

Chères lectrices, chers lecteurs,

Nous espérons que la lecture de ce bulletin vous donnera satisfaction. N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez voir un sujet discuté dans notre bulletin.

Les équipes des CRPV de Caen et de Rouen.



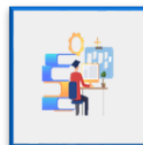
CAS D'ICI ET D'AILLEURS

Baclofène : comprendre et gérer les risques de syndrome de sevrage et surdosage en pratique clinique

Erreur médicamenteuse EVEROLIMUS – ENVARBUS

Génériques du rivaroxaban (Xarelto®), risque d'erreur médicamenteuse

Prevenar 13 ou 20 ? Risque d'erreur



INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

Acétate de glatiramère : réactions anaphylactiques

Vaccination coqueluche chez femmes enceintes et enfants

Vaccination/immunisation VRS chez femmes enceintes et enfants

Prescription de 5-fluorouracile ou de capécitabine : la mesure du taux d'uracilémie doit être interprétée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère

« CAR-T cells » et risque de cancers secondaires issus de lymphocytes T

Agonistes du récepteur au GLP1 et pneumopathie d'inhalation

Suspension d'AMM du caproate d'hydroxyprogestérone

Le crayon au nitrate d'argent devient un médicament sur prescription médicale obligatoire

Vigilance lors de la prescription ou la dispensation des médicaments contenant du tramadol ou de la codéine



LITTÉRATURE

Sécurité d'utilisation pendant la grossesse de l'association buprénorphine/naloxone

COVID-19 et évolution à moyen terme après une myocardite : des données favorables pour les vaccins à ARN m

BACLOFÈNE : COMPRENDRE ET GÉRER LES RISQUES DE SYNDROME DE SEVRAGE ET SURDOSAGE (1/2) Manamée Krafft CRPV Caen

Plusieurs cas de décès/effets indésirables graves récents nous ont été déclarés sur des syndromes de sevrage avec imputabilité du Baclofène. Dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS VIGIBASE, 2/3 des cas sont graves avec 40 % d'hospitalisation et 1,4 % de décès.

Baclofène = Analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)

- Action antispastique avec point d'impact médullaire
- Ralentissement de la transmission des réflexes mono- et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière
- Absence d'affectation de la transmission neuromusculaire
- Action nociceptive



INDICATIONS

Per os

-Contractures spastiques de la SEP, des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)

Indication pédiatrique : de 6 à 18 ans

-Réduction de la consommation d'alcool après échec des autres traitements disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool élevée (♂ >60g/jour / ♀ >40g/jour)

Intrathécale

-Spasticité chronique sévère consécutive à un traumatisme, à une SEP ou à toute autre pathologie médullaire (ne répondant pas au baclofène oral ou à d'autres médicaments // ou si EI intolérable aux doses orales efficaces). (Efficace aussi chez les patients d'origine cérébrale consécutive dont TC, AVC et pas PC, mais avec une expérience clinique limitée)

Indication pédiatrique : de 4 à 18 ans

POSOLOGIES

Introduction : 15 mg (dose d'introduction), en 2 à 3 prises préférentiellement

- Augmentation **progressive** (par ex : 15mg tous les 3-4 jours)
- Jusqu'aux doses habituelles (30-80 mg/jour)

Posologies : adaptation **individuelle**, dose **minimale thérapeutique** recherchée

Si objectifs non atteints à 6-8 semaines de traitements aux doses maximales, réévaluation nécessaire.



GALENIQUE

Comprimé sécable 10 mg	 NE PAS ECRASER (RCP+ Omédit+ laboratoire) devant absence de données pharmacocinétiques après écrasement	Alternative : Lioréal® et Lyflex® : 5 mg/5 ml Solution buvable (en Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)² pour tout professionnel de santé hospitalier via e-Saturne – pour les contractures spastiques chez les patients ne pouvant pas avaler les comprimés) Pas d'alternative injectable Pas d'AAC pour les professionnels libéraux
------------------------	---	---

POPULATIONS PARTICULIÈRES :

Pédiatrique	Population âgée	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique
Début à dose très faible 0,3 mg/kg/j en 2-4 prises (4 de préférence) Dose max : - < 8 ans : 40mg/j - > 8 ans : 60mg/j	Pour diminuer la fréquence des effets indésirables : - Dose initiale plus faible - Augmentation progressive sous surveillance	Population quotidienne initiale d'environ 5 mg/j Surdosage sur les doses plus élevées : ajustement selon la concentration plasmatique	Pas d'adaptation nécessaire Mais peut provoquer une élévation des enzymes hépatiques
 (RCP) - Contraception efficace pendant le traitement - Effet térogène chez l'animal après administration par voie orale – données cliniques limitées mais cas de malformations concordantes au modèle animal (système nerveux central, anomalies squelettiques et omphalocèle) - Peu de données pour l'allaitement -> à éviter.			

