparatif à l'admission est décrit au **tableau 1**. Il est à noter qu'un dépistage toxicologique effectué à l'arrivée s'est avéré négatif.

done (n = 6), l'olanzapine (n = 5), la ziprasidone (n = 1), l'aripiprazole (n = 3) et des combinaisons de neuroleptiques atypiques (n = 2)⁶. Neuhut et coll. ont aussi publié une série de 20 cas pédiatriques en 2009¹⁰. Ainsi, ces deux revues présentent un total de 23 cas différents. La dompéridone est quant à elle un antagoniste des récepteurs dopaminergiques¹¹. Cette molécule ne traverse pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique^{11,12,13}. Toutefois, des effets indésirables extrapyramidaux ont été observés (< 1/10 000 cas)¹¹. Un cas de syndrome neuroleptique malin a déjà été rapporté

en 1992 chez une patiente prenant 30 mg de dompéridone trois fois par jour pour traiter une gastroparésie diabétique².

De façon générale, le SNM survient rapidement dans les deux premières semaines d'exposition aux médicaments, mais il peut survenir après plusieurs mois, voire plusieurs années d'utilisation¹⁶. Troller et coll. ont recensé, dans une revue documentaire sur le SNM, un début d'apparition variant entre 2 et 270 jours⁴. Dans la revue de cas pédiatriques de Croarkin et coll., le délai d'apparition variait entre quelques heures et quatre mois⁶. Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre la durée d'exposition à un antipsychotique ou à une dose toxique et la survenue du SNM. Un dosage de neuroleptique élevé, une augmentation des doses sur un intervalle de temps court, une administration parentérale et le changement d'un neuroleptique pour un autre

sont les facteurs de risque les plus probables. Outre les médicaments, des problèmes psychiatriques (p. ex., troubles émotionnels, perception sensorielle altérée, agitation psychomotrice, catatonie, etc.), le retard mental, les maladies neurologiques, des anomalies génétiques, une température ambiante élevée, la déshydratation (pouvant être une cause ou une conséquence du SNM), les traumatismes, la chirurgie et les infections pourraient augmenter le risque de survenue du SNM^{5,8}.

La pathogenèse du SNM n'a pas encore été clairement élucidée¹⁴. Le SNM semble résulter d'une neurotransmission dopaminergique diminuée¹⁴. La neurotransmission dopaminergique altérée au niveau de l'hypothalamus expliquerait l'hyperthermie et l'instabilité du système nerveux autonome et celle au niveau du corps strié, la rigidité et les tremblements (symptômes parkinsoniens). La réduction de la transmission dopaminergique peut résulter du retrait soudain d'un agent dopaminergique (p. ex., antiparkinsonien) ou de l'introduction d'un agent bloquant la transmission (p. ex., neuroleptiques, antiémétiques). D'autres neurotransmetteurs pourraient également être en cause, comme la sérotonine et l'acétylcholine. Un effet direct du produit sur les muscles squelettiques périphériques semble également intervenir et provoquer la rigidité, la rhabdomyolyse et l'hyperthermie. Des modifications fonctionnelles des mitochondries, accompagnées d'altérations du métabolisme cellulaire, expliqueraient les dommages musculaires⁵.

Imputabilité

Un résultat de 5 est obtenu à l'aide de l'algorithme de Naranjo, ce qui indique un lien probable entre le SNM présenté par A.B. et la prise de dompéridone¹⁵. Plusieurs arguments militent en faveur de cette imputabilité. Le patient était fébrile, rigide, et présentait des taux sanguins de CK élevés avec une tension artérielle labile, de la tachycardie, de la tachypnée et une diaphorèse. Son statut mental était fluctuant. De plus, les atteintes avec présentations cliniques similaires mais dont l'apparition pourrait être liée à d'autres traitements que la dompéridone ont été exclues, tout comme d'autres maladies neurologiques et médicales. Parmi les médicaments pris par le patient, seule la dompéridone semble pouvoir provoquer un SNM. De fait, A.B., dont la médication est gérée par sa mère, ne semble pas avoir pris d'autres médicaments ou avoir eu une modification récente de son traitement. Un cas de SNM consécutif à la prise de dompéridone a d'ailleurs déjà été rapporté dans la littérature médicale. Malgré le fait qu'elle ne passe quasiment pas la barrière hémato-encéphalique, elle est, comme le métoclopramide, apparentée aux antipsychotiques et le SNM est une manifestation indésirable observée chez les patients traités par des neuroleptiques. En outre, l'état clinique du patient s'est



