

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Toute l'équipe vous adresse ses meilleurs Vœux



L'essentiel

	Page		Page
VOS DECLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Hypotonie/hyporéactivité post-vaccination chez le nourrisson	2	ASMR III :	
DRESS secondaire à la lamotrigine : un effet indésirable grave parfois oublié	2	Bylvay®, Symkevi®, Evrysdi®, Coagadex®, Oxlum®, Tukysa®,	
Venlafaxine pendant la grossesse : peut-on la poursuivre ?	3	Rukobia®, Kesimpta®, Tecartus®, Libmeldy®	12
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		ASMR IV :	
Profil de sécurité des médicaments moins favorable en vie réelle que dans		Cablivi®, Symkevi®, Fintepla®, Isturisa®	12
les essais cliniques ?	3	Arikayce Liposomal®, Baqsimi®, Buvidal®, Evenity®, Fetroja®, Sarclisa®	13
Fentanyl d'action rapide : attention au mésusage	3	ASMR V :	
Cédèmes périphériques : évoquer l'étiologie médicamenteuse c'est éviter le		Orladeyo®, Ontozry®, Menquadri®, Retsevmo®	13
risque de cascade thérapeutique	4	Pemazyre®, Ponvory®, Esketamine®, Atenativ®, Enhertu®, Kesimpta®,	
MEMENTO VACCINATION CONTRE LA COVID-19 EN		Adakveo®, Calquence®, Conferoport®, Rekambys®, Vocabria®, Xromi®,	
POPULATION GENERALE AU 27-11-2021	5	Phesgo®	14
PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS CONTRE LA COVID 19	6	Veraseal®, Jyseleca®, Trixeo Aerosphere®, Ayvakyt®, Atecura Breezhaler® ...	15
INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA		SMR insuffisant :	
Prodilantin® : erreurs médicamenteuses chez les enfants	8	Jemperli®, Doptelet®, Elzonris®, Rozlytrek®, Reblozyl 25®, Dropizal®,	
Kétamine : erreurs médicamenteuses	8	Serilia®, Amelgen®, Esperoct®, Piqray®	15
Prégabaline (Lyrica® et génériques) : mésusage	8	RAPPORT D'ACTIVITE 2020	16
Vaccin COVID-19 (Vaxzevria) : thromboses atypiques	8		
Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : microangiopathie thrombotique	8		
Xeljanz® (tofacitinib) : événements cardiovasculaires majeurs et tumeurs			
malignes	9		
Xylocard® (chlorhydrate de lidocaine anhydre) : erreurs d'administration	9		
Tecentriq® (atézolizumab) : toxidermie sévère	9		
Eylea® (aflibercept) seringue préremplie : augmentation de pression			
intraoculaire	9		
Estramustine (Estracyl®) : restriction des indications	10		
Vaccins COVID-19 (Janssen et Vaxzevria) : thromboses avec			
thrombocytopenie	10		
Vaccin Vaxzevria® : syndrome de fuite capillaire	10		
Venclyxto® (vénétoclax) : syndrome de lyse tumorale	10		
Nomégestrol (Lutényl®) et de chlormadinone (Lutéran®) : méningiome	11		
Vaccins Comirnaty® et Spikevax® : myocardite et de péricardite	11		
Vaccin COVID-19 Janssen® : nouvelles mises en garde	11		
Dinoprostone : risques d'hyperstimulation/rupture utérine et de mort foetale	11		

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

Répond à toutes vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier (*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

Editorial

avec l'aimable autorisation du Pr J Micallef)

C'est bien de risque médicamenteux dont il sera question dans ce bulletin de pharmacovigilance. Ce risque dont il est éthique de parler, en toute transparence et dont on ne parle pas assez en France. Il est vrai qu'il serait sans doute plus confortable de s'en affranchir et pourtant... Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament, à l'interface du régional et du national depuis longtemps, car les 2 niveaux sont indissociables et un prérequis à l'action, se sont intéressés de tout temps au fond des choses et pas seulement à leur écume. Un défi en soi car il nécessite de maîtriser des notions assez techniques, de creuser sans compter (au lieu de survoler...) et d'appréhender le médicament dans toute sa complexité en s'attelant notamment à son versant « obscur », celui du risque médicamenteux car le moins bien connu lors de la mise à disposition du médicament. Il s'agit alors de relever ce défi, défi car les essais cliniques sont avant tout construits méthodologiquement sur une différence d'efficacité et non sur une différence de risque. C'est un défi car les populations les plus à risques sont souvent les exclus de ces mêmes essais cliniques. Se faire entendre, voir, comprendre, c'est aussi un défi car la parole médiatique ou sociétale porte davantage sur « l'innovation », ou ce qui plutôt est présenté comme tel, car porteur d'espoirs et marginalise les briseurs de rêve. Dire les faits, la vérité fait rarement monter l'audimat mais bien sûr la finalité est ailleurs. Sécuriser la prise des médicaments, identifier des terrains à risques, porter le diagnostic de maladies médicamenteuses et éviter les errances diagnostiques toujours anxiogènes, conseiller sur des alternatives moins risquées chez des populations fragiles d'un point de vue pharmacologique (sujets âgés, comorbidités et polymédications, femmes enceintes, allaitantes...) sont le sens de notre action... En somme transposer haut et fort l'information médicale et pharmacologique toujours évolutive sur le médicament pour une utilisation optimale à l'échelon individuel et collectif... A quand une priorité nationale... peut être un jour ?

Vos déclarations et vos questions au CRPV AP Jonville-Bera – A Maurier – C Simon - EM Thillard

Episode d'hypotonie/hyporéactivité post-vaccination chez le nourrisson

Un nouveau-né de 2 mois présente quelques heures après une première vaccination par Hexyon® et Prevenar 13®, une pâleur extrême, une cyanose des extrémités, des marbrures généralisées, une hypotonie généralisée et une hyporéactivité. L'évolution est spontanément favorable en 15 minutes. Il est hospitalisé, l'examen clinique est normal et le bilan étiologique est négatif.

Un nourrisson de 6 mois présente un malaise avec hypotonie, pâleur et hyporéactivité pendant 10 ou 20 minutes, alors qu'il avait reçu 48 heures avant la première injection de Bexsero®. Il est hospitalisé, l'examen clinique est normal et le bilan étiologique est négatif.