DECCROISSANCE¹ : **arrêt TOUJOURS progressif** (sauf urgences – surdosage ou effet indésirable grave)

- En 1 à 2 semaines, par paliers de 10-15 mg

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

ABSORPTION	DISTRIBUTION	ELIMINATION
Complète et rapide dans le tractus digestif lors d'une prise PO	Pics plasmatiques : entre 30 et 90 minutes Demi-vie plasmatique : moyenne de 3-4 h Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.	Principalement sous forme inchangée : voie rénale (75% à 72h) et par les selles. Diminuée de : - 1/3 chez les insuffisants rénaux légers - 1/2 chez les insuffisants rénaux modérés - 2/3 chez les insuffisants rénaux sévères

¹ Liste des médicaments écrasables – Omédit-Normandie – Mise à jour juillet 2024

² Accès dérogatoire – Baclofène – ANSM – dernière mise à jour le 16/05/2024

PRECAUTIONS D'EMPLOI – TAKE HOME MESSAGES

SYNDROME DE SEVRAGE



Quelques heures à quelques jours³, principalement entre 12h et 96h⁴

Potentiellement létal via une élévation du tonus sérotoninergique :

- Troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésie, rhabdomyolyse, paresthésies, convulsions voire état de mal épileptique)
- Prurit
- Dysautonomie (hyperthermie, hypotension)
- Troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, hallucinations, état psychotique maniaque ou paranoïde)
- Coagulopathie
- +/- anxiété, tachycardie, effet rebond de la spasticité

Possible chez le nouveau-né chez une mère sous Baclofène, avec convulsions post-natales, irritabilité, cri aigu, hypertonie et trémulations.

→ Peut être retardé de plusieurs jours après la naissance.

A EVOQUER CHEZ TOUT PATIENT SOUS BACLOFÈNE AVEC ARRÊT RECENT DU TRAITEMENT ET/OU CHANGEMENT DE POSOLOGIE RECENT OU/ET TROUBLE DE L'ABSORPTION (vomissements...)

→ Réintroduction précautionneuse du traitement en service adapté selon la gravité et sous supervision médicale

SURDOSAGE



Rapide en lien avec des pics plasmatiques précoces après ingestion PO, **dès 60-90 minutes**⁴.

En intrathécale, apparition subite ou de manière insidieuse⁵

Notamment chez les insuffisants rénaux (**possible signe d'encéphalopathie toxique**)

-**Trouble de la conscience** allant jusqu'au coma

-**Hypotonie musculaire** parfois généralisée pouvant aller jusqu'à 72h (muscles respiratoires potentiellement atteints)

-Sensations vertigineuses, confusion, hallucination, agitation, convulsion, EEG anormal (suppressions des salves et ondes triphasées), troubles de l'accommodation, altération des réflexes pupillaires, myoclonies, hypo/aréflexie, vasodilatation périphérique, hypo/hypertension, brady/tachycardie, hypothermie, nausées, vomissements, diarrhée, acouphènes, hypersécrétion salivaire, élévation des enzymes hépatiques (ASAT, PAL) et rhabdomyolyse.

Prise en charge

→ Pas d'antidote

→ Demi-vie prolongée

→ **Arrêt immédiat du traitement**

→ **Transfert immédiat en milieu hospitalier pour surveillance et stabilisation**

→ Élimination rapide du médicament (charbon activé <60 min après injection, évacuation gastrique, hémodialyse)

- Traitement symptomatique des défaillances viscérales
- Diazépam IV si convulsions avec précautions

ERREUR MÉDICAMENTEUSE EVEROLIMUS – ENVARSUS

Clémence Audoire CRPV Caen

Un cas de confusion entre le principe actif EVEROLIMUS et la spécialité ENVARSUS® (renfermant du tacrolimus) nous a été rapporté. Un patient a reçu de l'EVEROLIMUS alors qu'il était habituellement traité par ENVARSUS®. Il n'a pas présenté d'effets indésirables. **La similitude de dénomination entre ces deux médicaments nécessite une vigilance renforcée lors de l'administration de l'un de ces médicaments aux patients.** La substitution par erreur d'un médicament immunosuppresseur chez un patient greffé pourrait avoir des conséquences graves.

LOOK ALIKE
SOUND ALIKE

GÉNÉRIQUES DU RIVAROXABAN (XARELTO®), RISQUE D'ERREUR MÉDICAMENTEUSE

Marine Aroux-Pavard CRPV Rouen

Un CRPV nous a alertés concernant un risque d'erreur avec les plaquettes des génériques de Xarelto® (dans son cas, EG labo), rapporté par un patient.

Ce patient leur a indiqué que, pour le Xarelto® 20mg, la présentation était calendaire, à raison de 7 comprimés par ligne pour la semaine, avec les jours indiqués au dos du blister, sans possibilité de confusion (pris/pas pris et jour). Avec le générique EG labo, la présentation n'est plus calendaire et les jours n'apparaissent plus, entraînant une réelle difficulté à identifier une prise manquée.

Une sensibilisation auprès des patients qui vont être potentiellement confrontés à ces changements de présentation semble nécessaire, afin d'éviter l'oubli de prise qui pourrait malheureusement, s'il se répète, conduire à un risque d'inefficacité du Rivaroxaban.



