

SOMMAIRE

Les CRPV de Caen et de Rouen vous souhaitent un bel été et vous rappellent que des documents de bon usage sont disponibles sur le site de l'ANSM concernant l'utilisation des produits de santé en période estivale en cas de vague de chaleur.



CAS D'ICI ET D'AILLEURS

Optimisation thérapeutique : rappel sur le STP des aminosides et de la vancomycine
Oxygénothérapie et risque d'incendie/brûlure avec le tabac et les e-cigarettes



LITTÉRATURE

Troubles neurocognitifs sous hormonothérapie de nouvelle génération en oncologie prostatique

INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

Pralsetinib (Gavreto®) : mesures visant à réduire le risque accru de tuberculose

Premier vaccin pour protéger les personnes âgées contre l'infection par le VRS

Inhibiteurs de Janus kinase et traitement des maladies inflammatoires chroniques : restrictions d'utilisation pour diminuer le risque d'effets indésirables graves

DILANTIN® et PRODILANTIN® solutions injectables : Attention au risque d'erreur médicamenteuse

Fluoroquinolones : à ne prescrire que pour des infections sévères

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves



CAS D'ICI ET D'AILLEURS

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE : RAPPEL SUR LE STP DES AMINOSIDES ET DE LA VANCOMYCINE (1/2) M. BACHELEY Avec l'aimable relecture du Dr Magalie LOILIER Biologiste au laboratoire de pharmacologie toxicologie du CHU de CAEN

Alors que d'importantes réflexions sur l'utilisation des antibiotiques s'opèrent depuis plusieurs années, leur utilisation reste très fréquente en pratique, bien que plus raisonnée. Selon Santé publique France¹, alors que leur utilisation globale était en baisse en 2020, il existe une augmentation des prescriptions en 2021 explicable en partie par la fin progressive des mesures mises en place pendant la pandémie de SARS-COV-2. La France reste le 4^{ème} pays européen consommateur d'antibiotiques; cette consommation n'étant jamais sans risque, nous sommes régulièrement sollicités en Pharmacovigilance pour des effets indésirables de tout type.

Le CRPV de Caen a été amené à travailler sur 2 cas très marquants liés à des effets indésirables dans les suites d'une prescription d'aminoside :

- Le 1^{er} est un cas de **surdité irréversible** en cours de prise en charge chez une patiente dialysée fortement imputable aux aminosides.
- Le 2nd est un cas complexe d'un **patient décédé** dans les suites, entre autres, **d'une insuffisance rénale multifactorielle** : fonctionnelle sur choc septique, obstructive et probablement médicamenteuse, s'aggravant après plusieurs jours d'aminosides.

Le point commun entre ces 2 déclarations était l'absence de suivi thérapeutique pharmacologique selon les bonnes pratiques.

Nous souhaitons donc faire un point sur le suivi thérapeutique pharmacologique de la classe thérapeutique des aminosides.

Nous ajoutons également un rappel concernant la vancomycine, médicament le plus utilisé de la classe des glycopeptides, qui nécessite également un suivi thérapeutique pharmacologique.

Aminosides^{2,3}

(dose initiale en fonction du médicament et de l'indication)

Intérêt du dosage: Efficacité ET Toxicité

Dosage pertinent: Pic et Concentration résiduelle (ou vallée)



Pourquoi ?

Marge thérapeutique étroite

Efficacité:

Dépendante de la concentration au pic (Cmax)

Toxicité:

Dépendante de la concentration résiduelle (Cmin) et du temps de traitement

Néphrotoxique, ototoxique, atteinte neuromusculaire (rare)

Quand ?

Pic: 30 minutes après fin de la 1^{ère} perfusion ou 1h après injection IM, puis 48h après changement de dose

Pas d'intérêt si prise unique.

Vallée : 48h après le début du traitement (avant administration d'une autre dose) si durée de ttt > 5j ou insuffisance rénale pré-existante

Cible ?

Dépendante du médicament

Gentamicine, Tobramycine:

Cmax = 30 à 40 mg/L

Cmin = < 0,5 mg/L

Amikacine:

Cmax = 60 à 80 mg/L

Cmin = < 2,5 mg/L

CAS D'ICI ET D'AILLEURS

OPTIMISATION THERAPEUTIQUE : RAPPEL SUR LE STP DES AMINOSIDES ET DE LA VANCOMYCINE (2/2) M. BACHELEY



Vancomycine ^{4,5}

(dose initiale entre 20 et 40 mg/kg répartie entre 2 et 4 injections)

Intérêt du dosage: Efficacité (+/- Toxicité)

Dosage pertinent: Concentration résiduelle (ou vallée)

Pourquoi ?