Les symptômes présentés et l'examen clinique normal au décours du malaise font évoquer un épisode d'hypotonie/hyporéactivité. Le syndrome d'hypotonie/hyporéactivité (SHH) survient le plus souvent chez le nourrisson après une première vaccination avec un délai de quelques heures à quelques jours et se caractérise par une chute brutale du tonus musculaire, une hyporéactivité inhabituelle aux stimuli verbal ou sensoriel, une pâleur et/ou une cyanose. Une fièvre est présente dans un tiers des cas. L'épisode dure de 5 à 30 minutes environ. Il n'y a pas de critère de gravité, pas de modification des constantes hémodynamiques, ni de séquelle neuro-développementale à long terme. Cet effet a été initialement rapporté avec le vaccin DTCP, et attribué à la valence coquelucheuse. Il est exceptionnel depuis l'utilisation de la valence coqueluche acellulaire. Des cas plus rares sont rapportés avec les vaccins contre l'haemophilus, l'hépatite B et le méningocoque B. Même s'il est sans gravité, son caractère impressionnant angoisse les parents, qui dans certains cas sont réticents à la poursuite de la vaccination. Le mécanisme n'est pas connu, mais il n'y a pas d'argument en faveur d'une origine allergique. Le risque de récurrence lors des injections suivantes a été évalué pour les vaccins contenant les valences DTCP dans plusieurs études. Dans l'une, sur les 235 enfants ayant développé un SHH post-vaccinal qui ont été à nouveau vaccinés par Infanrix Hexa®, 7 enfants (3%) ont présenté une récurrence à l'identique. Le malaise n'était ni plus grave, ni plus long et la résolution était spontanée sans prise en charge thérapeutique particulière. Dans une autre publication colligeant plusieurs petites études totalisant 306 enfants, ayant présenté un SHH et qui ont été revaccinés par diphtérie, tétanos, polio (sans coqueluche), un seul a eu une récurrence, représentant une incidence de 0.3%. Ainsi, la survenue d'un SHH ne contre indique pas la poursuite de la vaccination, mais il est recommandé par prudence, de réaliser la nouvelle vaccination en milieu hospitalier avec une surveillance de 24h, ce qui rassure les parents.

DRESS syndrome secondaire à la lamotrigine : un effet indésirable grave parfois oublié

Ce patient de 15 ans se présente en urgence pour une éruption fébrile et des vomissements survenant environ 3 semaines après le début d'un traitement par lamotrigine. A l'examen, il existe des adénopathies et une éruption érythémato-maculeuse. Il existe une lymphopénie et le bilan hépatique est légèrement perturbé avec une atteinte mixte (à 2N). L'examen clinique est par ailleurs normal. Devant ces manifestations, une virose est suspectée et il rentre à domicile avec un traitement symptomatique. Il est hospitalisé le lendemain devant une aggravation des symptômes. Il présente alors une fièvre à 40°C, une éruption érythémato-maculeuse qui s'est généralisée, des polyadénopathies et une hépatite aiguë sévère (ASAT et ALAT > 100N, TP à 8%). La lymphopénie qui s'est majorée, est associée à une monocytose (1,37 G/L) et une thrombopénie (58 G/L). Le diagnostic de DRESS syndrome est retenu (score Kardaun du groupe Regiscar évalué à 5). Le bilan infectieux est négatif à l'exception d'une charge virale HHV6 positive à 3,5 log. Le bilan auto-immun est négatif. L'évolution est progressivement favorable après l'arrêt de la lamotrigine et l'instauration d'une corticothérapie systémique.

Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est une toxidermie grave qui peut être fatale, dont les 1^{er} signes débute classiquement 2 à 8 semaines après le début du médicament responsable. Les premières manifestations sont le plus souvent non spécifiques (pharyngite, adénopathies, fièvre). Secondairement, apparaît une éruption généralisée, des perturbations biologiques (hyperéosinophilie, lymphocytose) et au moins une atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire, cardiaque,...). Il s'agit d'une hypersensibilité médicamenteuse retardée mettant également en cause une réactivation virale séquentielle (HHV-6, EBV, CMV). Pour rappel, le DRESS est un effet

indésirable connu de la lamotrigine. Chez l'enfant, chez qui l'aspect initial peut évoquer une infection banale, le risque est plus élevé que chez l'adulte. C'est pourquoi, devant une éruption cutanée fébrile survenant durant les 8 premières semaines de traitement l'éventualité d'une toxidermie secondaire à la lamotrigine doit impérativement être évoquée. Le DRESS secondaire à la lamotrigine a la particularité (comme pour l'allopurinol), d'être favorisé par une posologie initiale trop élevée, une escalade de dose trop rapide, particulièrement en cas d'association au valproate de sodium (qui augmente les concentrations de lamotrigine). En cas d'antécédent de toxidermie à un autre antiépileptique, le risque est également majoré. Ainsi, en cas d'éruption moins de 8 semaines après le début d'un traitement par lamotrigine, l'hypothèse d'un DRESS doit être systématiquement évoquée et la lamotrigine immédiatement stoppée, tant que son rôle ne peut être formellement exclu.

Venlafaxine pendant la grossesse : peut-on la poursuivre ?

Cette patiente de 26 ans, enceinte de 20 SA et qui a des facteurs de risque de pré-éclampsie, est traitée pour des troubles dépressifs par venlafaxine 225 mg/jour, depuis le début de grossesse. Sa pression artérielle est « limite ». Existe-t-il un risque particulier pour cet IRS pris pendant la grossesse ?

La venlafaxine est, comme le milnacipran et la duloxetine, un inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Cet effet noradrénergique, qui leur est spécifique, est à l'origine d'une augmentation de la pression sanguine artérielle concentration-dépendante, donc majorée par une posologie élevée.

Cette élévation de la pression artérielle est aussi observée chez la femme enceinte. Ainsi dans une étude, la prise d'un IRSNA (en majorité la venlafaxine) après 22 SA a été associée à un risque de dysgravidie hypertensive. Par ailleurs, dans une autre étude, la prescription de venlafaxine au 2^{ème} trimestre ou en première moitié du 3^{ème} trimestre était associée à un risque accru de pré-éclampsie par rapport à des femmes dépressives sans antidépresseur (RR à 1,57 [1,29-1,91]). Ces travaux ont été confirmés par une étude plus récente, où pour une posologie de 75 mg de venlafaxine, il existait un léger sur-risque de pré-éclampsie (RR = 1.17 [1.01-1.34]).

Jusqu'en 2020, l'effet potentiel des IRS et IRSNA sur le risque d'hémorragie du post-partum était encore débattu. Cependant, devant le nombre d'études positives, ce signal a été confirmé par le comité européen de pharmacovigilance (EMA/PRAC/534557/2020 du 20 octobre 2020) et ce risque va être ajouté au RCP de tous les IRS et IRSNA formulé ainsi « *Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition à un IRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance* ». A noter que dans une étude, ce risque était plus élevé avec la venlafaxine par rapport aux IRS purs (non adrénérgiques).

Ainsi, un traitement maternel par IRSNA comme la venlafaxine peut majorer le risque d'HTA et de pré-éclampsie. Ces risques, faibles mais concentration-dépendants, s'ajoutent aux éventuels autres facteurs de risque maternels. En l'absence de facteur de risque d'HTA ou de pré-éclampsie, si la venlafaxine est indispensable, elle peut être poursuivie pendant la grossesse à la posologie la plus faible possible, mais avec une surveillance rapprochée de la pression artérielle maternelle. En cas d'élévation de la pression artérielle, il est légitime de réévaluer sa poursuite et d'envisager le relai par un IRS pur.