Cas clinique 2^e partie - Évolution de la réaction

À son arrivée dans l'unité (J0), l'état clinique d'A.B. s'est amélioré. Sa fièvre a diminué (39,2 °C), sa tension artérielle et sa fréquence cardiaque sont à la baisse (117/55 mmHg et 159 battements/minute). Son état hémodynamique est stable et ne nécessite pas l'ajout d'un vasopresseur. De plus, il présente un bon débit urinaire. Son antibiothérapie est modifiée en faveur d'une association de piperacilline/tazobactam avec métronidazole, compte tenu d'un antécédent de sepsie suspecté, d'origine gastrointestinale, au cours de la dernière année. Il est mis sous sédation avec de la morphine intermittente ainsi qu'avec une perfusion continue de midazolam par la suite. On lui prescrit aussi de l'hydrocortisone à dose supraphysiologique afin de couvrir son insuffisance surrénalienne chronique. Certains de ses médicaments usuels sont repris, dont la dompéridone qu'il prenait depuis plusieurs années. La radiographie pulmonaire ne révèle rien d'inquiétant. Les valeurs de laboratoire attirent toutefois l'attention de l'équipe traitante : ses leucocytes sont à $24,62 \times 10^9/L$ (valeurs normales = $4,5-13,5 \times 10^9/L$), le taux de CK augmente (638 U/L à 1 h 56, puis 2153 U/L à 6 h 38). Le bilan hépatique est normal.

Durant l'après-midi suivant (J1), A.B. est à nouveau victime d'un épisode de rigidité identique à celui qu'il a connu à l'arrivée aux urgences. Les CK augmentent jusqu'à 7183 U/L en soirée. L'ALT atteint 47 et l'AST, 124. On suspecte d'abord une réaction extrapyramidale secondaire à la dompéridone, que l'équipe traitante cesse immédiatement. On administre une dose de diphenhydramine. On pense toutefois aussi à la survenue d'un SNM attribuable à la dompéridone. Compte tenu de cette hypothèse, une dose de charge de dantrolène par voie intraveineuse à raison de 65 mg (soit 2,5 mg/kg) est administrée en 60 minutes compte tenu de l'état soutenu de la spasticité. Après avoir reçu la dose de diphenhydramine, le patient s'était calmé, mais il demeurait rigide et présentait encore une respiration haletante. Après l'injection de dantrolène, il se calme et devient beaucoup moins spastique. Il est alors possible de l'extuber.

S'ensuivront, dans les 24 heures suivantes, des épisodes intermittents de fièvre, de diaphorèse, d'agitation et de rigidité. L'équipe convient donc, afin de clarifier le diagnostic, d'administrer à nouveau de la diphenhydramine vu la réponse partielle obtenue antérieurement, puis d'attendre le plein effet avant de tenter une autre mesure. Cette dose ayant cette fois un effet minimal, on prescrit une dose d'entretien de dantrolène à raison de 25 mg par voie intraveineuse toutes les six heures (soit 1 mg/kg/dose), dose à laquelle il répond très bien (diminution de la température, de la rigidité et de l'agitation). La suspicion de SNM secondaire à la dompéridone est donc nettement renforcée.

A.B. reçoit le dantrolène pendant quatre jours au total (J1 à J4), en concomitance avec la diphenhydramine 25 mg par voie intraveineuse, administrée régulièrement toutes les six heures. A.B. est transféré à l'étage de pédiatrie au J5 après l'arrêt du dantrolène, compte tenu du retour à des valeurs normales de CK, de la diminution de la fièvre et de la spasticité, ainsi que de l'arrêt des épisodes de détresse respiratoire. Durant son séjour aux soins intensifs, aucune culture n'a révélé la présence d'un pathogène bactérien ou viral pouvant expliquer la détérioration respiratoire. Au J2, les antibiotiques ont été cessés. A.B. a présenté des sibilances à quelques reprises, bien soulagées grâce au salbutamol en inhalation. Lors de son transfert, il a conservé sa médication usuelle, sauf la dompéridone, qui a été cessée définitivement. On s'est assuré aussi de poursuivre la diphenhydramine régulière pendant au moins 48 heures.

