



## Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Alerte sur les  
infections  
bactériennes  
invasives sous AINS

P.2

Attention à la  
prescription des  
HBPM notamment  
l'INNOHEP®

P.3

Les CAR-T cells :  
traitement novateur  
et profil de sécurité

P.5

Syndrome de  
perfusion du  
propofol : quelques  
rappels

P.6

Tramadol :  
nouvelles  
présentations avec  
10 ou 15  
comprimés ou  
gélules

P.8

Encore des  
prescriptions de  
SELINCRO® chez des  
patients sous  
METHADONE ou  
SUBUTEX® !

P.9

### L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Hélène Géniaux  
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Madame X 42 ans est greffée rénale depuis 2021. Son traitement immunosuppresseur comprend :

- ENVARSUS® (tacrolimus) 2,5 mg (1-0-0)
- CELLCEPT® (mycophénolate mofétil) 500 mg (1-0-1)

Lors de sa dernière délivrance, on lui dispense ENVARSUS® (tacrolimus) 1 mg et une boîte de PROGRAF® (tacrolimus) 0,5 mg.

Qu'en pensez-vous ? Y a-t-il des risques associés à cette dispensation ?

## Alerte sur les infections bactériennes invasives sous AINS

Pr Marie-Laure Laroche  
Centre de pharmacovigilance de Limoges

Les AINS sont très facilement utilisés en France, à visée antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Mais il n'y a pas un jour sans que des patients soient hospitalisés pour des complications graves comme une insuffisance rénale aiguë ou une hémorragie digestive.

Moins connues, les **infections bactériennes invasives graves avec les AINS utilisés dans la fièvre et la douleur non rhumatologique (ibuprofène, kétoprofène, fénoprofène) sont des complications préoccupantes**. Les monographies de ces médicaments sont trompeuses, laissant simplement penser que les AINS masquent les premiers signes de l'infection. En réalité, les données expérimentales *in vitro* et *in vivo* démontrent le **rôle direct des AINS dans la diffusion des streptocoques** via le mécanisme de la vimentine. La vimentine agit comme un médiateur de l'adhésion locale des streptocoques et son expression est amplifiée par les AINS. Ceci concourt à faire flamber en quelques heures une infection sous-jacente méconnue. Prendre un AINS amplifie alors le phénomène infectieux conduisant rapidement à des formes graves à type de sepsis, choc septique, choc toxinique, défaillance multiviscérale, méningite, dermo-hyperdermite nécrosante, pleuro-pneumopathie, abcès cérébral...et un certain nombre de décès consécutifs.

Ces cas graves sont en forte augmentation ces dernières années et corrélés à l'augmentation toujours croissante de l'utilisation des AINS, en auto-médication ou sur prescription médicale, pour des infections plutôt banales de prime abord (ex : syndrome grippal, signes ORL, douleur abdominale, lombaire ou des membres, céphalées, douleur thoracique, douleur dentaire...). On voit aussi lors de la prescription d'antibiotique, que l'association d'AINS pour prendre en charge la fièvre, même de courte durée, majore le risque d'évolution vers une infection streptococcique plus grave.

Dans un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A en France, la délivrance et la prescription d'ibuprofène, kétoprofène et fénoprofène pour la fièvre et/ou douleur non rhumatologique est une pratique à risque, même sur une courte durée, et même associées à un antibiotique, y compris chez les enfants ou les sujets jeunes sans facteurs de risque. En cas de fièvre et de douleur non rhumatologique, il est plus sûr d'avoir recours au paracétamol en respectant la dose maximale de 3 g/j (voire 4 g/j maximum) chez l'adulte.

## Attention à la prescription des HBPM notamment l'INNOHEP® (tinzaparine)

Dr Hélène Géniaux  
Centre de pharmacovigilance de Limoges

En France 4 héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont disponibles en ville et à l'hôpital :

- Daltéparine (FRAGMINE®)
- Enoxaparine (LOVENOX® et biosimilaires)
- Nadroparine (FRAXODI®, FRAXIPARINE®)
- Tinzaparine (INNOHEP®)

On distingue classiquement deux contextes d'utilisation des HBPM :

- traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse.
- traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées et objectivement documentées.