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera - B Largeau

Profil de sécurité des médicaments moins favorable en vie réelle que dans les essais cliniques ?

Après les médicaments ciblant le TNF alpha, de nouvelles biothérapies sont maintenant indiquées dans le traitement du psoriasis, en particulier les anticorps monoclonaux ciblant les interleukines IL-17A, IL-12/23 et IL-23. Ces médicaments sont particulièrement efficaces avec une diminution très importante de l'étendue et de la sévérité des lésions, voire leur disparition totale. Mais en face de ces bénéfices majeurs, il est souvent difficile de mettre en regard les effets indésirables auxquels ils sont associés en vie réelle. Des chercheurs australiens ont voulu évaluer si les effets indésirables observés en pratique clinique étaient différents de ceux relevés dans les essais cliniques, en particulier chez les patients non éligibles aux essais de phase III princeps. Ils ont utilisé les données de suivi (10 ans) de patients inclus dans un registre sur le psoriasis (Australasian Psoriasis Registry). Sur les 2094 patients inclus, 1375 (65.6%) ont été traités par une biothérapie : l'ustékinumab (Stelara®) (29%), l'adalimumab (Humira®) (26%), l'étanercept (Enbrel®) (17%), le sécukinumab (Cosentyx®) (11.5%) et l'infliximab (Rémicade®) (11%).

Le premier constat est que, en raison de leurs comorbidités, 29% des patients traités ne répondaient pas aux critères d'éligibilité et n'auraient pas pu être inclus dans ces essais cliniques. Le second est que les patients « non éligibles » ont développé significativement plus d'effets indésirables que les « éligibles ». Ainsi, par rapport aux patients éligibles, les

patients non éligibles avaient un risque plus élevé d'infection (HR 2,3 [1,7-3,1], de pathologie cardiaque (HR 8,2 [3-23]), gastro-intestinale (HR 3,5 [1,5-8]), hépatobiliaire (HR 5,6 [1,7-19,1]), psychiatrique (HR 4,7 [1,5-14,1]), rénale (HR 3,9 [1,2-12,7]), et oculaire (HR 4,8 [1,5-15,6]). Par ailleurs, chez les patients éligibles, le taux d'incidence des effets indésirables (en dehors des effets cardiaques) était plus élevé que celui mesuré dans les essais pivots publiés.

Cette étude, non exempte de biais, est surtout l'occasion de rappeler que les essais cliniques sont le plus souvent réalisés chez des patients « très sélectionnés », au profil souvent très différent de ceux à qui, au quotidien, le médicament est prescrit. Si cette sélection permet plus facilement de conclure à un bénéfice/risque favorable, il ne faut pas oublier qu'elle conduit à exclure des études les patients les plus à risque d'effets indésirables. Afin de protéger les patients et d'informer les prescripteurs, la logique voudrait, dans un monde idéal, qu'au moment de la commercialisation, tous les critères de non éligibilité des essais pivots soient transposés dans les contre-indications (ou au moins des mises en garde), ce qui n'est pas toujours le cas.

Austr J of Dermatology (2021) 62, e47–e54

Fentanyl d'action rapide : attention au mésusage

Depuis 2003 sont commercialisées des spécialités de fentanyl d'action rapide (FAR) par voie transmuqueuse buccale (Abstral®, Actiq®, Breakly®, Effentora® et Recivit®) ou nasale (Instanyl® et

Pecfent®). Elles sont indiquées uniquement dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Leur pharmacocinétique (effet pic rapidité d'action) majore les risques d'abus/dépendance et de surdosage. Face au possible mésusage des FAR, l'ANSM a mis en place un suivi national réalisé par les deux réseaux nationaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

L'analyse a pris en compte les cas rapportés aux réseaux de pharmacovigilance de 2016 à 2019 avec les spécialités de FAR et sur les données des enquêtes pharmaco-épidémiologiques du réseau d'addictovigilance. Au total, 328 cas ont été retenus et analysés. L'analyse montre un non-respect des recommandations, persistant depuis le début du suivi : indications hors AMM (56 %), absence ou insuffisance de traitement de fond (31 %), fréquence de prises supérieure à 4 par jour (41 %) (au-delà de laquelle le risque de surdosage opioïde est majeur). Le nombre de surdoses a plus que doublé entre 2015 et 2019 (13 % entre 2016 et 2019 vs 5 % entre 2013 et 2015). Parmi les 328 cas signalés, 47 % des patients présentent un abus et/ou une dépendance de FAR (vs 32 % entre 2013 et 2015). Par ailleurs, dans 70 % des cas il s'agissait de douleurs hors cancer, principalement rhumatologiques ou neuropathiques. Pour près de 30 % des cas d'abus/dépendance, le traitement de fond était inexistant ou insuffisant. Les femmes comme les hommes sont concernés, et même si les cas sont plus fréquemment rapportés avec les applicateurs buccaux et les sprays nasals, toutes les spécialités de FAR font l'objet de mésusages et d'abus.

Ainsi, un mésusage très important en terme de non-respect de l'AMM persiste. De plus, l'addictovigilance pointe sur une problématique d'abus/dépendance en augmentation chez des patients souffrant majoritairement de douleurs chroniques non cancéreuses pour lesquelles, de surcroît, le fentanyl transmuqueux est inefficace. À la lumière de ces informations, il apparaît nécessaire que les prescripteurs soient informés des conséquences d'une prescription de fentanyl transmuqueux non adaptée, et sensibilisés à l'importance d'une prescription aux seuls patients relevant de l'AMM, en association avec un traitement de fond opioïde stabilisé.

Therapies 76 (2021) 163—181

Œdèmes périphériques : évoquer l'étiologie médicamenteuse c'est éviter le risque de cascade thérapeutique

Devant des œdèmes périphériques généralisés, situation fréquente en pratique quotidienne tant ambulatoire qu'hospitalière, six étiologies sont systématiquement envisagées : cardiaque (insuffisance cardiaque droite ou globale), rénale (IRA sévère oligo-anurique, IRC pré-terminale, néphropathie glomérulaire), hépatique (cirrhose), digestive (entéropathie exsudative), nutritionnelle (dénutrition) et médicamenteuse. Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes ont néanmoins montré que cette dernière étiologie n'était pas encore suffisamment recherchée. Ces deux études de cohorte, conduites sur une base médico-administrative canadienne chez des patients âgés de plus de 65 ans, portaient respectivement sur les œdèmes périphériques secondaires aux inhibiteurs calciques et aux gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline), dont la prévalence se situe entre 5 et 15% des patients exposés. Ces travaux permettent d'estimer que, dans cette population, plus de 10% des œdèmes induits par ces médicaments seraient traités à tort par des

diurétiques. Dans cette situation, la prescription de diurétiques peut refléter, à deux niveaux, une méconnaissance de l'effet indésirable : 1/ son identification : l'œdème des membres inférieurs (OMI) est interprété à tort comme un nouveau problème médical (e.g., insuffisance cardiaque) motivant une nouvelle prescription (diurétiques), ou 2/ sa prise en charge : l'OMI secondaire à un gabapentinoïde ou un inhibiteur calcique est supposé être sensible aux diurétiques, alors que leur physiopathologie ne fait pas intervenir de rétention hydrosodée. Ces études illustrent parfaitement le concept de « cascade thérapeutique » qui consiste à traiter un effet indésirable médicamenteux par un nouveau médicament. Dans la situation des syndromes œdémateux secondaires aux inhibiteurs calciques ou aux gabapentinoïdes, la cascade thérapeutique par diurétiques est au mieux inefficace, et au pire délétère, en raison des effets indésirables potentiels auxquels sont associés la prescription de diurétiques chez à un patient eurolémique, en particulier s'il est âgé (e.g., désordres hydroélectrolytiques, hypotension, IRA).