PREVENAR 13 OU 20 ? RISQUE D'ERREUR Marine Aroux-Pavard CRPV Rouen

Le Prevenar 13 et le Prevenar 20 sont tous deux des vaccins antipneumococciques utilisés pour prévenir les infections causées par *Streptococcus pneumoniae*.

- Le Prevenar 13 possède une AMM depuis le 9 décembre 2009. C'est un vaccin qui protège contre 13 sérotypes de la bactérie pneumococcique, il est couramment utilisé chez les nourrissons, les enfants, et certains adultes à risque pour prévenir les infections invasives comme la pneumonie, la méningite et la septicémie
- Le Prevenar 20, anciennement APEXXAR en mars 2024, devenu le Prevenar 20 le 1er mai 2024, est, quant à lui, une version plus récente du vaccin, qui offre une protection étendue contre 20 sérotypes. Il inclut les mêmes sérotypes que le Prevenar 13, mais en couvre 7 supplémentaires.



Parmi ces 7 sérotypes, les sérotypes 3 et 8 représentent 2 des principaux sérotypes responsables d'infection invasives à pneumocoques (bactériémies et méningites) chez les adultes de 65 ans et plus en France. Le sérotype 8 n'est pas présent dans le Prevenar 13. On observe ainsi une protection plus large, notamment chez les adultes de 18 ans et plus. Il est recommandé pour une prévention encore plus efficace des infections graves liées à un plus grand nombre de sérotypes.

Concernant le schéma vaccinal

Pour les nourrissons nés à compter du 1^{er} janvier 2018, la vaccination est obligatoire et elle peut être réalisée avec le Prevenar 13, ou avec le Vaxneuvance (vaccin conjugué 15-valent) lorsque celui-ci sera disponible et remboursé. Le schéma vaccinal reste inchangé.

Selon son AMM, le Prevenar 20 peut être utilisé chez le nourrisson à partir de 6 semaines, chez l'enfant et l'adolescent, néanmoins, le Prevenar 20 n'a actuellement pas sa place dans la stratégie vaccinale en pédiatrie. De plus, le Prevenar 20 n'est agréé aux collectivités et remboursable qu'en population adulte.

Pour les adultes à risque, il est recommandé d'administrer préférentiellement le **Prevenar 20 selon 1 schéma à 1 dose**, en remplacement de la séquence Prevenar 13- Pneumovax préconisée depuis 2018. Cette simplification est une opportunité d'améliorer la vaccination contre les infections pneumococciques chez les adultes à risques.

Cette appellation identique à l'exception du nombre de sérotypes, peut ainsi amener à un risque de confusion entre les 2 spécialités. Il peut effectivement y avoir un risque d'erreur entre le Prevenar 13 et le Prevenar 20, bien que ce risque soit faible si les bonnes pratiques sont suivies.

Tout d'abord, les conditionnements bien que de taille similaire, n'ont pas la même couleur. De plus, le Prevenar 20 n'étant remboursé que pour l'adulte, le pharmacien lors de la délivrance, pourra ainsi être averti de cette erreur.

Il est important de suivre le bon calendrier vaccinal. Utiliser Prevenar 13 à la place de Prevenar 20 chez un adulte pourrait réduire la protection contre certains sérotypes supplémentaires, alors que l'inverse pourrait entraîner un surdosage en termes de protection pour certains sérotypes déjà couverts chez les enfants.



SÉCURITÉ D'UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE DE L'ASSOCIATION BUPRÉNORPHINE/NALOXONE Miriam Zeino CRPV Rouen

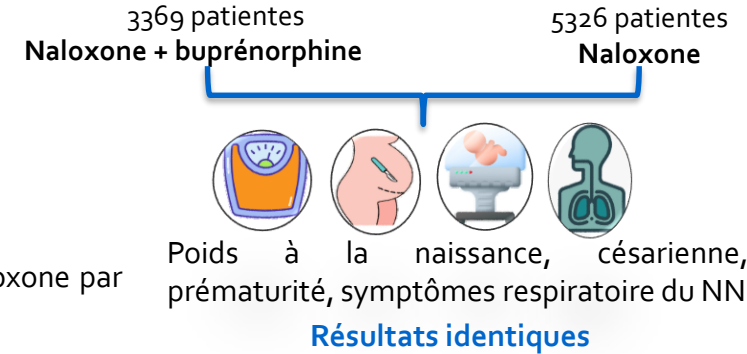
Recommandations actuelles du traitement de substitution aux opioïdes pendant la grossesse : buprénorphine ou méthadone.

→ **Problématique** : la buprénorphine associée à la naloxone ne possède pas assez de données d'usage pendant la grossesse.

✓ **Pas de différence significative pour le risque absolu de malformation congénitale chez les deux groupes.**

Résultats en faveur de l'association :

↘ **Diminution du syndrome de sevrage néonatal**
Diminution légère des admissions en unité de soins intensifs



CONCLUSION. Les données de l'étude soutiennent la sécurité de la buprénorphine/naloxone par rapport à la buprénorphine seule.