La posologie varie en fonction de l'indication :

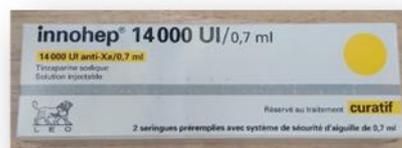
- en prévention de la thrombose veineuse profonde : selon le niveau de risque thromboembolique individuel, lié au patient et au type d'intervention.
- en traitement curatif, selon le poids du patient (qui doit être réévalué régulièrement).

Les HBPM ne sont pas interchangeable (unité pour unité) entre elles. Ces médicaments diffèrent par leur procédé de fabrication, leur poids moléculaire, leur activité anti-Xa et anti-IIa spécifique, leurs unités, leur posologie et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi.

Depuis 2001, les héparines sont toutes exprimées en UI anti-Xa. Toutefois il convient d'être particulièrement vigilant aux concentrations des HBPM qui peuvent être différentes.

Pour rappel, INNOHEP® (tinzaparine) existe à deux concentrations :

- Préventif à 10 000 UI anti-Xa /mL :
  - 2500 UI (seringue de 0,25 mL)
  - 3500 UI (seringue de 0,35 mL)
  - 4500 UI (seringue de 0,45 mL)
- Curatif à 20 000 UI anti-Xa /mL :
  - 10 000 UI (seringue de 0,5 mL)
  - 14 000 UI (seringue de 0,7 mL)
  - 18 000 UI (seringue de 0,9 mL)



Récemment plusieurs cas d'erreurs de prescription manuscrite susceptibles d'entraîner un surdosage ou un sous-dosage des HBPM, notamment avec INNOHEP® (tinzaparine), liés à une confusion entre les formes préventives et curatives ont été interceptés. Ces signalements sont notamment liés à des prescriptions incomplètes mentionnant uniquement le nombre de mL sans mentionner la dénomination complète de la spécialité.

Il est donc indispensable de préciser le nom complet avec la concentration puis de prescrire en UI/j ou en mL/j.

Ex : pour une patiente de 50 kg pour le traitement curatif de la maladie thromboembolique en situation de cancer, la dose recommandée est de 9000 UI/j.

La prescription ci-dessous est incorrecte :

Ex : INNOHEP® 0,45 mL : 1 inj. SC tous les jours pendant 6 mois

**INCORRECT**

**Pourquoi ?** il risque d'être délivré à la patiente, les seringues de 0,45 ml à la concentration de 10 000 UI/ml soit 4500 UI/j ce qui entrainerait un sous-dosage.

Il faut donc écrire :

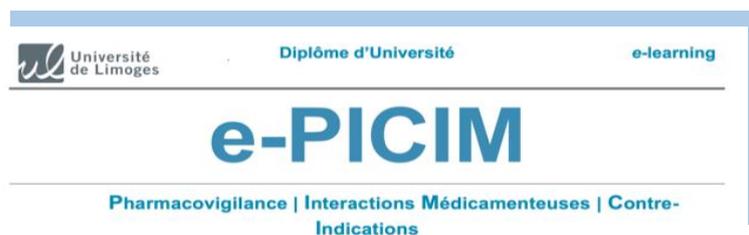
Ex : INNOHEP® 10 000 UI : 1 inj. de 0,45 mL en SC tous les jours pendant 6 mois

**CORRECT**

Cette erreur de prescription ne peut pas survenir lors de l'utilisation des logiciels de prescription car il oblige à choisir la concentration de l'INNOHEP®. L'usage des prescriptions informatisées plutôt que l'ordonnance manuscrite est donc à privilégier pour éviter ce type d'erreur.

Références :

- (1) Base de données publique des médicaments
- (2) ANSM Vigilances N° 68 (janvier 2016) [https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0bfb6c494bf9bae6e1b5620d07b1fa20.pdf](https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0bfb6c494bf9bae6e1b5620d07b1fa20.pdf)
- (3) Prescrire Toutes les HBPM en unités internationales. Rev Prescrire 2001 ; 21 (219) : 510
- (4) Onco Nouvelle Aquitaine. Thrombose et cancer (mars 2023) <https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/thrombose-et-cancer-plaquette-ps-mars-2023.pdf>



Pharmaciens, médecins, internes en médecine et pharmacie, étudiants en 6<sup>e</sup> année de pharmacie...Vous souhaitez **optimiser et sécuriser la dispensation ou vos prescriptions médicamenteuses**, renforcer vos **connaissances pharmacologiques** pour garantir le **bon usage du Médicament** ?