Efficacité:

Dépendante du temps passé aux concentrations thérapeutiques

Si inefficace: développement de résistance

Toxicité:

Concentration dépendance débattue^{6,7}, lien mieux établi pour la Néphrotoxicité.

Ototoxique, Redman syndrom, neutropénie

Quand ?

Avant la 4^{ème} dose (état d'équilibre) ou après 24h si insuffisance rénale aigue ou instabilité hémodynamique ou avant chaque dialyse si hémodialysé

Avant la 2^{ème} (non à l'équilibre) et 5^{ème} dose si contexte particulier: obésité, hypercatabolisme, grossesse, médicament néphrotoxique :

Dosage non à l'équilibre pour éviter les doses suprathérapeutiques, principe de précaution

Cible ? (Pour perfusion discontinue)

Cmin= 15 à 20 mg/L (perfusion discontinue)

Infection sévère = Bactériémie, ostéite, infection de prothèse, endocardite, neutropénie fébrile, etc

...

Cmin= 10 à 12 mg/L

Infection peu sévère = cutanée, tissu mou, urinaire, etc, sans bactériémie

Si perfusion continue:

C= 20 à 30 mg/L

¹ Données de surveillance : consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021, Santé publique France, Novembre 2022

² Venisse N, et al. Therapie. 2011 Jan-Feb;66(1):39-44.

³ Bourguignon L, et al. STP des aminosides : amikacine, gentamicine, tobramycine, Volume , Issue , /2015, Pages , ISSN 2211-9698, [http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698\(15\)61318-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698(15)61318-8)

⁴ Goutelle S et al.. Chapitre 2 - Glycopeptides. In: SFPT, Collège National de Pharmacologie Médicale, Verdier MC, eds. Pharmacologie Des Anti-Infectieux. Elsevier Masson; 2018

⁵ Jelassi ML, et al. Therapie. 2011 Jan-Feb;66(1):29-37.

⁶ Bamgbola O. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016 Jun;7(3):136-47.

⁷ Van Hal SJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Feb;57(2):734-44.

VENDREDI 23 JUN 2023

13H30
EN VIDÉOCONFÉRENCE

ERREURS
MÉDICAMENTEUSES

30 MINUTES
ERREUR
MÉDICAMENTEUSE
& APPRENDRE POUR
PRÉVENIR »



WEBINAIRE N°1

RAPPEL DES CIRCUITS DE DÉCLARATION
ORGANISÉS DANS LES PLACES EN NORMANDIE
PORTAL DE SIGNALÉMENT
COMPRENDRE LES ENJEUX AUTOUR DE CAS
MULTIPLÉS

Inscription en ligne

Le 1^{er} WEBINAIRE de sensibilisation sur les erreurs médicamenteuses organisé par l'OMÉDIT Normandie, les CRPV de Caen et Rouen et l'ARS Normandie a eu lieu le Vendredi 23 juin. Si vous n'avez pas pu y assister, retrouvez le diaporama et le replay dans la boîte à outils de l'OMEDIT en cliquant [ici](#).

Le 2^{ème} consacré à l'automédecation aura lieu le 6 octobre 2023 de 13h30 à 14h. Il est d'ores et déjà possible de s'y inscrire en cliquant [ici](#).

OXYGÉNOTHÉRAPIE ET RISQUE D'INCENDIE/BRÛLURE AVEC LE TABAC ET LES E-CIGARETTES B. CHRETIEN

L'oxygénothérapie se définit par l'inhalation d'air enrichi en oxygène. Elle est utilisée dans le traitement de l'insuffisance respiratoire, dans le but de corriger l'hypoxémie. Les dispositifs médicaux nécessaires à l'administration d'oxygène à domicile sont mis à la disposition des patients par des prestataires de services à domicile.