Straub L, Bateman BT, Hernández-Díaz S, et al. Comparative Safety of In Utero Exposure to Buprenorphine Combined With Naloxone vs Buprenorphine Alone. JAMA. 2024;33

COVID-19 ET ÉVOLUTION À MOYEN TERME APRÈS UNE MYOCARDITE : DES DONNÉES FAVORABLES POUR LES VACCINS À ARNm Adèle Lerogeron CRPV Caen

Il existe une **augmentation du risque de myocardite dans les 7 jours suivant la vaccination à ARN messager contre la COVID-19**, notamment **chez l'adulte jeune de sexe masculin** et après la **2ème injection**. L'évolution à court terme de ces myocardites semble favorable avec : un pronostic favorable durant l'hospitalisation pour les myocardites post-vaccinales (courte durée d'hospitalisation et très faible mortalité), une diminution du risque d'insuffisance cardiaque à 90 jours des myocardites post-vaccinales comparée aux myocardites post-COVID et autres causes.

Le GIS Epi-Phare (groupement d'intérêt scientifique en épidémiologie des produits de santé ANSM-Cnam) a réalisé une étude de pharmaco-épidémiologie¹ à partir des données des données du Système national des données de santé (SNDS) dont l'objectif était la comparaison des complications cardiovasculaires après myocardite post-vaccinale (à ARNm) et myocardite toutes causes à moyen terme (18 mois).

→ Cette étude réalisée sur 4635 patients hospitalisés pour myocardite a montré que la part des myocardites attribuable aux vaccins à ARNm était faible en comparaison à celle des autres causes de myocardite (12% versus 88%). De plus, il y avait **moins de réhospitalisations pour myocardite et de complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque/troubles du rythme/cardiomyopathie) à 18 mois d'une myocardite post-vaccinale en comparaison à une myocardite autre cause notamment virale**. Ces résultats viennent compléter les données sur ces vaccins qui ont permis une diminution significative du risque d'hospitalisation et de mortalité par COVID-19.

¹Semenzato L, et al. JAMA. 2024 Aug 26:e2416380. doi: 10.1001/jama.2024.16380. Epub ahead of print.

ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE – ATTENTION AUX RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES Miriam Zeino CRPV Rouen

Problématique. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir rapidement après administration d'acétate de glatiramère, y compris chez des **patients traités de manière chronique**. Des cas d'issue fatale ont été rapportés, et parmi eux des patients traités depuis des années.

Recommandations. Il est particulièrement important de rappeler aux patients, ainsi qu'aux professionnels de santé les symptômes devant faire évoquer une réaction anaphylactique car une auto-administration à domicile est possible. Le traitement par acétate de glatiramère doit être interrompu.

Acétate de glatiramère : des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois voire des années après l'instauration du traitement. ANSM. 19/08/2024

Quels sont les symptômes d'une réaction anaphylactique ?

Diminution de la pression artérielle, augmentation du pouls, gonflement autour des yeux et de la bouche, picotements, urticaire, essoufflement, douleurs abdominales, nausées, vomissements

VACCINATION COQUELUCHE CHEZ FEMMES ENCEINTES ET ENFANTS Charlène Boulay CRPV Rouen

Dans un contexte de recrudescence marquée de la coqueluche en France depuis le début de l'année 2024, avec un nombre de décès particulièrement élevé chez les nouveau-nés et les nourrissons, la HAS rappelle que les recommandations vaccinales contre la coqueluche visent en premier lieu à réduire le risque de forme grave chez les nouveau-nés et nourrissons, trop jeunes pour être protégés par leur propre vaccination, laquelle est réalisée à **2 et à 4 mois avec un rappel à 11 mois**.



La HAS réaffirme que la vaccination des femmes enceintes à partir du **deuxième trimestre de grossesse et au plus tard un mois avant l'accouchement**, recommandée depuis 2022 en France, est la mesure la plus efficace pour protéger le nourrisson dès la naissance grâce au transfert transplacentaire des anticorps maternels.



La HAS recommande par ailleurs un rappel vaccinal à toutes les personnes pouvant être en contact rapproché avec des nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois, si la dernière injection reçue date de plus de 5 ans.

Les deux vaccins indiqués chez l'adulte, Boostrixtetra et Repevax, sont des vaccins combinés diphtérie, tétanos, coqueluche, polyomyélite (dTcaP). Ils sont bien tolérés, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont ceux habituellement observés avec les vaccins et des données montrent une bonne tolérance lors d'administrations répétées tous les cinq ans voire moins.

Il est précisé que si une personne a reçu récemment un rappel vaccinal dTPolio (un rappel de vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la polyomyélite mais ne contenant pas la valence coqueluche), un délai minimal de 1 mois devra être respecté pour la réalisation du rappel vaccinal antioquelucheux dTcaP.