Les facultés de Médecine et de Pharmacie de Limoges associées au Centre de Pharmacovigilance de Limoges organisent pour la 5<sup>e</sup> année le **DU e-PICIM (Pharmacovigilance, Interactions et Contre-Indications médicamenteuses)**, une formation majoritairement en *e-learning* incluant **2 séminaires** présentiels, l'occasion d'échanges, d'ateliers et d'une conférence débat.

Ne tardez pas : seulement 40 places disponibles !

Retrouvez toutes les informations ici : <https://urlz.fr/qHtJ>



## Les CAR-T cells : traitement novateur et profil de sécurité

Dr Nassir Mirfendereski  
Centre de pharmacovigilance de Poitiers

L'immunothérapie adoptive représente un progrès majeur dans la prise en charge des patients atteints de cancers notamment des leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B, des lymphomes à cellules B, folliculaires ou à cellules du manteau et du myélome multiple en augmentant la durée de survie globale sans progression par rapport aux traitements de référence. Elle consiste à reprogrammer *ex vivo* le contenu génique des lymphocytes T du patient afin qu'ils expriment à leur surface un récepteur chimérique ciblant un antigène des cellules tumorales puis à les administrer au patient. Ces médicaments sont appelés les CAR-T cells (chimeric antigen receptor T-cell). Il existe à ce jour 6 médicaments CAR-T ayant une AMM, qui ciblent soit *i*) le CD-19 tels que Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel), Kymriah® (tisagenlecleucel), Tecartus® (brexucabtagene autoleucel) et Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) indiqués dans les lymphomes et les leucémies, *ii*) soit la BCMA (Beta-cell maturation antigen) tels que Abecma® (idecabtagene vicleucel) et Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel) indiqués dans le myélome multiple.

Les principaux effets indésirables attendus sont (1) :

- **le syndrome de relargage cytokinique** (CRS, cytokine release syndrome) qui est la résultante directe de la reconnaissance des antigènes tumoraux et de l'activation des CAR T-cells, expliquant sa survenue chez la majorité des patients traités. Cette stimulation induit la sécrétion de diverses cytokines recrutant le système monocyte/macrophage qui va à son tour produire un large spectre de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-6, à l'origine d'une fièvre et d'une hypotension, principaux symptômes caractérisant le CRS. Le délai d'apparition est compris entre quelques heures à 15 jours et les symptômes peuvent durer entre 2 à 3 semaines après l'injection. Une admission en réanimation est souvent nécessaire avec administration de dexaméthasone et de tocilizumab.
- **une neurotoxicité** (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) qui représente toute manifestation neurologique dans les suites de l'injection de CAR-T cell. Les symptômes précoces sont la plupart du temps une modification de l'écriture et une aphasie, suivis d'une progression vers des symptômes variés tels que faiblesse musculaire, crises convulsives, perte de connaissance, *etc.*
- **des cytopénies prolongées et retardées** qui sont observées entre 4 à 6 semaines après l'injection et après une phase première phase de récupération hématologique.
- **une hypogammaglobulinémie** et la survenue d'infections.

Un risque potentiel de cancers secondaires a été identifié avec ces médicaments et a fait l'objet d'une alerte par la FDA (Food and Drug Administration) (2). Une étude récente réalisée à partir des données de pharmacovigilance américaines, a analysé les notifications de cancers secondaires après traitement par l'un des six CAR-T actuellement commercialisés (3). Il s'agissait dans 57 % des cas de néoplasies myéloïdes, dans 29 % de tumeurs solides et dans 2,8 % d'hémopathies malignes issues de lymphocytes T. Le délai médian de survenue d'hémopathies malignes issues de lymphocytes T était de 1 an (1 à 19

mois) (4) ce qui est plus court que les délais décrits pour les pathologies myéloïdes post-greffe de cellules souches (5). Les auteurs soulignent plusieurs biais liés à la notification spontanée (impossibilité d'établir une incidence par absence de dénominateur commun) ou encore une exposition antérieure à des cytotoxiques rendant un lien causal difficile à établir. Dans 3 cas, une analyse du clone tumoral a détecté la présence d'un CAR transgène mais tout lien avec les CAR-T reste à démontrer puisque ces clones tumoraux pourraient être antérieurs à l'injection du traitement (6). Le Comité de Pharmacovigilance Européen a également initié une revue de données portant sur des cancers secondaires liés aux lymphocytes T dont des lymphomes et des leucémies (7).