amélioré à la suite du retrait de la dompéridone et de l'administration de dantrolène et de bromocriptine. Par ailleurs, le délai d'apparition entre l'instauration de la dompéridone et l'apparition du SNM est atypique (sept ans et huit mois), mais ce délai n'écarte pas complètement la possibilité de cet effet indésirable. Si le patient ne semble pas avoir apporté de modifications à son traitement peu avant l'apparition du SNM, l'évolution de son état clinique peut avoir contribué à la survenue du SNM (déshydratation, température corporelle élevée à l'admission qui n'était pas forcément causée par un SNM). En somme, même si A.B. est atteint de pathologies chroniques (p. ex., asthme, encéphalopathie non épileptogène impliquant une spasticité importante), la survenue d'un SNM ne peut s'expliquer uniquement par l'état clinique du patient préadmission.

En ce qui a trait aux autres médicaments utilisés par A.B., il est peu probable qu'un autre agent pris de manière régulière ait été en cause dans le SNM. Le montélukast, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, peut causer de la fièvre, des palpitations, une perturbation du bilan hépatique ainsi que de l'agitation chez certains utilisateurs¹⁶. Cependant, aucun cas de syndrome neuroleptique malin n'a été rapporté avec cette molécule. Ce médicament a été cessé transitoirement, la couverture de l'asthme étant

assurée par l'administration de stéroïdes. En ce qui a trait à la mélatonine, une neurohormone sécrétée par l'épiphyse pendant la nuit que A.B. prenait pour des problèmes de sommeil, on lui associe, rarement, de l'hypothermie, de la confusion, de la dysphorie, une diminution du seuil convulsif, des psychoses, de la désorientation, une augmentation des enzymes hépatiques ainsi que de la tachycardie, mais aucun cas de syndrome neuroleptique malin n'y est associé. Ces effets indésirables sont dissociés les uns des autres¹⁷. Un cas de syndrome de retrait a déjà été rapporté après un an d'utilisation. Toutefois, A.B. ne prenait de la mélatonine que depuis trois semaines, sans bénéfice observé.

Traitement

Étant donné la faible incidence du SNM, aucun essai clinique évaluant l'efficacité d'un traitement par rapport à un autre n'a été réalisé. Les recommandations sont donc basées sur les rapports de cas et les articles les analysant. Un diagnostic précoce et un retrait rapide du médicament responsable sont essentiels dans la gestion du SNM. Le traitement requiert généralement une admission aux soins intensifs avec suivi étroit des signes vitaux, soutien respiratoire, rénal, hémodynamique, et réduction de la température¹⁸. Le traitement pharmacologique

Suite à la page 52 ▶

Bilan comparatif des médicaments à l'admission du patient A.B.

Dénominations communes	Posologies	Commentaires
Baclofène	20 mg PO le matin et au coucher et 10 mg PO le midi	
Clonidine	150 mcg PO une fois par jour	Passage du timbre aux comprimés à dose équivalente sur 2 semaines en cours lors de l'admission
Naproxène	250 mg PO deux fois par jour	
Nitrazépam	2,5 mg PO le matin et 5 mg PO au coucher	
Mélatonine	3 mg PO au coucher	Depuis 3 semaines
Hydrocortisone	5 mg PO le matin et 2,5 mg PO au coucher	
Lansoprazole	15 mg PO deux fois par jour	
Dompéridone	10 mg PO trois fois par jour	
Polyéthylèneglycol	8,5 g PO un jour sur deux	
Glycopyrrolate	900 mg PO deux fois par jour	
Montélukast	10 mg PO une fois par jour	
Salmétérol/ fluticasone 250 mcg/25 mcg	2 inhalations deux fois par jour	
Ciclésionide 200 mcg	1 inhalation deux fois par jour	Si détérioration respiratoire
Prednisolone	35 mg PO une fois par jour pour sept jours	Si détérioration respiratoire
Amoxicilline/ acide clavulanique	500 mg PO deux fois par jour pour 10 jours	Si infection respiratoire ; dernière prise en mars 2011
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	95 mg TMP PO deux fois par jour pour 10 jours	En alternance chaque mois (prophylaxie infection urinaire)
Amoxicilline	440 mg PO trois fois par jour pour 10 jours	