En l'absence de vaccination de la mère pendant la grossesse : vaccination de la mère avant la sortie de la maternité + administration d'une dose de rappel pour l'entourage proche du nouveau-né, si la dernière injection date de plus de 5 ans

VACCINATION ET IMMUNISATION VRS CHEZ FEMMES ENCEINTES ET ENFANTS (1/2) Charlène Boulay CRPV Rouen

BEYFORTUS. Dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance du [traitement préventif de la bronchiolite](#) due au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'ANSM a publié le premier rapport de suivi des effets indésirables rapportés avec [l'anticorps monoclonal Beyfortus \(nirsevimab\)](#) au cours de la première campagne d'immunisation préventive 2023/2024. Ces résultats, ainsi que les études conduites sur l'efficacité, confirment la balance bénéfices/risques positive du Beyfortus contre la bronchiolite.



- **Concernant le profil de sécurité** : la grande majorité (74,7%) des 198 cas déclarés en pharmacovigilance fait état d'une moindre efficacité ou d'une inefficacité du Beyfortus (apparition d'une bronchiolite à VRS chez des enfants qui ont reçu l'anticorps). Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié chez ces enfants qui ont contracté une bronchiolite, de gravité variable (aucun décès), après administration de Beyfortus.

Des cas de troubles respiratoires et d'effets systémiques post-injection (tels que syndrome grippal, baisse d'appétit, baisse du tonus musculaire), tous d'évolution favorable, ont été rapportés. Un cas isolé d'AVC a également été déclaré. À ce stade, le lien de causalité entre Beyfortus et ces effets n'a pas été établi. Ces trois signaux potentiels feront l'objet d'un suivi spécifique par les CRPV et l'ANSM.



- **Concernant l'efficacité** : pour évaluer l'efficacité du nirsevimab sur l'épidémie de bronchiolite à VRS en France lors de la saison 2023/2024, deux études ont été conduites par l'Institut Pasteur et Santé publique France. L'une a montré une baisse significative du nombre de nourrissons hospitalisés et une efficacité du traitement en vie réelle estimée entre 76 % et 81 % pour les nourrissons admis en réanimation ; l'autre a mis en évidence que l'administration du nirsevimab a évité environ 5 800 hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024 en France hexagonale.

ABRYSVO. Ce [vaccin est à destination des femmes enceintes](#) pour protéger le nouveau-né pendant les premiers mois de sa vie contre les infections à VRS, en particulier contre la bronchiolite. ABRYSVO permet de protéger les nouveau-nés contre les infections à VRS jusqu'à 6 mois, par transfert transplacentaire des anticorps maternels. Il constitue une alternative à la stratégie d'immunisation du nourrisson par anticorps monoclonaux, en particulier le nirsevimab (BEYFORTUS). Le schéma vaccinal comporte une dose unique.



- **Concernant l'efficacité** : les estimations issues de l'étude MATISSE montrent une réduction significative des infections respiratoires sévères liées au VRS.



- **Concernant le profil de sécurité** : il n'a pas été rapporté d'augmentation des événements indésirables graves ni chez la mère, ni chez le nouveau-né.

Ces données valident l'intérêt de la vaccination : la HAS intègre cette vaccination dans la stratégie de prévention des infections à VRS chez le nourrisson avec cependant sur l'importance de mettre en place une pharmacovigilance renforcée en vue de documenter en particulier un éventuel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent). Dans l'attente de ces données, [la HAS positionne par précaution cette vaccination au 8e mois de grossesse, plus précisément entre les 32e et 36e semaines d'aménorrhée.](#)



VACCINATION ET IMMUNISATION VRS CHEZ FEMMES ENCEINTES ET ENFANTS (2/2) Charlène Boulay CRPV Rouen



BEYFORTUS, ABRYSVO, QUE CHOISIR ?

La HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation du nourrisson par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives. Afin que les professionnels puissent les présenter et les expliquer aux futurs parents concernés, elle accompagne sa recommandation vaccinale d'un tableau récapitulatif des avantages et inconvénients respectifs de ces deux stratégies, construit à partir des études disponibles.

	Vaccination maternelle pendant la grossesse (Abrysvo)	Anticorps monoclonal administré au nourrisson (Beyfortus)		Vaccination maternelle pendant la grossesse (Abrysvo)	Anticorps monoclonal administré au nourrisson (Beyfortus)
Avantages 	- Permet aux parents de choisir une stratégie qui ne nécessite pas d'injection à leur nouveau-né. - Le nouveau-né est protégé dès la naissance par les anticorps neutralisants maternels transférés par voie transplacentaire. - Pourrait être plus résistant à d'éventuelles mutations du virus au niveau de la protéine F^[4].	- L'efficacité et la sécurité du Beyfortus ont été confirmés en vie réelle dans plusieurs pays en 2023-2024. - Efficacité et sécurité chez les nouveau-nés prématurés^[5] - Peut être administré aux nourrissons jusqu'à 2 ans dans certains cas.	Inconvénients 	- L'efficacité protectrice peut-être réduite si trop peu d'anticorps sont fabriqués (femme enceinte immunodéprimée) ou transmis au nouveau-né (naissance prématurée ou moins de 14 jours après la vaccination). - L'efficacité vaccinale, maximale à la naissance baisse régulièrement dans le temps et est plus faible 6 mois après^[6]. - Une augmentation des naissances prématurées a été mise en évidence avec un vaccin maternel autre que Abrysvo. Ce risque n'est pas confirmé pour Abrysvo mais il fait l'objet d'une surveillance renforcée^[7].	- Nécessité d'une injection chez le nourrisson, à réaliser le plus tôt possible après la naissance, de préférence avant la sortie de la maternité en phase pré-épidémique ou épidémique. - Risque potentiel (non prévisible) d'émergence de mutations virales susceptibles de diminuer à terme la sensibilité du VRS au Beyfortus, justifiant l'intérêt de disposer d'une alternative vaccinale.