 Le **principal risque de l'oxygénothérapie est celui d'incendie dû à l'usage du tabac ou à la proximité d'une flamme et à une mauvaise manipulation des réservoirs**, car l'oxygène est très inflammable. **Ce risque est également observé avec les e-cigarettes¹⁻³.**

 Afin d'éviter tout risque d'incendie, les consignes suivantes doivent être respectées par le patient, son entourage familial et les soignants :

- il est **interdit de fumer dans la pièce où l'on utilise de l'oxygène**,
- la **source d'oxygène** doit être **stockée et utilisée à plus de 2 ou 3 mètres** (selon les auteurs) **de toute flamme et source de chaleur** (cheminée, cuisinière, poêle, chauffe-eau, etc.),
- la **source d'oxygène** doit rester **à plus de 3 mètres d'un appareil électrique** susceptible de produire des étincelles,
- **ne jamais graisser, ni lubrifier l'appareillage, les sondes et lunettes d'oxygène.** Manipuler le matériel avec des mains propres. **Ne pas utiliser à proximité d'huile, graisse ou crème pour la peau**,
- une vigilance extrême s'impose chez **les patients en fin de vie sous oxygénothérapie** et **nécessitant des soins de bouche à base de corps gras**, tels que la vaseline. Dans ce cas, **les lunettes sont à privilégier** par rapport au masque.
- **ne pas utiliser de bombe aérosol** (laque, désodorisant, etc.) ou de **solvant** (alcool, essence, etc.) sur l'appareillage, ni à sa proximité,
- les fortes concentrations d'oxygène sont dangereuses. Il faut **aérer fréquemment la pièce** où est utilisée la source d'oxygène et **ne pas stocker les réserves d'oxygène vides ou pleines à l'intérieur d'un placard, d'un coffre de voiture, ...¹**

La Société de pneumologie de langue française rapporte que des accidents graves voire mortels (brûlure étendue, incendie du logement) surviennent chez le patient BPCO qui fume sous oxygène nasal. Leur fréquence est faible (3,8/1 million). Le risque de brûlures locales (notamment de la face) est plus élevé (7/10 000), dont 48 % ont nécessité une hospitalisation.

Selon le groupe de travail de la HAS, la prescription d'oxygénothérapie ne peut pas être refusée aux patients fumeurs.

Lors de la prescription de l'oxygénothérapie, le médecin doit explicitement informer le patient de la nécessité d'arrêter de fumer pendant le traitement.

Lors de la mise en place du traitement par oxygénothérapie, le prestataire de services doit alerter le patient des risques d'incendies liés à l'usage du tabac.

A noter que le même type de risque existe avec les e-cigarettes¹⁻³.

¹ Rapport d'évaluation sur l'oxygénothérapie à domicile, avril 2012, HAS

² Lacasse, Y, et al. Canadian respiratory journal, 2015, vol. 22, no 2, p. 83-85.

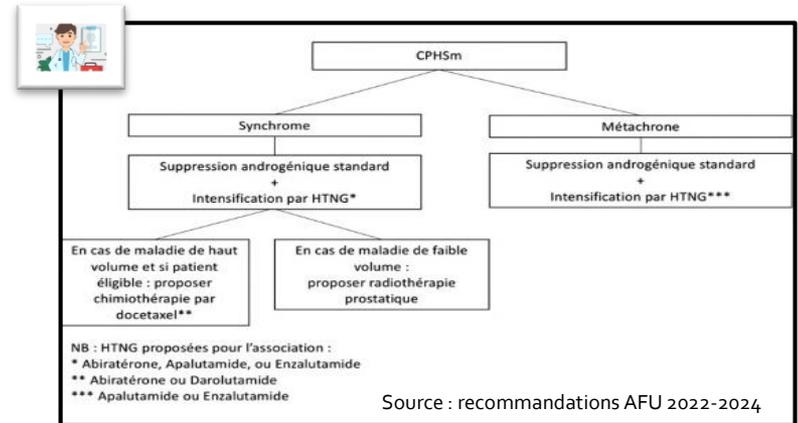
³ <https://psnet.ahrq.gov/web-mm/e-cigarette-explosion-patient-room>

LITTÉRATURE

TROUBLES NEUROCOGNITIFS SOUS HORMONOTHÉRAPIE DE NOUVELLE GÉNÉRATION EN ONCOLOGIE PROSTATIQUE (1/2) J. CABON

L'hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) en association avec une suppression androgénique (Sad) a entraîné une modification importante des pratiques en montrant un bénéfice significatif en survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique, notamment dans le cancer de prostate hormonosensible en situation métastatique (CPHSm). de novo ou métachrone (cf algorithme de prise en charge ci-contre).