En conclusion, les CAR-T sont des médicaments qui représentent une amélioration significative de la survie dans différents cancers hématologiques. La majorité des effets indésirables sont relativement précoces et leur prise en charge est bien connue. Attention toutefois à certains symptômes peu spécifiques et dont le délai de survenue jusqu'à 15 jours peut compliquer le diagnostic. Enfin, la survenue de cancer secondaire et d'hémopathies a été récemment évoquée et souligne la nécessité d'une surveillance des effets à long terme des traitements par CAR-T.

#### Références :

- (1) Wang JY, Wang L. CAR-T cell therapy: Where are we now, and where are we heading? *Blood Sci.* 2023 Nov 2;5(4):237-248.
- (2) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>
- (3) Verdun N, Marks P. Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med.* 2024 Feb 15;390(7):584-586.
- (4) Alkhateeb HB, Mohty R, Greipp P, Bansal R, Hathcock M, Rosenthal A, Murthy H, Kharfan-Dabaja M, Bisneto Villasboas JC, Bennani N, Ansell SM, Patnaik MM, Litzow MR, He R, Chen D, Al-Kali A, Kenderian SS, Lin Y, Shah MV. Therapy-related myeloid neoplasms following chimeric antigen receptor T-cell therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood Cancer J.* 2022 Jul 26;12(7):113.
- (5) Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, D'Angelo C, Ma J, Perales MA, Frigault MJ, Maus MV. Second Primary Malignancies After Commercial CAR T Cell Therapy: Analysis of FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *Blood.* 2024 Mar 14;blood.2024024166.
- (6) «CAR-T cells » (thérapie génique) : début d'une revue de données sur les cancers secondaires <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-janvier-2024-8-11-janvier>

## Syndrome de perfusion du propofol : quelques rappels

Dr Hélène Peyrouzet  
Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

En 2023, le CRPV de Bordeaux a reçu le signalement d'un nouveau cas de syndrome de perfusion du propofol (PRIS) d'issue fatale. C'est l'occasion de refaire le point sur les situations à risque pour ce type d'effet et les mesures de surveillance à mettre en œuvre.

Le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale ainsi que pour la sédation des patients ventilés en Unité de Soins intensifs et pour la sédation anesthésique lors des actes diagnostiques ou interventions chirurgicales de courte durée. Il se présente sous la forme d'une émulsion huileuse, lipophile, qui traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique, où il stimule les récepteurs GABA-A.

Le PRIS est un effet rare et connu lors de l'utilisation prolongée de propofol pour la sédation en Unités de Soins intensifs mais également lors d'un usage de propofol sur une courte durée y compris lors d'anesthésies de quelques heures.

Le PRIS peut se manifester par les signes suivants : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hypertlipidémie, arythmie cardiaque, syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme) ou insuffisance cardiaque d'évolution rapide ne répondant généralement pas à un traitement par un agent inotrope.

Bien qu'il n'existe pas de définition universellement reconnue de ce syndrome, dans 80% des cas on décrit la coexistence d'une acidose métabolique inexpliquée avec un trou anionique élevé et d'une dysfonction cardiaque.

Le diagnostic du syndrome de perfusion du propofol peut être parfois difficile à évoquer devant des manifestations non spécifiques : de ce fait, **devant une dégradation hémodynamique ou l'apparition d'une acidose métabolique (lactique)** non expliquées par la situation clinique chez un patient traité par propofol, **il est important d'évoquer un syndrome de perfusion du propofol** et d'arrêter immédiatement ce médicament. Un traitement de soutien, au moyen d'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle), d'agents inotropes et de dialyse rénale peut être mis en place.

Plusieurs facteurs de risque de PRIS ont été à ce jour identifiés (1,2) :

- jeune âge. Le propofol est contre-indiqué chez les patients de moins de 16 ans pour la sédation continue en Unité de Soins Intensifs.
- diminution des apports en hydrates de carbone,
- co-administration de metformine,
- diminution de l'apport tissulaire en oxygène,
- lésion neurologique grave et/ou sepsis,
- fortes doses d'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants : vasoconstricteurs, stéroïdes, agents inotropes ou utilisation de propofol à des doses supérieures à 4 mg/kg/h durant plus de 48 h,
- anomalies héréditaires du métabolisme mitochondrial.