Cas clinique 3^e partie - Fin de l'épisode

Le lendemain de son transfert en pédiatrie (J6), à la suite de la cessation du dantrolène, l'état du patient se détériore à nouveau : il redevient légèrement tachycarde (130 battements/min), tachypnéique (32 respirations/min), diaphorétique, et présente de la fièvre (38,3 °C). Son état respiratoire se détériore avec présence d'un bronchospasme. Il se plaint d'avoir à nouveau soif et les CK remontent à 359 U/L. On administre alors de la bromocriptine (2,5 mg via stomie, trois fois par jour). Deux jours plus tard (J8), le patient est apyrétique, il se sent bien et ses fonctions cardiorespiratoires s'améliorent. Les CK se normalisent, la diaphorèse disparaît, le bronchospasme et la spasticité diminuent. L'administration de la diphenhydramine est cessée (J10). Au J13, étant donné l'état stable du patient, on entreprend un sevrage graduel de la bromocriptine sur deux jours. Pour déceler d'autres causes traitables de ses symptômes, un bilan thyroïdien est effectué, révélant un « euthyroid sick syndrome », sans hyperthyroïdie. À son congé de l'hôpital, A.B. est de retour à son état de préhospitalisation, avec sa spasticité usuelle. Il ne présente plus de diarrhées et son état pulmonaire ne révèle aucun problème.

fréquences similaires dans les groupes ayant reçu le vaccin et dans les groupes placebo. Ils comprenaient des symptômes gastro-intestinaux, y compris douleur abdominale, diarrhée, selles molles, nausées et vomissements.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Pour signaler un événement indésirable ou un effet secondaire, contacter Crucell Vaccines Canada, une division de Janssen Inc. :

Tél. : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

Télé. : 1-866-767-5865

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu : Il existe des avantages pratiques évidents à administrer simultanément plus d'un vaccin, en particulier lors de la préparation d'un voyage à l'étranger ou si l'on craint que le patient ne se représentera pas pour terminer ses vaccinations. La plupart des antigènes utilisés couramment peuvent être administrés simultanément en toute sécurité à l'exception de ceux administrés par voie orale. Aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires cliniques importants n'a été observée. D'une façon générale, la réponse immunitaire à chacun des antigènes est adéquate et comparable à celle observée chez les patients qui reçoivent les vaccins à des moments distincts.

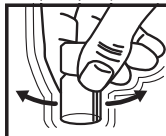
Interactions médicament-médicament : Il faut prévoir un intervalle minimum de 8 heures entre l'administration du vaccin typhique oral et encapsulé et celle de DUKORAL® (vaccin oral inactivé contre la diarrhée des voyageurs et le choléra). L'administration orale d'autres vaccins ou médicaments doit se faire au moins 1 heure avant ou 1 heure après l'administration de DUKORAL®. DUKORAL® a été administré à 55 sujets en concomitance avec le vaccin contre la fièvre jaune. La réponse anticorps contre la fièvre jaune a été similaire à celle observée chez les 58 sujets qui n'avaient reçu que le vaccin contre la fièvre jaune. Cependant, aucune donnée disponible ne permet d'évaluer la réaction immunitaire à DUKORAL® lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune, ni l'innocuité de cette administration concomitante. **Interactions médicament-aliment** : Étant donné que le vaccin est labile en milieu acide et que les aliments et/ou les boissons accroissent la sécrétion d'acide dans l'estomac et sont dès lors susceptibles d'entraver l'effet du vaccin, il faut éviter de boire et de manger 1 heure avant et 1 heure après la vaccination. Afin de protéger DUKORAL® du milieu acide de l'estomac, il doit être mélangé avec la solution tampon fournie (granules effervescents à dissoudre dans l'eau).

3 semaines avant le départ; deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose; troisième dose au moins 1 semaine après la deuxième dose et au plus tard 1 semaine avant le départ. • La protection contre le choléra commence approximativement 1 semaine après la prise de la troisième dose et dure environ 6 mois chez les enfants de 2 à 6 ans. • Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la première et de la deuxième (ou de la deuxième et de la troisième) dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination. **Rappel pour les enfants de 2 à 6 ans** : • Si le patient a reçu sa dernière dose 6 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection. • Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (3 doses) afin de renouveler la protection. **Renseignements importants concernant la prise de DUKORAL®** : Éviter de manger ou de boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin. Ne pas prendre d'autres médicaments 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin. N'utiliser que de l'eau fraîche pour préparer la solution tampon à laquelle le vaccin sera ajouté (voir la section « Comment préparer DUKORAL® » ci-dessous). **N'utiliser aucun autre liquide.**

Comment préparer DUKORAL® : Préparer la solution tampon et ajouter le vaccin conformément aux instructions ci-dessous :



1. Ouvrir le sachet de la solution tampon (bicarbonate de soude) et faire dissoudre les granules effervescents dans 150 ml (5 oz) d'eau fraîche.
Pour les enfants de 2 à 6 ans : jeter la moitié du mélange obtenu.