Femmes enceintes : au moins 2 semaines entre Abrysvo et un vaccin contre la coqueluche. Administration simultanée avec le vaccin contre la grippe saisonnière possible.

Dans trois situations, l'immunisation passive avec Beyfortus est toutefois à privilégier en l'état actuel des données :

- lorsque la vaccination ne sera probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés, intervalle de moins de 14 jours entre la vaccination et la naissance) ;
- dans le cas d'une nouvelle grossesse chez une mère précédemment vaccinée, faute de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin ;
- s'agissant des femmes immunodéprimées, en l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité du vaccin dans cette population.



PRESCRIPTION DE 5-FLUOROURACILE OU DE CAPÉCITABINE : LA MESURE DU TAUX D'URACILÉMIE DOIT ÊTRE INTERPRÉTÉE AVEC PRUDENCE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE OU SÉVÈRE Marion Sassier CRPV Caen

La DPD, codée par le gène *DPYD*, est une enzyme de la voie catabolique des pyrimidines. Un déficit en DPD est associé à un risque de toxicités graves, potentiellement létales, associées aux chimiothérapies à base de fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine).

En France, le dépistage d'un déficit en DPD est obligatoire avant toute initiation de traitement par la mesure de l'uracilémie (= phénotypage). La mesure du taux d'uracile permet de s'assurer que l'enzyme responsable de la dégradation du 5-FU et de la capécitabine, la DPD, fonctionne correctement et que ces médicaments seront bien éliminés et ne s'accumuleront pas dans l'organisme.

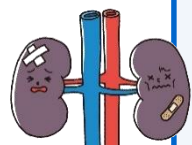
Si les déficits complets en DPD sont rares (0,1–0,5 %), les déficits partiels sont retrouvés chez 3 à 15 % des patients.

Recommandations HAS / INCA

- uracilémie ≥ 150 ng/ml = évocatrice d'un déficit complet en DPD, le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué compte tenu du risque de toxicité très sévère
- uracilémie ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml = évocatrice d'un déficit partiel en DPD, associé à un risque accru de toxicité, adaptation de la posologie initiale des fluoropyrimidines
- uracilémie < 16 µg/L = peu évocateur d'un déficit en DPD



Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA)¹ alerte les professionnels de santé en septembre 2024 sur l'interprétation des tests de phénotypage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure des taux d'uracilémie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère avant d'entamer une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.



L'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'uracilémie pouvant fausser le diagnostic du dépistage d'un déficit en DPD.

Les résultats des tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients afin d'éviter toute perte de chance liée à un sous-dosage du 5-FU ou d'autres fluoropyrimidines.



L'administration de fluoropyrimidines en l'absence de recherche du déficit en DPD a été rajoutée à la liste des Never Events.



« CAR-T CELLS » ET RISQUE DE CANCERS SECONDAIRES ISSUS DE LYMPHOCYTES T Claire Bernardeau CRPV Caen

Les CAR-T cells (cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) sont des nouveaux traitements de thérapie génique, utilisés en hématologie. Ils sont fabriqués à partir des lymphocytes T du patient (figure 1), puis modifiés génétiquement pour reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Ils sont par la suite réinjectés au patient.

Indications approuvées : Leucémie aiguë à cellules B, sous-types spécifiques de lymphome à cellules B et myélome multiple.

Spécialités concernées : ABECMA® (idecabtagene vicleucel), BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel), CARVYKTI® (ciltacabtagène autoleucel), KYMRIA® (tisagenleucel), TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel) et YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel).

En juillet 2024, le PRAC a confirmé que **des cancers secondaires* issus de lymphocytes T, liés aux traitements par CAR-T cells peuvent survenir**¹.

Dans son rapport, il a évalué les 38 cas de cancers secondaires rapportés dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après administration, parmi environ 42.500 patients traités dans le monde. Ces cas concernaient différents types de lymphomes à cellules T et de leucémies lymphoïdes à cellules T. Dans 7 cas, les prélèvements biologiques (prélevés pour 1/2 des cas) ont retrouvé la construction génétique des CAR-T-cells, ce qui est un argument en faveur de l'imputabilité de ces derniers avec une mutagenèse par insertion qui aurait pu se produire sans exclure d'autres mécanismes potentiels.

Ainsi, les patients ayant bénéficié de ces traitements doivent être surveillés tout au long de leur vie, afin de détecter la présence éventuelle de cancers secondaires.