Concernant l'hormonothérapie de nouvelle génération utilisée dans le cancer de la prostate, **il existe actuellement 4 médicaments disponibles présentés ci-dessous** :



Inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant CYP 17 de façon irréversible = Acétate Abiratérone (Zytiga) :

Posologie : 2 cp de 500 mg, soit 1000 mg/jour en une prise à distance des repas, systématiquement en combinaison avec de la prednisone (5 à 10 mg/jour en fonction des indications) afin de prévenir l'hyperminéralocorticisme secondaire à l'administration de l'abiratérone seule.

Métabolisation par le CYP3A4 avec risque d'interactions médicamenteuses.

Principaux effets indésirables : HTA, OMI, cytolysse hépatique, hypokaliémie, allongement QTc, insuffisance cardiaque, FA, risque septique, myopathie/rhabdomyolyse

> l'ensemble de ces effets indésirables justifie une surveillance clinico-biologique rapprochée.

3 inhibiteurs sélectifs du récepteur aux androgènes (RA) : une fois fixé au RA, l'inhibiteur empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. Il diminue également le recrutement des co-activateurs de la transcription. Leur affinité pour le RA est supérieure aux anti-androgènes de 1^{ère} génération.

Enzalutamide (Xtandi)

Posologie : 4 cp de 40 mg, soit 160 mg/jour, en une seule prise indépendamment du repas.

Inducteur enzymatique puissant (CYP3A4 dans le foie et l'intestin, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT et aussi possiblement P-gp)

Substrat CYP2C8 = rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif, Substrat CYP3A4 = rôle mineur dans le métabolisme

Effets indésirables : principal EI = asthénie, troubles digestifs (nausées/vomissements, diarrhée), HTA, allongement QTc, céphalées, troubles cognitifs, risque de PRESS syndrome, convulsions, xérose cutanée, prurit, leucopénie/neutropénie, thrombopénie, gynécomastie.

Il existe notamment un risque de crise convulsive <1 % et d'autres affections du système nerveux central (SNC).

Apalutamide (Erleada)

Posologie : 4 cp de 60mg, soit 240mg/jour, en une seule prise, indépendamment du repas.

Inducteur enzymatique puissant (CYP3A4, CYP2C19), modéré à faible (CYP2C9, UGT et P-gp, BCRP, OATP1B1)

Substrat CYP2C8 et CYP3A4

Effets indésirables : hypothyroïdie, HTA, allongement QTc, dyslipidémie, hypertriglycéridémie, prurit, asthénie, sur-risque fracturaire et chutes, arthralgies, diarrhée, convulsions, éruption cutanée maculeuse ou maculo-papuleuse très fréquente (souvent réversible après diminution posologique et/ou arrêt du traitement), cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébro-vasculaire.

Darolutamide (Nubeqa)

Posologie : 2 cp de 300 mg x 2/j soit 1200 mg/ jour, à prendre au cours des repas.

Inducteur enzymatique faible (CYP3A4, BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Substrat CYP3A4, P-gp et BCRP.

Effets indésirables : asthénie, sur-risque fracturaire, arthromyalgies, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, toxicité cutanée, en cours d'investigations : neutropénie, cytolysse hépatique, hyperbilirubinémie.

Des données précliniques suggèrent que le darolutamide ne passe pas la barrière hémato-méningée et ne présenterait pas de risque de convulsion ni de sur-risque d'affections du SNC.

TROUBLES NEUROCOGNITIFS SOUS HORMONOTHÉRAPIE DE NOUVELLE GÉNÉRATION EN ONCOLOGIE PROSTATIQUE (2/2) J. CABON

Des preuves rétrospectives suggèrent une association entre HTNG et les résultats cognitifs et fonctionnels indésirables, mais des données supplémentaires issues d'essais prospectifs sont nécessaires.

Une **étude sur l'association entre HTNG et effets toxiques cognitifs et fonctionnels** dans des essais cliniques randomisés est parue en mai 2023¹ dont nous avons souhaité vous présenter les résultats :

Objectif :

Examiner si les données probantes issues d'essais cliniques randomisés sur le cancer de la prostate appuient une association entre HTNG et les effets toxiques cognitifs ou fonctionnels.

Résultats :

La revue systématique a inclus **12 études portant sur 13 524 participants**. Les études incluses présentaient un faible risque de biais.

Un risque accru d'effets toxiques cognitifs (RR 2,10 ; IC à 95 %, 1,30-3,38 ; P = 0,002) et de fatigue (RR 1,34 ; IC à 95 %, 1,16-1,54 ; P < 0,001) a été noté chez les personnes traitées par HTNG par rapport à ceux des bras témoins.