2. Secouer la fiole du vaccin (1 fiole = 1 dose).



3. Ajouter le vaccin à la solution de bicarbonate de soude. Bien mélanger et boire. Si le mélange n'est pas bu immédiatement, il doit être dans les 2 heures suivant sa préparation. Le conserver à température ambiante.

Dose oubliée : En cas d'omission de la deuxième ou de la troisième dose, elle pourra être prise n'importe quand au cours des 6 semaines suivant la dernière dose prise. Il faut éviter de manger et de boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Administration

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE DES VOYAGEURS CAUSÉE PAR ETEC : **Primovaccination des adultes et des enfants de 2 ans ou plus** : • 2 doses orales à au moins une semaine d'intervalle. • Première dose au moins 2 semaines avant le départ. • Deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le départ. • La protection contre la diarrhée des voyageurs causée par ETEC commence approximativement 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 3 mois. • Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la première et de la deuxième dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination. **Rappel pour les adultes et les enfants de 2 ans ou plus** : • Si le patient a reçu sa dernière dose 3 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection. • Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (2 doses) afin de renouveler la protection. **PRÉVENTION DU CHOLÉRA** : **Primovaccination des adultes et des enfants de 6 ans ou plus** : • 2 doses orales à au moins 1 semaine d'intervalle. • Première dose au moins 2 semaines avant le départ. • Deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le départ. • La protection contre le choléra commence approximativement 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 2 ans. • Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la première et de la deuxième dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination. **Rappel pour les adultes et les enfants de 6 ans ou plus** : • Si le patient a reçu sa dernière dose 2 à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection. • Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (2 doses) afin de renouveler la protection. **Primovaccination des enfants de 2 à 6 ans** : 3 doses orales à au moins 1 semaine d'intervalle en terminant au moins 1 semaine avant le départ. • Première dose au moins



Références des études

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR LE PRODUIT

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques

Classification en fonction de la fréquence :

Très fréquent :	≥1/10 (≥10 %)
Fréquent :	≥1/100 et <1/10 (≥1 % et <10 %)
Peu fréquent :	≥1/1,000 et <1/100 (≥0,1 % et <1 %)
Rare :	≥1/10,000 et <1/1,000 (≥0,01 % et <0,1 %)
Très rare :	<1/10,000 (<0,01 %), y compris les cas isolés

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Rare :	Diminution ou perte de l'appétit
Très rare :	Déshydratation

Affections du système nerveux :

Peu fréquentes :	Céphalées
Rares :	Étourdissements
Très rares :	Somnolence, insomnie, perte de connaissance, atténuation du sens du goût

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rares :	Symptômes respiratoires (y compris rhinite et toux)
---------	---

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquentes :	Diarrhée, crampes abdominales, douleur abdominale, gargouillements gastriques/abdominaux (gaz), gêne abdominale
Rares :	Vomissements, nausées
Très rares :	Mal de gorge, dyspepsie

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Très rares :	Transpiration, éruption cutanée
--------------	---------------------------------

Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

Très rares :	Douleur articulaire
--------------	---------------------

Troubles généraux et anomalies au point d'administration :

Rares :	Fièvre, malaise
Très rares :	Fatigue, frissons

Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation :

D'autres effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation sont énumérés ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Adénite

Affections gastro-intestinales : Flatulence

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Douleur, syndrome grippal, asthénie, frissons

Infections et infestations : Gastro-entérite

Affections du système nerveux : Paresthésie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée, expectorations accrues

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : Urticaire, œdème de Quincke, prurit

Affections vasculaires : Hypertension

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie Des essais cliniques ont démontré que DUKORAL® offrait une protection contre la diarrhée des voyageurs causée par *E. coli* entérotoxigène et contre le choléra causé par *V. cholerae* O1 (biotypes classique et El Tor). On estime que la protection contre la diarrhée causée par ETEC et contre le choléra commence environ une semaine après la fin de la primovaccination.