La mention du risque de cancers secondaires est indiquée depuis leur AMM. Les notices, résumés des caractéristiques produit et plans de gestion de risques vont être mis à jour pour inclure des nouvelles informations concernant ce risque.

*Cancer secondaire : Lorsqu'un patient atteint d'un cancer (présent ou passé) développe un deuxième cancer différent du premier.

¹ Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus et Yescarta (thérapies cellulaires CAR-T dirigées contre les antigènes CD19 ou BCMA) : Risque de tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T ANSM 29/07/2024

² Site internet de Gustave Roussy – Les cellules CAR-T

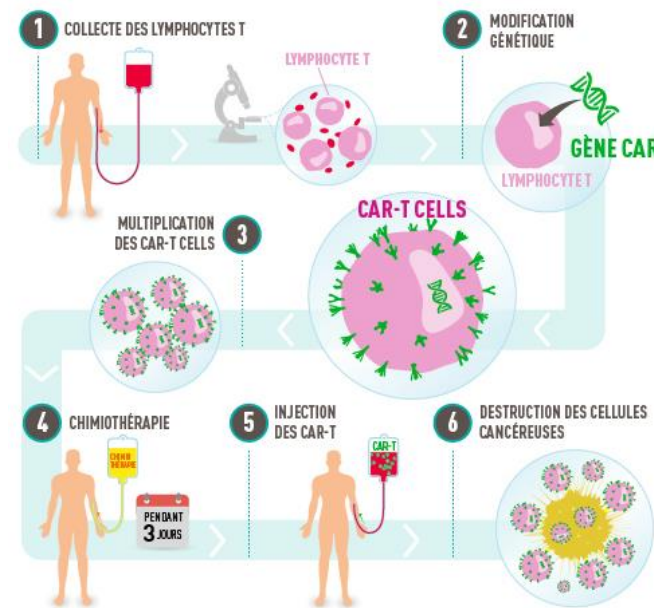


Figure 1. Schéma illustrant les procédés de fabrication et l'utilisation des CAR-T cells²

AGONISTES DU RÉCEPTEUR AU GLP-1 ET PNEUMOPATHIE D'INHALATION Sophie Fedrizzi CRPV Caen

Par leur action incrétinomimétique, les agonistes du récepteur au GLP-1 (Glucose-like peptide-1) ralentissent la vidange gastrique¹. **Lors d'une anesthésie générale ou une sédation profonde, il existe un risque accru que l'estomac ne soit pas complètement vide, même si le patient est bien à jeun suffisamment de temps avant l'intervention, entraînant un risque d'inhalation et de pneumopathie d'inhalation².**

Le retard de vidange gastrique est mentionné dans le RCP des médicaments dulaglutide, exénatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide et tirzepatide.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) vient **de recommander la mise à jour des RCP et des notices de ces médicaments par une nouvelle mise en garde³ à savoir qu'il faut « prendre en compte la possibilité d'un contenu gastrique résiduel chez les patients sous analogues du GLP-1 avant toute intervention sous anesthésie générale ou sédation profonde ».**

En France, le risque d'inhalation et de pneumopathie d'inhalation est l'un des effets indésirables graves potentiels faisant l'objet d'études par l'ANSM dans le cadre de la surveillance de ces médicaments. **Des recommandations devraient être émises prochainement.**

¹Collège National des Pharmacologues Médicaux. Agonistes du Récepteur au GLP-1 ²Beam WB, et al. APSF Newsletter. 2023;38:67,69–71. ³Retour d'information sur le PRAC de juillet 2024 (8 – 11 juillet) ANSM 19/08/2024

SUSPENSION D'AMM DU CAPROATE D'HYDROXYPROGESTÉRONNE Claude Joureau CRPV Caen

Le 17-caproate d'hydroxyprogestérone (17-OHPC) est une forme synthétique d'hydroxyprogestérone naturellement présente dans l'organisme et formée à partir de la progestérone. La progestérone participe à la préparation de l'endomètre pour la grossesse et à son maintien pendant la grossesse. Le 17-OHPC se fixe aux récepteurs des cellules qui sont normalement ciblés par la progestérone.

Après réévaluation par l'EMA, **la balance bénéfice-risque des médicaments contenant du 17-OHPC n'est plus considérée comme positive dans toutes les indications** et les AMM de ces médicaments ont été suspendues dans l'Union Européenne pour 2 raisons principales¹:

- ✓ Le 17-OHPC pourrait être associé à un risque d'apparition de cancer (tout type) chez les personnes exposées *in utero* avec une incidence estimée < 25/100 000 personnes-années²
- ✓ Le 17-OHPC n'est pas plus efficace qu'un placebo dans la prévention de l'accouchement prématuré (AP) chez les femmes ayant des antécédents d'AP spontané ou dans la réduction des événements graves associés à la prématurité chez les nouveau-nés¹.



Les médicaments contenant du 17-OHPC* ne doivent plus être prescrits ni délivrés. Des options de traitement alternatives doivent être envisagées pour toutes les indications.