Une prise en charge rapide du PRIS permet dans la majorité des cas une évolution favorable. Ainsi, **la mise en place de mesures de surveillance**, notamment en cas de perfusion prolongée de propofol et/ou à forte posologie est recommandée avec :

- monitoring ECG,
- réalisation de gaz du sang artériels avec dosage des lactates,
- dosage des CPK,
- dosage des triglycérides.

Ces mesures de surveillance ont été rappelées aux anesthésistes-réanimateurs et médecins intensivistes-réanimateurs par l'ANSM en 2021 (1), mais ne sont pas mentionnées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de toutes les spécialités de propofol. Une mise à jour et harmonisation sont nécessaires, le RCP servant de support pour la prescription et la surveillance des médicaments pour de nombreux praticiens.

Références :

- (1) ANSM. Rappels sur le Syndrome de perfusion du propofol. 26/09/2018, mis à jour 07/01/2021.  
<https://ansm.sante.fr/actualites/rappels-sur-le-syndrome-de-perfusion-du-propofol>

Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:404-10.

---

## Tramadol : nouvelles présentations avec 10 ou 15 comprimés ou gélules, une mesure supplémentaire pour améliorer le bon usage et limiter les risques de dépendance et de surdosage

Dr Ghada Miremont-Salamé et Dr Amélie Daveluy  
Centres d'addictovigilance et de pharmacovigilance de Bordeaux

Pour certaines spécialités de tramadol, des boîtes de 10 ou 15 comprimés ou gélules, adaptées notamment au traitement de courte durée dans les douleurs aiguës, sont disponibles en France, depuis décembre 2023 (1,2). L'ANSM a demandé en janvier 2022 aux laboratoires commercialisant des médicaments à base de tramadol de mettre à disposition des conditionnements plus petits.

Cette mesure vise à limiter les risques d'abus et de dépendance avec le tramadol, notamment dans un contexte de mésusage, comme l'ont montré les enquêtes du réseau d'addictovigilance, en permettant de : 1/ délivrer le nombre d'unités pharmaceutiques correspondant à la durée d'une prise en charge la plus courte possible, 2/ limiter le stockage de comprimés/gélules excédentaires dans les pharmacies familiales, 3/ adapter la quantité délivrée pour les prescriptions libellées « si besoin », 4/ pouvoir ne pas délivrer toute la quantité prescrite en une seule fois.

Bien évidemment, les conditionnements plus grands (20 à 30 comprimés ou gélules) adaptés à des traitements de plus longue durée, sont toujours disponibles.

Elle vient compléter une autre mesure prise par l'ANSM en 2020 avec la limitation de la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol par voie orale à 3 mois (3,4).

Pour rappel, le tramadol est l'antalgique opioïde le plus prescrit en France, qui a, outre son action sur les récepteurs opioïdes, une action sérotoninergique. Il peut être à l'origine de surdosage, potentiellement fatal et l'ANSM a également adressé en 2021 une lettre aux professionnels de santé rappelant le risque d'erreurs médicamenteuses et de surdosage avec les solutions buvables de tramadol : l'étiquetage des boîtes a été modifié en 2021 et comporte deux encadrés avec le message d'utiliser uniquement le compte-gouttes présent dans la boîte pour l'administration du médicament (5).

Références :

- (1) ANSM. Tramadol : moins de comprimés dans les boîtes pour un meilleur usage. 10/04/2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-moins-de-comprimes-dans-les-boites-pour-un-meilleur-usage>
- (2) Bulletin d'informations de Pharmacologie clinique de la région Occitanie. Addictovigilance. Arrivée des petits conditionnements de tramadol : pourquoi ? BIP N° 1-2024, page 13
- (3) ANSM. Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France. 16/01/2020, mis à jour le 27/10/2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france>
- (4) Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance. Limitation de la durée de prescription du tramadol : comment en est-on arrivé là ? Bulletin rédigé par le Centre d'Addictovigilance de Toulouse. [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin\\_tramadol.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_tramadol.pdf)
- (5) ANSM. Topalgic 100 mg/mL et Contramal 100 mg/mL solution buvable (Tramadol) - Rappels de bon usage et évolution des boîtes pour limiter le risque de surdosage. 17/09/2021. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/topalgic-100-mg-ml-et-contramal-100-mg-ml-solution-buvable-tramadol-rappels-de-bon-usage-et-evolution-des-boites-pour-limiter-le-risque-de-surdosage>