Devant ce constat, une récente revue s'est attachée à décrire les principaux médicaments responsables de syndromes œdémateux et à illustrer les mécanismes physiopathologiques impliqués. De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver des œdèmes périphériques en altérant l'équilibre entre le flux transcapillaire et les capacités de drainage lymphatique. Au-delà des mécanismes indirects (e.g., glomérulopathie médicamenteuse), d'un remplissage vasculaire massif et des spécialités apportant une quantité significative de sodium, les œdèmes périphériques médicamenteux peuvent être classés en quatre mécanismes (cf. figure) : rétention hydrosodée (œdème d'origine rénale), vasodilatation artériolaire préférentielle (œdème de vasodilatation), insuffisance lymphatique (lymphœdème) et augmentation de la perméabilité capillaire (œdème de perméabilité). Les médicaments associés à ce dernier mécanisme peuvent être responsables de la forme paroxysmique du syndrome œdémateux, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire (syndrome de fuite capillaire). Bien qu'ils soient le plus souvent non-inflammatoires et bilatéraux, certains médicaments sont associés à des œdèmes périphériques volontiers érythémateux (e.g., pemetrexed) ou unilatéraux (e.g., sirolimus). Dans l'immense majorité des cas, l'évaluation clinique de ces œdèmes ne permet pas de distinguer l'étiologie médicamenteuse de celle médicale. Les OMI secondaires aux inhibiteurs calciques sont l'exception dans la mesure où, bien qu'inconstants, certains signes comme une rougeur des extrémités inférieures, une chaleur et une éruption pétéchiale non-blanchissante sous la pression peuvent apparaître.

En résumé, bien qu'ils puissent être fréquents avec certains médicaments, les œdèmes périphériques d'origine médicamenteuse sont encore sous-diagnostiqués. Les médicaments pourvoyeurs sont nombreux et différents mécanismes peuvent intervenir. Le réflexe iatrogène, consistant à évoquer l'étiologie médicamenteuse devant toute situation clinique, représente un excellent outil pour éviter le risque de cascade

JAMA Intern Med (2020);180(5):643-651
J Am Geriatr Soc (2021);69(10):2842-2850
Br J Clin Pharmacol (2021);87(8):3043-3055

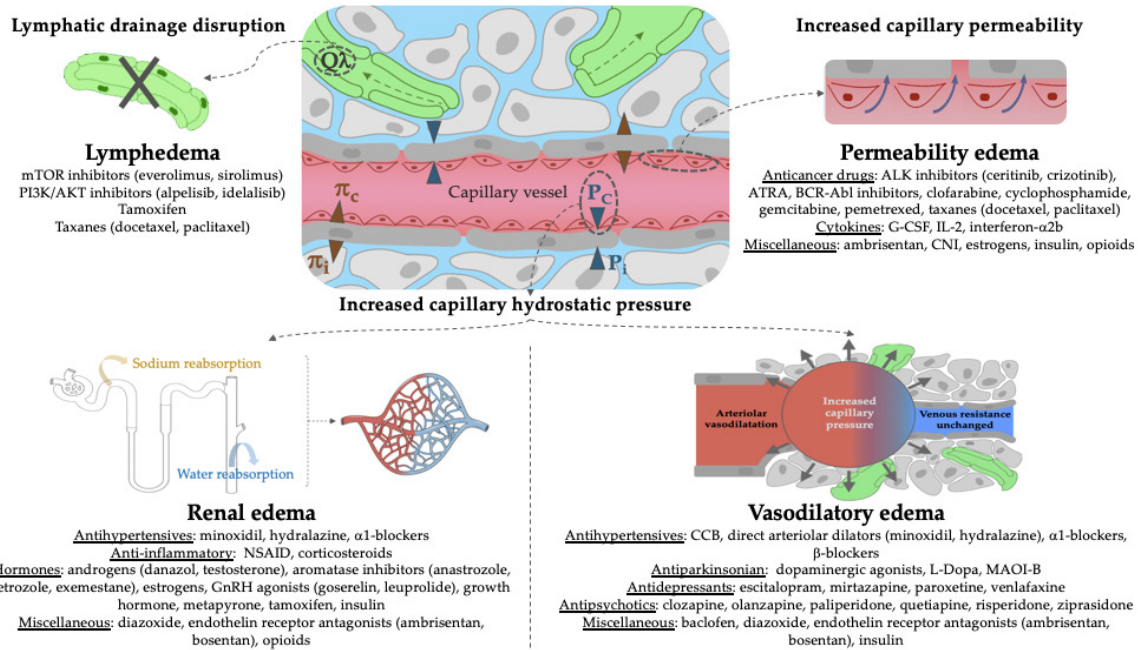
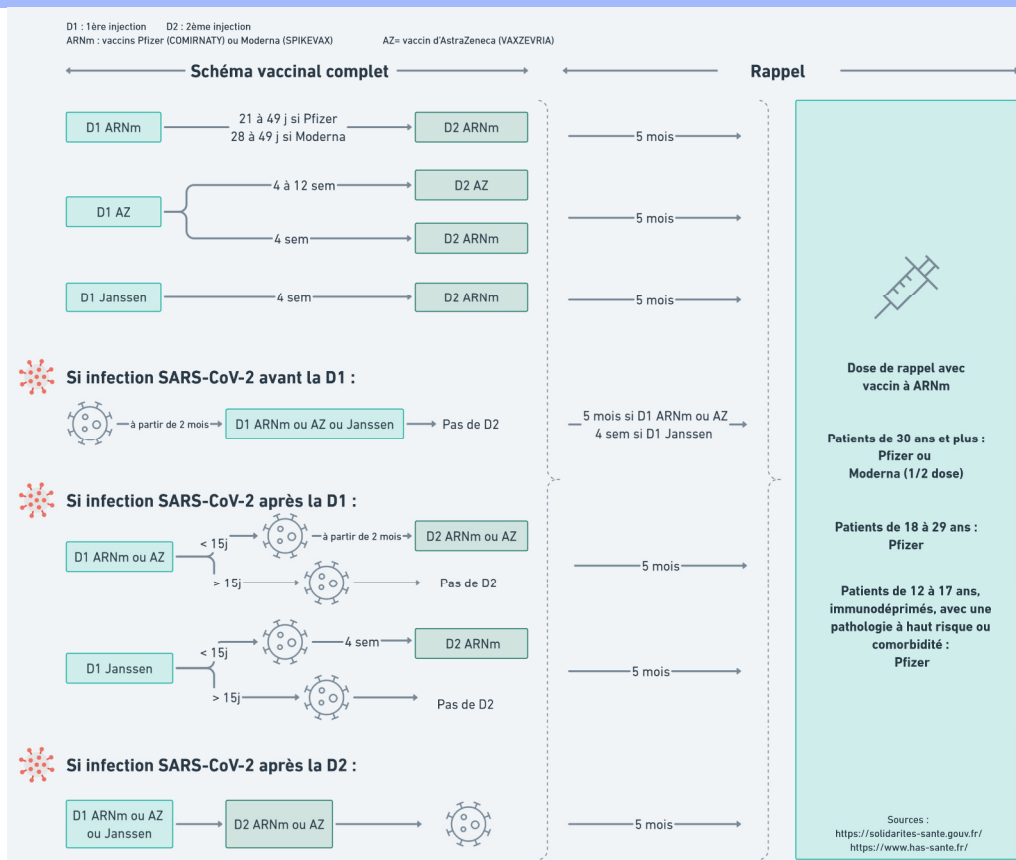