**La seule spécialité ayant circulé en France était la Progestérone Retard Pharlon® indiquée pour la prévention des fausses couches ou de l'AP et le traitement de certains troubles gynécologiques ou de fertilité. (1)*

¹L'autorisation de mise sur le marché du médicament Progestérone Retard Pharlon (caproate d'hydroxyprogestérone) est suspendue ANSM 21/08/2024 MAJ 27/09/2024

²Murphy CC, et al. Am J Obstet Gynecol. 2022 Jan;226(1):132.e1-132.e14.



LE CRAYON AU NITRATE D'ARGENT, Désormais sur prescription médicale obligatoire Hardiesse Irangabiye CRPV Caen

Le médicament Nitrate d'Argent COOPER 63,3 % en remplacement du produit Crayon au Nitrate d'Argent SALVA est désormais soumis à une **prescription médicale obligatoire (liste I des substances vénéneuses)** dans l'unique indication du **traitement local des bourgeons charnus**.



**Ce médicament ne doit plus être utilisé dans le traitement des verrues.
Il ne doit pas être appliqué sur les muqueuses, près des yeux ou sur la peau saine (action corrosive).**

Cette évolution fait suite à la **survenue d'effets indésirables graves associés à une mauvaise utilisation du produit**.



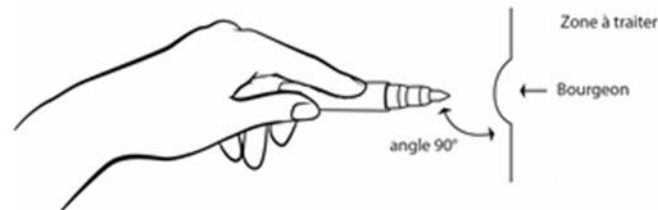
Risques

Rupture de la mine : effets indésirables graves (nécrose pulmonaire) chez les patients trachéotomisés ou trachéostomisés (risque de chute de la mine dans la trachée).

Brûlures cutanées et perforation des muqueuses en cas de mauvaise application.

Précautions d'emploi

- Utilisation sous contrôle d'un professionnel de santé
- **En pédiatrie, usage réservé au personnel médical**
- S'assurer que la mine n'est pas fêlée ou cassée
- **Protection de la peau saine** située au pourtour du site d'application par exemple avec de la vaseline
- Le **temps d'application est de 1 minute maximum**
- Fréquence : **1 à 3 applications espacées d'au moins 24h**
- Durée de traitement : **maximum 3 jours**
- **1 bâton = 1 patient**



Pour prévenir le risque de la rupture de la mine et les effets indésirables pouvant en résulter, se référer aux instructions de manipulation détaillées dans la rubrique 6.6 du RCP (en cliquant sur le [lien](#))



VIGILANCE LORS DE LA PRESCRIPTION OU LA DISPENSATION DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU TRAMADOL OU DE LA CODÉINE

Marine Aroux-Pavard CRPV Rouen



Le 26/09/2024, l'ANSM nous a informé que les médicaments à base de Tramadol et de Codéine, seuls ou en association, devront prochainement être prescrits sur une ordonnance sécurisée.

Cette décision a été prise suite aux risques de mésusage, de dépendance, d'abus et de surdosage qui leur sont associés.



Malgré diverses mesures, comme le fait que depuis 2017 tous les médicaments à base de codéine sont soumis à une prescription médicale, ou encore que depuis avril 2020, le tramadol ne peut être prescrit que pour une durée maximale de 3 mois, les dernières enquêtes de pharmacodépendance et d'addictovigilance montrent la persistance de mésusages, de dépendance ou alors d'ordonnances falsifiées.

Le Tramadol et la Codéine sont des médicaments opioïdes, indiqués dans le cadre de douleurs modérées à sévères. Certains sirops contre la toux sèche contiennent également de la codéine.

À compter du 1er décembre 2024, les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine, seul ou en association à d'autres substances, devront être prescrits uniquement sur une ordonnance sécurisée. Le dosage, la posologie et la durée du traitement devront être rédigées en toutes lettres. Cette durée de traitement aura également une durée maximale de prescription à 12 semaines (3 mois) pour la codéine ou la dihydrocodéine comme c'est le cas pour le tramadol depuis avril 2020. Après ce délai, une nouvelle ordonnance sécurisée sera nécessaire pour prolonger le traitement.

La dispensation ne se fera que sur présentation de cette ordonnance sécurisée. Le pharmacien devra délivrer les médicaments dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription.

Qu'est ce qu'une ordonnance sécurisée ?

C'est une ordonnance répondant à des spécifications techniques.

Elle comporte un carré de sécurité (micro-lettres) où le prescripteur indique le nombre total de lignes de spécialités prescrites. Il est impératif d'indiquer en toutes lettres : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances, le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations.

L'ordonnance sécurisée n'existe pas au format dématérialisé : les ordonnances imprimées sur feuille blanche simple avec un cadre non réglementaire ne sont en aucun cas des ordonnances sécurisées et peuvent amener à un refus de délivrance.



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.

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

VOS CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE EN NORMANDIE



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

CAEN

Service de Pharmacologie – CHU de Caen
Bâtiment 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



CRPV
— NORMANDIE CAEN —