---

## Encore des prescriptions de SELINCRO® chez des patients sous METHADONE ou SUBUTEX® ! Une association contre-indiquée à l'origine de syndromes de sevrage graves

Dr Sylvie Favrelière, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers  
Pr Stéphanie Pain, Pr Bernard Fauconneau, Centre d'addictovigilance de Poitiers  
Dr Magali Labadie, Centre Antipoison de Bordeaux

Le nalméfène ou SELINCRO® est un médicament utilisé pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes dépendants. Cependant, rapidement après sa commercialisation, le nalméfène a fait l'objet d'une alerte concernant son utilisation concomitante avec des opioïdes rappelant que cette association est contre-indiquée. En effet, le nalméfène antagonise par compétition les récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$  et bloque les effets des agonistes opioïdes même partiels, dont **les médicaments de substitution aux opiacés**. La prise de nalméfène chez un patient traité au long cours par un opioïde comme la méthadone peut donc entraîner un syndrome de sevrage grave menant le patient à l'hospitalisation.

Une modification du RCP a été effectuée en mars 2015 et celle de la notice en septembre 2016.

Malgré cette contre-indication, **cette association médicamenteuse illogique d'un antagoniste avec un agoniste persiste et ne cesse d'être prescrite, surtout avec les médicaments de substitution aux opiacés (1).**

En 2021, nous avons recueilli dans la base nationale de pharmacovigilance quelques cas d'association nalméfène - méthadone déclarés en pharmacovigilance (2). Il s'agissait de patients qui avaient pris SELINCRO® en automédication alors qu'ils étaient traités par méthadone. En 2022, ce sont 8 cas déclarés dont 2 avec la buprénorphine (SUBUTEX®), un avec l'héroïne, 5 avec la méthadone. Dans 3 cas, le nalméfène avait été prescrit et dans 5 cas, le patient avait pris un comprimé de nalméfène en automédication (sur les conseils d'un ami). En 2023, ce sont 13 cas (5 buprénorphine, 2 oxycodone, 6 méthadone) dont 6 prescriptions, 2 automédications et 5 non précisés.

Il apparaît qu'une majorité des observations survient dans un contexte de co-prescription médicale nalméfène-opioïde. Pour ces cas, une méconnaissance ou une non prise en compte de l'interaction de nalméfène avec ces traitements a été suspectée dans presque la moitié des dossiers renseignés.

Plusieurs hypothèses à cela :

- la confusion entre les deux médicaments baclofène et nalméfène, utilisés dans le cadre de la dépendance à l'alcool, et dont le suffixe commun « fène » peut faire penser à une même classe pharmacodynamique donc un mécanisme d'action similaire ;
- la minimisation du risque d'un syndrome de sevrage avec les traitements de substitution aux opiacés considérés tous comme des agonistes partiels ;
- la non-connaissance des addictions du patient et de leur traitement.

Une part non négligeable est attribuée à l'automédication. Pour la plupart, la prise de nalméfène est conseillée par un ami en sevrage alcoolique également. Des cas d'automédication se font à l'insu du prescripteur ; par ailleurs, des prescriptions médicales ont lieu sur insistance du patient. L'automédication reste un problème et une meilleure communication auprès des patients en particulier sur la survenue d'un syndrome de sevrage grave avec hospitalisation lors de l'administration de nalméfène chez un patient traité par méthadone serait la seule manière de l'enrayer. L'information du patient sur la notice est insuffisante.

En conclusion, la prescription de SELINCRO® ne devrait pas avoir lieu sans la recherche précise des antécédents du patient et en particulier celle d'une autre addiction. Par ailleurs, lors de la délivrance du médicament à la pharmacie, une information au patient sur les risques de la prise de nalméfène doit être dispensée par le pharmacien, et la contre-indication de l'association avec des opioïdes impérativement rappelée.

Références :

- (1) Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Fauconneau B, Quillet A, Yéléhé-Okouma M, Montastruc F, Pérault-Pochat MC. Association illogique nalméfène et opioïdes : analyse dans la base française de pharmacovigilance. *Thérapie* 2019 ;74 :369-374.
- (2) Favrelière S. Suivi national SELINCRO de 2015 à 2021.