Figure – Principaux mécanismes et médicaments responsables d'œdèmes périphériques.

Les 4 principaux mécanismes : lymphœdème (médicaments responsables d'une insuffisance lymphatique empêchant le drainage de la totalité du liquide extravasé), œdème de perméabilité (médicaments pouvant induire l'extravasation d'un fluide riche en protéine due à une diminution du coefficient de réflexion oncotique), œdème d'origine rénale (surcharge volémique transmise au lit capillaire qui peut être due soit à une action directement antinatriurétique/antidiurétique du médicament soit indirectement par activation d'un mécanisme réflexe augmentant la réabsorption tubulaire proximale) et l'œdème de vasodilatation (médicaments avec des effets vasodilatateurs prédominants au niveau artériolaire responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire).

Memento vaccination contre la covid-19 en population générale au 27-11-2021

C Hleihel-Pou



Attention : le schéma vaccinal est différent pour les personnes sévèrement immunodéprimées (transplantation ou greffe de cellules souches hématopoïétiques, dialyse chronique, chimiothérapie lymphopéniante, traitement immunosuppresseur puissant comme les antimétabolites (mycophénolate, azathioprine) et les anti-CD20 (rituximab), au cas par cas pour les autres immunosuppresseurs ou en cas de déficit immunitaire primitif).

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_recommandations_pour_la_protection_des_personnes_severement_immunodeprimees_-_19_novembre_2021.pdf

Suivi de Pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19 AP Jonville-Bera

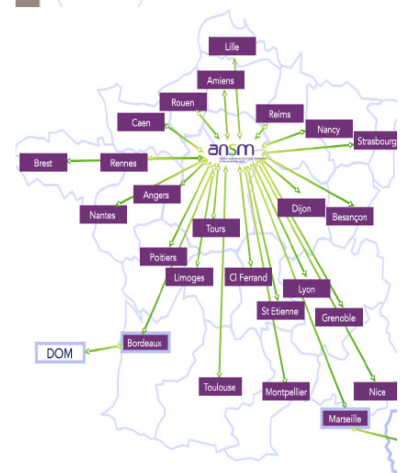
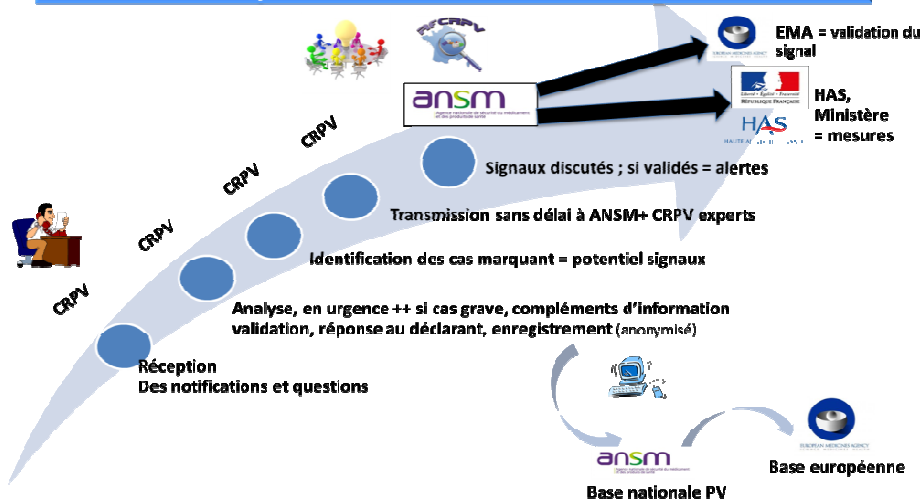
Quels objectifs ?

- Vérifier le maintien du rapport bénéfice/risques de chaque vaccin
- Comparer leur profil d'effet indésirable (EI) (pour éventuellement cibler les populations)
- Mettre en place des mesures de minimisation du risque adaptées si nécessaire

Comment ?

- En détectant les signaux qui pourraient modifier les risques, donc le rapport bénéfices/risques = Effets indésirables graves (hospitalisations, séquelles, DC, ...) ou nouveaux (absents du RCP)
- ▶ Synthèse, évaluation et discussion des signaux en temps réel permettant de prendre des mesures rapides

Les Centres Régionaux de pharmacovigilance (CRPV) au cœur du système de déclaration et de détection des EI



Organisation fonctionnelle

1. Experts nommés par ANSM

- 2 CRPV coordonnateurs et points de contact ANSM : Tours/Dijon
- 8 CRPV rapporteurs : Comirnaty® (Pfizer/BioNtech) = Bordeaux/Marseille/Strasbourg/Toulouse ; Spikevax® (Moderna) = Lille/Besançon ; Vaxzevria® (Astra Zeneca) = Amiens/Rouen ; Janssen® (Johnson&Johnson) = Lyon/Grenoble
- CRPV experts « d'organe » : Neurologie, Cardiologie, Dermatologie, ...

2. Réseau français des CRPV : harmonisation du codage des cas, astreinte nationale le week-end

3. Enquêtes de Pharmacovigilance « en temps réel »

- Pour chaque vaccin, les 2 CRPV rapporteurs :
 - suivent en temps réel les EI rapportés par les 31 CRPV avec focus sur les cas marquants
 - rédigent un rapport hebdomadaire (synthèse des cas) >>> identification des signaux potentiels

4. Comité de suivi hebdomadaire national (= ANSM + CRPV rapporteurs + CRPV coordonnateurs + experts)

- Présentation des rapports, discussion des signaux potentiels pour validation, propositions d'action
 - Prise en compte des données européennes, bibliographie, autres signaux
 - si le signal est confirmé ⇒ transmission EMA +/- mesure européenne +/- études de pharmacoépidémiologie ⇒ mesures de réduction du risque (HAS, HCSP)
- Publication après chaque comité sur site ANSM (fiches de synthèse + rapports)

Analyse des cas : Comment font les pharmacovigilants ?