Les résultats étaient cohérents dans les études qui incluaient une Sad standard dans les deux bras de traitement pour les effets toxiques cognitifs (RR 1,77 ; IC à 95 %, 1,12-2,79 ; P = 0,01) et la fatigue (RR 1,32 ; IC à 95 %, 1,10- 1,58 ; P = 0,003).

Il a été retrouvé que, dans toutes les études, **l'augmentation de l'âge était associée à un risque accru de fatigue** avec l'HTNG (coefficient 0,75 ; IC à 95 %, 0,04-0,12 ; P < 0,001).

De plus, **l'utilisation de HTNG était associée à un risque accru de chutes** (RR 1,87 ; IC à 95 %, 1,27-2,75 ; P = 0,001).

Conclusions :

Les résultats de cette revue systématique et méta-analyse suggèrent que **l'hormonothérapie de nouvelle génération comporte un risque accru d'effets toxiques cognitifs et fonctionnels, y compris lorsqu'ils sont ajoutés à une déprivation androgénique standard.**

¹ Nowakowska MK, et al. JAMA Oncol. 2023 May 25:e230998.

Mécanisme d'action potentiel : troubles endocriniens en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien.



Dans la pratique, comment prendre en charge ces troubles cognitifs sous HTNG ?

Les **domaines concernés par les troubles cognitifs** sont : **mémoire, attention, fonctions exécutives et le langage.**

Les données actuelles ne permettent pas d'identifier en amont le profil des patients vis-à-vis de l'apparition des troubles cognitifs : **pas de facteurs prédictifs ou vulnérabilité particuliers identifiés.**

= > **Il semble important de dépister ces troubles cognitifs de manière précoce et de prendre en charge de manière optimale les cofacteurs intriqués.**

Les différents cofacteurs à identifier sont : **anxiété, dépression, sommeil, douleur, intolérance à l'effort/fatigabilité physique, dysrégulations hormonales, fatigue « oncologique », isolement social, anémie et facteur non modifiable comme l'âge.**

= > Devant un trouble cognitif objectif, il faut bien évidemment **considérer les différents diagnostics neurologiques** compatibles avec la présentation clinique et **réaliser un bilan complémentaire paraclinique** en fonction.

Certains axes d'amélioration de l'évaluation peuvent être développés :

-Le développement d'un bilan neurocognitif spécifique à l'évaluation des troubles induits par les traitements, qu'il s'agisse de tests spécifiques ou de conditions spécifiques de passage de tests déjà existants, en commençant par spécifier et quantifier la plainte (ex : FACT-Cog)

-L'évaluation systémique des cofacteurs

-Le développement de tests semi-écologiques pour apprécier plus finement les plaintes cognitives en situations proches de la vie réelle

-Une systématisation de l'évaluation du retentissement de la qualité de vie pour priorisation des approches de prise en charge

Il existe **différents outils** utiles **afin de dépister précocement les troubles cognitifs** et pour la gestion des cofacteurs comme : **FACT-Cog, HAD, MOCA, SDMT ...**

Différentes interventions peuvent être proposées dans ce contexte :

-**Interventions pharmacologiques** (notamment pour la gestion des cofacteurs, divers médicaments ont été étudiés dans le cadre d'études cliniques : méthylphénidate, modafinil, donepezil...)

-**Exercices physiques** (ex. : APA, Yoga, Tai chi ...)

-**Interventions comportementales aspécifiques** (Méditation, acupuncture ...)

-**Interventions comportementales centrées sur la cognition** (ex. : entraînement cognitif, remédiation cognitive, stratégies adaptatives ...)

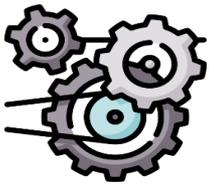
INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

PRALSETINIB (GAVRETO®) : MESURES VISANT À RÉDUIRE LE RISQUE ACCRU DE TUBERCULOSE M. SASSIER

Le Pralsetinib est un anticancéreux indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du poumon présentant une fusion positive de RET (*REarranged during Transfection*) non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

Des cas de tuberculose, principalement extra-pulmonaires, ont été signalés chez des patients recevant le Pralsetinib. Une enquête sur les données mondiales de sécurité du Pralsetinib a identifié 9 cas de tuberculose chez des patients, dont la majorité (7/9) est survenue dans des régions où la tuberculose est endémique. Ces cas de tuberculose sont survenus chez des patients avec ou sans antécédents connus de tuberculose.