## RÉPONSE

Un homme de 21 ans, qui a substitué sa consommation de cannabis par du CBD (Cannabidiol) depuis un mois et demi, achète sur Internet du Strawberry Delta-P, pensant se procurer du CBD sous forme de fleurs, pour l'aider à se sevrer. Le soir, vers 22 heures, il fume au moins une tête de ce produit.

Le lendemain, son père le trouve somnolent. Le patient présente une mydriase ; il est cohérent et répond aux ordres simples. En fin de journée, il dort, encore fatigué et a le sentiment d'avoir « des bouffées au niveau de la tête » et que « ses yeux partent vers le haut ». Le surlendemain, ce patient dort toujours !

Ce tableau clinique vous semble-t-il compatible avec la prise de CBD ?

Pr Bernard Fauconneau, Pr Stéphanie Pain et Dr Emilie Bouquet, CEIP de Poitiers  
Dr Magali Labadie et Dr Audrey Nardon, Centre Antipoison de Bordeaux  
Dr Nadège Castaing, Laboratoire de pharmaco-toxicologie, CHU de Bordeaux

Le patient a acheté sur Internet un sachet de 10 grammes d'un produit nommé Strawberry Delta-P Golden High, sur lequel il est noté : Chanvre dédié à l'infusion (THC (tétrahydrocannabinol) < 0,3%) contient du CBD et du Delta-P. Le patient a pensé, à tort, que Delta-P correspondait au nom commercial du CBD. Devant le tableau clinique présenté par le patient, son père a contacté le CAP de Bordeaux pour obtenir des informations.

Sur le site Internet de vente en ligne, le Delta-P est présenté comme « un dérivé semi-synthétique du CBD, qui a certaines propriétés similaires au THC ».

Les analyses toxicologiques, effectuées par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, sur le produit acheté, révèlent la présence de CBD, HHC-P (hexahydrocannabiphorol) et des traces de THC, cannabigérol, cannabicitran et THC-P (tétrahydrocannabiphorol).

Il faut noter que le HHC-P a été classé sur la liste des stupéfiants le 12 juin 2023<sup>1</sup>. Le HHC-P est un dérivé du HHC (hexahydrocannabinol), lui-même étant un cannabinoïde hémi-synthétique. La consommation de ces substances expose au risque d'abus et de dépendance, ainsi qu'à des complications pouvant être graves : poussée tensionnelle, tachycardie, confusion mentale, malaise « bad trip », vomissements, tremblements, anxiété, dont l'intensité peut varier en fonction de leur teneur. Ces cannabinoïdes sont associés à une morbidité et à une mortalité bien supérieures à celles rencontrées avec les cannabinoïdes « classiques »<sup>2</sup>.

Ce dossier illustre, une fois de plus, le manque de fiabilité des informations fournies sur la composition des produits en vente libre à visée récréative achetés sur Internet. L'attention et la prudence non seulement des consommateurs, mais également des professionnels de santé prenant en charge les intoxications sont indispensables, en cas de discordance entre les effets cliniques classiquement attendus et ceux présentés par le patient. Une recherche de toxiques chez les patients dans les milieux biologiques (sang, urine) est nécessaire et peut entrer dans le cadre d'une prise en charge. De plus, dans la mesure du possible, une identification précise par un laboratoire de toxicologie spécialisé du produit consommé est hautement souhaitable. Enfin, il est essentiel de déclarer ces cas auprès du CEIP du territoire concerné, afin de connaître la nature des produits qui circulent et d'envisager par la suite un classement éventuel, en fonction de leurs effets et du danger qu'ils représentent.

<sup>1</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-classe-lhexahydrocannabinol-hhc-et-deux-de-ses-derives-sur-la-liste-des-stupefiants>

<sup>2</sup> Kelly BF, Nappe TM. Cannabinoid Toxicity. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29489164.

## CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en Santé  
2, avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre  
d'information

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

## CONTACT

CRPV de Bordeaux -  
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord  
CHU Bordeaux  
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

[pharmacovigilance@u-bordeaux.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux.fr)  
[pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr)

Site internet :

<https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

## CONTACT

CRPV de Poitiers  
Vie La Santé, Porte 5, 1<sup>er</sup> Etage  
CHU Poitiers  
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

[pharmacoclin@chu-poitiers.fr](mailto:pharmacoclin@chu-poitiers.fr)

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).