DURÉE DE L'EFFET

Effet sur le choléra : Les résultats cliniques ont montré une efficacité protectrice contre le choléra de 80 à 85 % pendant les six premiers mois dans toutes les tranches d'âge. Chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans, un suivi de 3 ans a démontré une efficacité protectrice moyenne de 63 % (sans dose de rappel). Aucune étude d'efficacité n'a eu lieu chez les enfants de moins de 2 ans mais l'efficacité protectrice dans la tranche d'âge allant de 2 à 6 ans est restée satisfaisante pendant les six premiers mois. **Effet sur ETEC :** L'efficacité protectrice vis-à-vis de l'ensemble des diarrhées des voyageurs varie en fonction de la prévalence d'ETEC. Les variations sont considérables selon les saisons et les régions géographiques. L'efficacité protectrice contre ETEC dure environ 3 mois.

SURDOSAGE

Les données relatives au surdosage sont limitées. Les effets indésirables signalés sont du même type que ceux observés après administration de la posologie recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La monographie de produit est disponible en communiquant avec Crucell Vaccines Canada, une division de Janssen Inc. au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

pharmaco- vigilance

► Suite de la page 49

comprend typiquement de la bromocriptine, du dantrolène ainsi que des benzodiazépines pour contrôler l'agitation¹⁹.

La bromocriptine peut être combinée aux mesures de soutien chez les patients présentant un SNM bénin à modéré. Il s'agit d'un agoniste dopaminergique central stimulant les récepteurs dopaminergiques dans le corps strié et améliorant les fonctions motrices mais présentant comme principal effet indésirable de l'hypotension²⁰. Chez les patients présentant une rigidité importante, une rhabdomyolyse et une hyperthermie extrême, le dantrolène par voie intraveineuse est préféré avec ou sans bromocriptine. Le dantrolène est un relaxant musculaire périphérique inhibant la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique,



Suivi et surveillance de la thérapie

- Température corporelle
- CK
- Fonction hépatique (AST, ALT, LDH, PAL)
- Leucocytes
- Électrolytes (Mg, Ca, K)
- Fonction rénale (Cl créat)
- ECG

RÉFÉRENCES : **1.** Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am.* 2000; 18(2): 317-25. **2.** Spirt MJ, Chan W, Thieberg M, et coll. Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. *Dig Dis Sci.* 1992; 37(6): 946-8. **3.** Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: Mechanisms, interactions and causality. *Mov Disord.* 2010; 25(12): 1780-90. **4.** American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, text revision. Washington DC. 2000; 795-98. **5.** Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin.* 2004; 22(2): 389-411. **6.** Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics in pediatric patients: A review of published cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(7): 1157-65. **7.** Trolor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23(6): 477-92. **8.** Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q.* 2001; 72(4): 325-36. **9.** Margetic B, Aukst-Margetic B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(5): 429-35. **10.** Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: A review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19(4): 415-22. **11.** Thomson Healthcare Series. Monographie de la dompéridone (MotiliumMD). [En ligne. Page consultée le 16 décembre 2011.] www.thomsonhc.com. **12.** Sharkey KA, Wallace JL. Treatment of Disorders of Bowel Motility and Water Flux; Anti-Emetics; Agents Used in Biliary and Pancreatic Disease. Dans: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e Edition [En ligne. Page consultée le 28 décembre 2011.] www.accesspharmacy.com/content.aspx?aid=16675372. **13.** Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, et coll. Domperidone : A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982; 24(5): 360-400. **14.** Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 870-6. **15.** Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-45. **16.** Thomson Healthcare Series. Monographie du montéloukast (SingulairMD). [En ligne. Page consultée le 16 décembre 2011.] www.thomsonhc.com. **17.** Thomson Healthcare Series. Monographie de la mélatonine. [En ligne. Page consultée le 16 décembre 2011.] www.thomsonhc.com. **18.** Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, et coll. Managing and effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care* 2007; 11(1): R4. **19.** Adnet P, Lestavel P, Krisvicos-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85(1): 129-35. **20.** Thomson Healthcare Series. Monographie de la bromocriptine. [En ligne. Page consultée le 16 décembre 2011.] www.thomsonhc.com. **21.** Thomson Healthcare Series. Monographie du dantrolène. [En ligne. Page consultée le 16 décembre 2011.] www.thomsonhc.com

Les références portant un code de couleur indiquent au lecteur qu'il s'agit des références principales de l'article telles que choisies par les auteurs.



Fabriqué par : Crucell Sweden AB
105 21 Stockholm, Suède

Importé et distribué par :
Crucell Vaccines Canada,
une division de Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : août 2012
DKP120601F

© 2013 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