Le lien entre la pathologie et le vaccin est suspecté :

- **Pour un cas isolé** = en cas de délai de survenue compatible (en prenant en compte la physiopathologie) + absence d'autre étiologie mise en évidence après bilan approprié (+/- rareté de la pathologie) + explication pharmacologique plausible +/- récidence à l'injection suivante si elle a eu lieu

- **Pour une série de cas** = si le nombre de cas observés de la pathologie > nombre attendu en population générale de même âge + cas avec délai de survenue homogène + caractéristiques homogènes des cas +/- cas de récidence à l'injection suivante

La pathologie a-t-elle déjà été rapportée avec d'autres vaccins ?

Le signal est-il commun aux 4 vaccins ? Spécifique à une plateforme vaccinale ? Spécifique à un vaccin ? Spécifique à une sous population ?

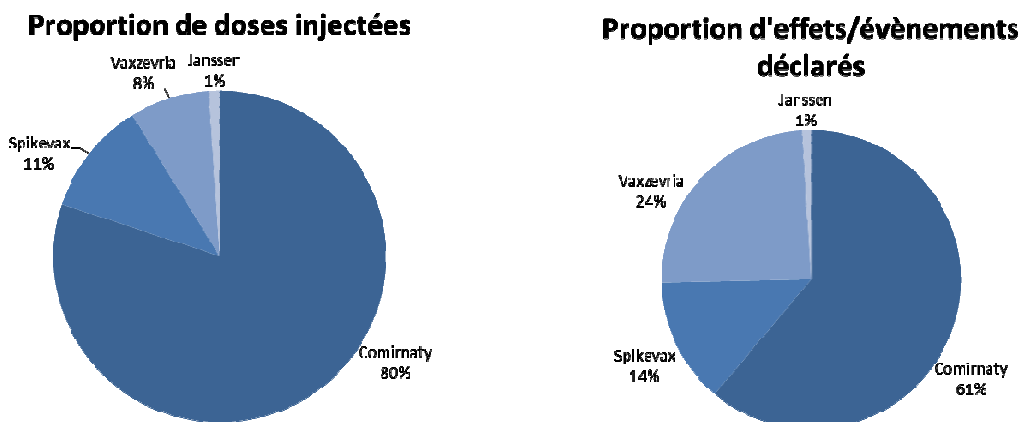
La pathologie peut être en lien avec :

- 1- l'acte vaccinal = c'est-à-dire le geste (ex : malaise vagal, tachycardie, pic HTA post-injection, ...)
- 2- un des composants du vaccin = excipient (PEG, ...)
- 3- un effet propre de la protéine spike (analogie aux tableaux cliniques observés en cas de COVID-19 ?)
- 4- les effets de la réponse immunitaire à la protéine spike, la production de cytokines, activation récepteurs TOL...

Les Résultats – Données françaises de Pharmacovigilance

A fin novembre 2021 : 111 335 cas analysés, et transmis à ANSM par les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour environ 100 000 000 doses injectées

Soit #2000 à 3000 cas déclarés par semaine aux 31 CRPV
 #150 000 déclarations reçues et analysées depuis le 1er janvier 2021



⇒ Effets indésirables listés (RCP) (hors effets non graves de type réactogènes) (rare < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000)

Comirnaty*	Spikevax*	Vaxzevria*	Janssen
Rare : Paralysie faciale périphérique <Très rare : Myocardite, Péricardite	Très rare : Erythème polymorphe Fréquent : Réac loc retardée	<Très rare : Sd thrombotique thrombopénique Thrombopénie immune, Sd de fuite capillaire Evènements thrombo-emboliques, Sd de Guillain-Barré	
		Très rare : Thrombopénie transitoire	

⇒ Signal confirmé

Elévation transitoire de la pression artérielle		
---	--	--

⇒ Signaux potentiels (pathologies pour lesquelles plus d'un cas a été notifié aux CRPV mais pour lesquelles les données sont insuffisantes pour confirmer le rôle du vaccin)

Zona ; Troubles menstruels ; Troubles du rythme cardiaque Poussée de Polyarthrite rhumatoïde Néphropathies glomérulaires Sd de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante)		Zona Elévation de la pression artérielle Myocardite, Péricardite Sd de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante)	
Lymphopénie, Thrombopénie +/- immune ; Hématomes spontanés Réactivation EBV Déséquilibre diabète Pancréatite aiguë ; Méningoencéphalite VZV Apl médullaire idiopath.; Sd activation macrophagique Sd inflam multisystémique Hémophilie acquise	Saign cutanéomuqueux Perte de connaissance ; Poussée de pathologie chronique auto-immune Ictus amnésique ; Surdité/baisse de l'audition	Thromboses atypiques Troubles du rythme ; Paralysie faciale ; Saign cutanéomuqueux ; Réactivation HSV ; Bonchospasme ; Poussée de SEP ; Erythème noueux ; Colite ischémique ; Vascularites Surdité/baisse de l'audition Artérites à cellules géantes ; Pancréatite ; PPR	Myélite ; Purpura rhumatoïde

D'après « Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 29/10/2021 au 11/11/2021 »
<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-29/10/2021-au-11/11/2021>

Conclusions :

Le suivi renforcé de pharmacovigilance par les CRPV a permis d'émettre plusieurs signaux et de mettre en place rapidement des mesures de réduction des risques, comme la limitation des vaccins à adénovirus aux plus de 55 ans (risque majoré de syndrome thrombotique thrombocytopénique chez les <55 ans), celle du vaccin Spikevax® aux >30 ans (risque majoré de myocardite chez les <30 ans), ainsi que la dose complémentaire de vaccin ARNm pour les vaccinés par Janssen (moins efficace que les ARNm pour prévenir les hospitalisations).

Jamais aucun médicament n'a été autant surveillé et les CRPV n'ont jamais été autant sollicités (activité annuelle x 5)

-le taux de déclaration très élevé (par les médecins et les patients) proche d'un essai ou d'une cohorte, se traduit par le recueil d'évènements indésirables, pas toujours en lien avec le vaccin, ce qui complexifie l'analyse des cas notifiés, et la détection des signaux (savoir différencier « séquence » et « conséquence »)

-la taille de la population vaccinée (> 50.10⁶) permet de détecter des effets indésirables très rares (incidence <1/10⁵ à 1/10⁶) expliquant les nombreux signaux émis.

En garantissant le suivi des vaccins, le système français de pharmacovigilance apporte un appui important à nos institutions, en aidant à convaincre certains, encore réticents, de se faire vacciner.