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une mycobactérie, principalement *Mycobacterium tuberculosis*, qui atteint le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire) mais qui peut atteindre d'autres organes (tuberculose extra-pulmonaire).



Le mécanisme serait via l'effet « off target » du Pralsetinib sur JAK₁ (Janus kinase). L'immunomodulateur de l'inhibition de la voie JAK/STAT entrainerait notamment une diminution de l'IFN gamma et augmenterait le risque de réactivation de tuberculose¹

Ce risque de tuberculose est déjà bien connu sous inhibiteurs de JAK². D'ailleurs, le selpercatinib (RETSEVMO®), un autre inhibiteur de RET n'agit pas sur JAK ce qui explique peut-être qu'il n'y ait pas de cas rapportés avec celui-ci.



Le PRAC ainsi que l'ANSM recommandent de réaliser un dépistage de la tuberculose selon les pratiques en vigueur, avant la mise en œuvre d'un traitement par pralsetinib.

Chez les patients atteints de tuberculose active ou latente, un traitement antituberculeux doit être instauré avant le début du traitement par pralsetinib³⁻⁴.



Les données *in vitro* indiquent que le pralsetinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et est transporté par la P-gp. L'administration concomitante d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp peut donc affecter les concentrations plasmatiques de pralsetinib.

Des interactions sont donc attendues avec certains anti-tuberculeux dont la Rifampicine (inducteur du CYP3A4) et l'Isoniazide (inhibiteur du CYP3A4).

En pratique : L'administration concomitante de pralsetinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

Si une administration concomitante ne peut être évitée, la dose de Pralsetinib doit être augmentée.

¹ Lee YP, et al. *Eur J Cancer*. 2021 Dec;159:167-173.

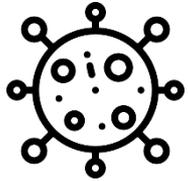
² Khalid F, et al. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021 Sep;14(3):252-256.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023>

⁴ ANSM DHPC - GAVRETO (pralsetinib) et augmentation du risque de tuberculose



PREMIER VACCIN POUR PROTEGER LES PERSONNES AGEES CONTRE L'INFECTION PAR LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL R. FARCY



Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN de la classe des pneumovirus. Très contagieux et ubiquitaire, il infecte presque tous les enfants avant l'âge de 4 ans; il touche tous les âges mais est **plus dangereux chez les jeunes enfants et les personnes âgées**. Il provoque des épidémies en hiver ou début du printemps (climat tempéré). La réponse immunitaire ne protège pas contre une réinfection, mais les anticorps limitent la gravité de la maladie. La plupart des gens se rétablissent en 1 à 2 semaines, mais le VRS peut être grave chez les personnes vulnérables, y compris les personnes âgées et celles souffrant de maladies pulmonaires ou cardiaques et de diabète (EMA).

Clinique : **bronchiolite** et **pneumonie** potentiellement mortelles : fièvre, symptômes au niveau des Voies Aériennes Supérieures (rhume), dyspnée, toux voire râles crépitants.

Facteurs de risque de maladie grave : enfants < 6 mois, personnes âgées, immunodépression, troubles cardio-pulmonaires ou neuromusculaires, ...

Diagnostic : bilan clinique ; parfois tests antigéniques rapides, RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) ou culture virale à partir de prélèvements.

Traitement : soins de support (apport en oxygène et hydratation). Pas d'antiviraux actifs à ce jour.



Vaccin : L'AMM a été délivrée par l'EMA¹ le 06/06/2023 dans l'UE pour AREXVY®, un vaccin recombinant avec adjuvant **pour les personnes âgées de 60 ans et plus**. Les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique sont en attente.

AREXVY® contient une version modifiée de la glycoprotéine de surface de fusion RSV qui est essentielle pour que le virus infecte le corps. C'est aussi la cible des anticorps générés.

La prévention de cette infection par le VRS est considérée comme un intérêt majeur de santé publique, d'où un mécanisme d'évaluation accéléré par l'EMA.

L'étude clinique principale a été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique administrée à des personnes de 60 ans et plus. Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé par placebo mené auprès de 25 000 adultes (12 500 ont reçu le vaccin et 12 500 le placebo) dans plusieurs pays (Europe, Etats-Unis).

Résultats : protection estimée à 83 % pendant au moins 6 mois avec une réduction de 83 % du risque de développer une maladie des voies respiratoires inférieures.

Effets indésirables rapportés : **céphalées, fatigue, douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs au site d'injection.**



Le suivi national de pharmacovigilance en France a été confié au CRPV de Rouen



INHIBITEURS DE JANUS KINASE ET TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES : RESTRICTIONS D'UTILISATION POUR DIMINUER LE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES G. AZZAZ

En février 2022, l'Agence européenne des médicaments a lancé une réévaluation de cette classe thérapeutique suite à des données d'un essai clinique mené chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant certains facteurs de risque.

Un risque cardiovasculaire accru, mais aussi de cancers et de décès avait alors été mis en évidence avec le Xeljanz (tofacitinib), en comparaison à l'utilisation d'anti-TNF-alpha. En conséquence, dès 2021, des recommandations ont été adressées aux professionnels de santé.

Les conclusions de la réévaluation européenne confirment que le **tofacitinib augmente les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de cancers, notamment de cancers cutanés, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès**. Considérés comme **un effet de classe**, ces risques s'appliquent à l'ensemble des JAKi indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques.

Pour réduire le risque d'effets indésirables, **les JAKi ne doivent plus être utilisés, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, chez les patients :**

- âgés de 65 ans et plus ;
- fumeurs ou qui ont fumé longtemps ;
- ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.

Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.

Un **examen cutané régulier est recommandé** pour tous les patients.

Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK.

Des documents de minimisation des risques à destination des patients et des professionnels de santé sont à disposition sur le site de l'ANSM en suivant le lien [suivant](#).

Ces risques s'appliquent à l'ensemble des JAKi indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques :



- Cibinqo (abrocitinib),
- Jyseleca (filgotinib),
- Olumiant (baricitinib),
- Rinvoq (upadacitinib) et
- Xeljanz (tofacitinib).

Maladies inflammatoires chroniques ciblées : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale non radiographique, rectocolite hémorragique, dermatite atopique et pelade.

L'indication approuvée diffère selon les produits, comme mentionné dans les informations produit respectives.



Jakavi (ruxolitinib) et Inrebic (fédratinib), les JAKi utilisés en hématologie pour le traitement de troubles myéloprolifératifs n'ont pas été concernés par cette réévaluation.



DILANTIN® ET PRODILANTIN® SOLUTIONS INJECTABLES : ATTENTION AU RISQUE D'ERREUR MÉDICAMENTEUSE

H. RICHARD M. SASSIER



Le Prodilantin® 75 mg/ml n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 5 ans.

Seule la spécialité Dilantin® 250 mg/5ml est indiquée chez l'enfant de moins de 5 ans pour le contrôle de l'état de mal épileptique de type tonico-clonique (grand mal) ainsi que pour la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien.



Points de vigilance en cas de référencement des 2 spécialités PRODILANTIN® et DILANTIN® dans un même service de soin :

- Les posologies de Prodilantin® et Dilantin® ne sont pas équivalentes :

1,5 mg de fosphénytoïne sodique équivalent à 1 mg de phénytoïne sodique

- Les **modalités d'administration** (dose, vitesse de perfusion, dilution) en particulier de la dose de charge ne sont pas équivalentes.
- Risque de **toxicité cardiovasculaire** majeure en cas d'erreur.
- Les modalités de **stockage** sont différentes.

*PRODILANTIN® 75mg/mL = FOSphénytoïne sodique
DILANTIN® 250mg/5mL = phénytoïne sodique*

La fosphénytoïne est une pro-drogue de la phénytoïne sodique.
La demi-vie de la biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne est d'environ 15 minutes.

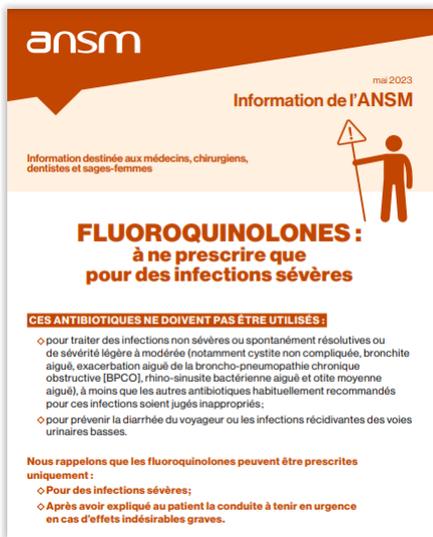
Les effets antiépileptiques de la phénytoïne sont plus particulièrement liées à l'altération de la conductance des canaux sodiques voltages-dépendants, conduisant à une stabilisation des membranes neuronales.