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

F. Beau-Salinas- AP Jonville-Bera

ANSM - Février 2021

Prodilantin® 75 mg/ml : Nouvelle diffusion des guides posologiques afin d'éviter les erreurs médicamenteuses et l'utilisation chez les enfants de moins de 5 ans.

Prodilantin® est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé > 5 ans pour : • le contrôle de l'état de mal épileptique de type tonico-clonique (grand mal) ; • la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou traumatisme crânien. Afin d'éviter les erreurs de prescription ou d'administration et l'utilisation chez les enfants de moins de 5 ans, le laboratoire KEOCYT, en accord avec l'ANSM, transmet à nouveau les guides posologiques pour l'administration de doses de charge chez l'enfant > 5 ans et chez l'adulte. Ils permettent de prévenir les risques d'erreurs médicamenteuses, en particulier en situation d'urgence, dans le traitement de l'état de mal épileptique. Ils sont disponibles dans les boîtes de Prodilantin®.

ANSM - Mars 2021

Kétamine : Modification de l'étiquetage en raison d'erreurs médicamenteuses

Une erreur médicamenteuse par confusion des concentrations de kétamine peut potentiellement avoir des conséquences graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient. Trois présentations de Kétamine Renaudin®, solution injectable sont disponibles :

- Kétamine Renaudin® 10 mg/mL, ampoule de 5 mL ;
- Kétamine Renaudin® 50 mg/mL, ampoule de 5 mL ;
- Kétamine Renaudin® 50 mg/mL, ampoule de 10 mL

Il existe un risque d'erreur médicamenteuse par confusion des concentrations des spécialités de Kétamine Renaudin® pouvant entraîner un sous-dosage ou un surdosage en Kétamine.

En accord avec l'ANSM, le laboratoire RENAUDIN informe de la prochaine modification de l'étiquetage des ampoules de solution injectable de kétamine.

Prégabaline (Lyrica® et génériques) : Nouvelles conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage

La prégabaline est indiquée chez l'adulte dans le traitement de douleurs neuropathiques, de certaines formes d'épilepsie et du trouble anxieux généralisé. Elle expose à un risque d'abus et d'addiction (à visée de défonce/euphorie mais aussi anxiolytique, antalgique ou hypnotique) qui peut se compliquer d'effets neurologiques à type de désorientation, troubles de conscience et coma. Par ailleurs, la prégabaline diminue le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui majore le risque de dépression respiratoire et de décès lié aux opioïdes. Des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès sont rapportés lorsque la prégabaline est associée à un opioïde ou autre déprimeur du système nerveux central. Les dernières enquêtes d'addictovigilance montrent une augmentation importante des cas d'addiction/abus de la prégabaline et des risques associés.

Par conséquent, l'ANSM : Informe que la prégabaline : 1/ Devra obligatoirement être prescrite sur une ordonnance sécurisée à compter du 24/05/2021 ; 2/ Ne

pourra être renouvelée en pharmacie que 5 fois sur mention du prescripteur (délivrance maximum de 6 mois de traitement par ordonnance) ; 3/ Une nouvelle visite médicale et ordonnance sécurisée seront à prévoir si nécessaire tous les 6 mois.

L'ANSM rappelle également que : 1/La posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement pour éviter un syndrome de sevrage ; 2/ La prégabaline doit être délivrée dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription ; 3/ Toute prescription concomitante de prégabaline et opioïdes doit être effectuée avec précaution ; 4/ Chez les patients à risque de mésusage, un report vers un autre gabapentinoïde, la gabapentine (Neurontin® et génériques) doit être surveillé et signalé le cas échéant au CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance).

Vaxzevria® (vaccin COVID AstraZeneca) : Thromboses atypiques avec troubles de coagulation

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments et l'ANSM, le laboratoire AstraZeneca informe de l'existence de cas de thrombose associée à une thrombocytopénie, suite à la vaccination par le vaccin COVID-19 AstraZeneca (Vaxzevria®). A la demande de l'EMA, ce risque a été ajouté dans le RCP et la notice du vaccin. Il s'agit de thromboses des grosses veines, atypiques par leur localisation (cérébrale, mésentérique, porte, ...) associées à une thrombopénie ou à des troubles de coagulation (type CIVD). Ces cas, décrivant une symptomatologie nouvelle, sont survenus entre 6 et 35 jours après la vaccination chez des patients jeunes (la plupart < 55 ans), sans antécédent particulier identifié à ce jour. Le caractère très atypique de ces thromboses, leurs tableaux cliniques proches et le délai de survenue homogène sont en faveur d'un lien avec le vaccin. Une activation plaquettaire induite par des anticorps, d'un mécanisme similaire à celui d'une TIH est évoqué. Ces cas sont très rares. Ils ont été observés chez un petit nombre de patients, y compris en France.

La DGS et l'ANSM recommandent que : 1/ les professionnels de santé soient attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie ou de thrombopénie (*dans les quelques semaines suivant la vaccination*) chez les patients vaccinés ; 2/ les patients consultent rapidement devant des symptômes neurologiques, notamment des céphalées sévères ou persistantes, une vision floue, une dyspnée, des ecchymoses, ou des douleurs abdominales inhabituelles persistantes.

NB : depuis cette alerte ce vaccin n'est utilisable que chez les patients de plus de 55 ans, population pour laquelle ce risque n'a pas été mis en évidence.

ANSM - Avril 2021

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale. Cinq cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés chez des patients âgés de 4 à 23 mois (sur environ 800 patients traités), principalement dans les premières semaines suivant le traitement. Le

laboratoire Novartis Gene Therapies, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe : 1/ De la nécessité d'un dosage de créatinine plasmatique et d'une NFS/numération plaquettaire avant l'administration du médicament, en complément du bilan biologique initial actuellement recommandé ; 2/ La numération plaquettaire et la fonction rénale (créatinine et bandelette urinaire) doivent être contrôlées étroitement dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalle régulier. En cas de thrombopénie, la recherche d'une anémie hémolytique et d'un dysfonctionnement rénal doit être réalisée ; 3/ Si les patients présentent des signes, symptômes ou des résultats d'examen de laboratoire évocateurs d'une MAT, une prise en charge clinique immédiate et multidisciplinaire doit être mise en place. Les familles et aidants doivent être informés des signes et symptômes de la MAT et de la nécessité de consulter en urgence s'ils apparaissent.

Xeljanz® (tofacitinib) : Risque d'événements cardiovasculaires majeurs et de tumeurs malignes (hors cancer cutané non-mélanome).

Le tofacitinib est un inhibiteur de Jak indiqué au moins en 2^{ème} intention chez les adultes atteints de formes actives modérées à sévères de polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ou de rectocolite hémorragique.

Depuis la mise sur le marché, de nouvelles recommandations d'utilisation ont été mises en place en raison d'une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thromboembolique veineuse (dont des embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes) et d'une augmentation du risque d'infection grave (cf. alertes PV de mai 2019 et de février 2020).