Des guides posologiques sont disponibles pour le Prodilantin® pour l'administration chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans (lien ici)

Afin de réduire le risque d'erreur médicamenteuse et d'améliorer la lisibilité, l'étiquetage des conditionnements des spécialités Prodilantin® et Dilantin® sera modifié prochainement.



FLUOROQUINOLONES : À NE PRESCRIRE QUE POUR DES INFECTIONS SÉVÈRES S. FEDRIZZI



Une nouvelle action de communication a été lancée par l'ANSM en mai dernier sur les fluoroquinolones suite aux résultats d'une étude financée par l'Agence Européenne du Médicament en soins primaires entre 2016 et 2021 dans 6 pays européens dont la France.

Les **résultats montrent que ces médicaments sont encore prescrits en dehors des utilisations recommandées**, et suggèrent que les mesures prises pour restreindre leur utilisation ont eu un impact modeste.

Relisez l'information du Vigiking de novembre 2022 consacrée aux Fluoroquinolones en cliquant [ici](#).

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) ET COMPLICATIONS INFECTIEUSES GRAVES A. FLEUREAU

Un nouveau rappel de pharmacovigilance a été publié sur le site de l'ANSM concernant les AINS et les complications infectieuses graves¹ suite **au signalement au réseau français des CRPV en mars 2023 de plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des AINS sur prescription ou en automédication**. Les complications infectieuses peuvent survenir y compris en cas de co-prescription d'antibiotiques.

En comparaison aux autres médicaments ayant des propriétés analgésiques et antipyrétiques, **il existe une balance bénéfique/risque en défaveur de l'utilisation des AINS en cas de suspicion d'infection bactérienne**. Il convient donc de mettre en garde les patients sur les risques d'automédication ainsi que de prévenir les professionnels de santé concernant le bon usage des AINS :

- Prescrire et utiliser les AINS à la dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible (3 jours en cas de fièvre et 5 jours en cas de douleurs). Ne pas prendre en même temps plusieurs AINS.
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Éviter les AINS en cas de varicelle.

¹ Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves [Internet]. ANSM. [cité 7 juin 2023]. Disponible en cliquant [ici](#)

Relisez l'information du Vigiking de mars 2019 consacrée aux AINS en cliquant [ici](#).



ENSEMBLE, SOYONS DES LANCEURS D'ALERTE ...

PARCE QU'AUJOURD'HUI TOUT LE MONDE EST PHARMACOLOGUE ...

Plus que jamais avec la crise sanitaire, nous avons vu se multiplier les experts du médicament, chacun partageant son avis, plus ou moins éclairé et plus que jamais, il peut sembler difficile (et important) d'avoir une information factuelle.

Au cœur de ces interrogations, vos centres de pharmacovigilance restent une source d'informations validées à votre disposition

COMMENT POSER UNE QUESTION OU DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE ?

N'hésitez pas à nous appeler ou nous rendre visite pour échanger sur les sujets qui vous occupent !

Vous pouvez également nous contacter par courrier sur papier libre, *via* le formulaire Cerfa*, en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation ou encore *via* le portail des vigilances

Vos questions et signalements d'effets indésirables sont indispensables pour identifier de nouveaux risques et prendre rapidement les mesures nécessaires pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché

POUR S'INSCRIRE À LA LISTE DE DIFFUSION DES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ?

Il suffit d'adresser un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle. Vos coordonnées resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Nouveauté :
Le PharmacoQuiz est
désormais sur Instagram

Retrouvez le PharmacoQuiz du réseau français des CRPV!  @Reseau_CRPV et la Pharmacovigilance en chantant **Take&Tell**

VOS CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE EN NORMANDIE



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT
DE ROUEN

ROUEN

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Tél : 02 32 88 90 79 Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>

[@CRPV_Rouen](https://www.instagram.com/CRPV_Rouen)

CAEN

Service de Pharmacologie – CHU de Caen
Batiment Biologie – recherche
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001
14033 Caen Cedex 9

Tél : 02 31 06 46 72 Fax : 02 31 06 35 55

Mel : pharmacovigilance@chu-caen.fr

Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>

[@PharmacoC](https://www.instagram.com/PharmacoC)



CRPV
— NORMANDIE CAEN —