Un essai clinique randomisé récent évalue la sécurité du tofacitinib par rapport à celle d'un anti-TNF alpha chez des sujets de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire.

Le laboratoire Pfizer, en accord avec l'EMA et l'ANSM : 1/ informe des résultats préliminaires de cet essai clinique, qui suggèrent un risque plus élevé avec le tofacitinib d'événements cardiovasculaires majeurs, en particulier d'infarctus du myocarde, et de tumeur maligne (à l'exclusion du cancer cutané non mélanome), en particulier de cancer du poumon, en comparaison aux patients traités par anti-TNF alpha ; 2/ conseille de continuer à tenir compte des bénéfices et des risques du tofacitinib lors de la prescription ou du maintien du traitement en continuant à suivre les recommandations (RCP, notice) ; 3/ préconise de conseiller aux patients de ne pas arrêter le traitement sans avoir consulté au préalable leur médecin ; 4/ précise que l'évaluation des données de cet essai est actuellement en cours par l'EMA.

Xylocard® (chlorhydrate de lidocaïne anhydre) : Surdosages parfois mortels suite à des erreurs d'administration

Le chlorhydrate de lidocaïne, est indiqué pour le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, et à la concentration de 20 mg/mL pour l'analgésie péri-opératoire en chirurgie abdominale. Des erreurs d'administration liées à une lecture erronée de l'étiquetage entre les concentrations de principe actif (mg/L) et les quantités totale de principe actif (mg) pour le Xylocard® 50 mg/ml sont rapportées. Ces confusions ont conduit à des surdosages massifs d'évolution parfois fatale. Pour rappel, la quantité totale de lidocaïne dans chaque flacon est indiquée dans le tableau ci-dessous

	Xylocard 20mg/ml Ampoule de 5ml	Xylocard 50mg/ml Flacon 20ml
Quantité totale de Principe Actif	100mg de lidocaïne dans 5ml	1 000mg de lidocaïne dans 20ml

Afin d'apporter une meilleure lecture les étiquettes, les flacons de Xylocard® 50 mg/ml et les ampoules de Xylocard® 20 mg/ml vont être modifiées. Dans l'attente, l'ANSM rappelle que : 1/ le risque d'erreur persiste avec l'étiquetage actuel ; 2/ la vigilance de tous est nécessaire lors de l'utilisation d'un médicament, en particulier Xylocard®, notamment en amont de l'administration, avec la lecture attentive des mentions d'étiquetage pour s'assurer que la bonne dose du bon produit est administrée, afin de réduire le risque d'erreur.

Tecentriq® (atézolizumab) : Risque de toxidermie sévère.

Tecentriq® (atézolizumab) est un anticorps monoclonal humanisé anti PDL1 indiqué dans certaines formes localement avancées ou métastatiques de carcinome urothélial, de cancer bronchique non à petites cellules et de cancer du sein triple négatif. Une analyse des données de pharmacovigilance a mis en évidence 99 cas de réaction cutanée sévère (Stevens-Johnson, Lyell, DRESS syndrome, vascularite cutanée, dermatite bulleuse, ...). Le taux d'incidence de ces réactions, est respectivement de 0,7 % en monothérapie et de 0,6 % en association. Un cas fatal de syndrome de Lyell a été rapporté. Le laboratoire Roche, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que : 1/ Des réactions cutanées sévères incluant des cas de Stevens-Johnson et de Lyell ont été rapportées chez des patients traités avec Tecentriq® ; 2/ En cas de suspicion de réaction cutanée sévère, Tecentriq® doit être suspendu et les patients adressés à un dermatologue pour un diagnostic et une prise en charge appropriés. Les étiologies alternatives doivent être exclues ; 3/ En cas de confirmation d'un Stevens-Johnson ou d'un Lyell, ainsi qu'en cas de réaction cutanée sévère de grade IV, le traitement par Tecentriq® doit être arrêté définitivement ; 4/ Tecentriq® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant.

Eylea® (aflibercept) en seringue préremplie pour injection intravitréenne : risque plus élevé d'augmentation de la pression intraoculaire

L'aflibercept en injection intravitréenne est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine, ou à un œdème maculaire diabétique, ou à une néovascularisation choroïdienne myopique. Des cas d'augmentation de la pression intraoculaire sont plus fréquemment rapportés (*fréquence environ sept fois plus élevée*) après utilisation de la seringue préremplie, en comparaison à l'administration avec une seringue Luer-lock de la solution injectable en flacon. Une manipulation incorrecte lors de la préparation et de l'injection avec l'administration d'un excédent de médicament est suspectée d'être la cause la plus probable. Afin de réduire ce risque : 1/ Les injections doivent être effectuées par des professionnels familiarisés avec la manipulation de cette présentation ; 2/ Une manipulation correcte de la seringue préremplie et une formation à son utilisation sont essentielles pour réduire ce risque ; 3/ utiliser une aiguille d'injection 30G x 13 mm ; 4/ toujours vérifier que le volume excédentaire et les bulles d'air dans la seringue préremplie sont éliminés avant utilisation : la base de

l'extrémité en dôme du piston (et non la pointe du dôme) doit être alignée avec la ligne de dosage noire sur la seringue ; 5/ actionner avec précaution la tige du piston ; 6/ administrer la dose exacte recommandée et ne pas injecter l'éventuel volume résiduel : l'augmentation du volume d'injection peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire cliniquement significative 7/ Évaluer la vision du patient et surveiller la pression intraoculaire immédiatement après l'injection intravitréenne.

Estramustine (Estracyt®) : Restriction des indications et modification des conditions de prescription et de délivrance

L'estramustine, est un antinéoplasique indiqué pour le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Suite à la réévaluation de son rapport bénéfice/risque, l'ANSM informe que le rapport reste favorable sous réserve d'une restriction de l'indication thérapeutique, d'une modification des conditions de prescription et de délivrance et d'une mise à jour des effets indésirables hépatiques. Désormais : 1/ L'indication est la monothérapie pour le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention ; 2/ Des précisions ont été apportées concernant les effets indésirables hépatiques avec l'ajout des termes : ictère, cholestase, atteinte hépatique cytolytique ; 3/ L'initiation d'un traitement par Estracyt® est désormais réservée aux seuls oncologues et médecins compétents en cancérologie. Une réévaluation *a minima* annuelle de la prise en charge des patients est nécessaire par ces mêmes spécialistes.

ANSM - Mai 2021

Vaccins COVID-19 (Janssen et Astra Zeneca) et thromboses avec thrombocytopenie

Un lien entre la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen et la survenue très rare de thromboses associées à une thrombocytopenie, dans certains cas accompagnées de saignements, est confirmé, comme pour le vaccin Vaxzevria® (Astra Zeneca), qui utilise également un vecteur viral. Ces cas sont survenus dans les trois premières semaines suivant la vaccination. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses multiples ou non, fréquemment de localisation inhabituelle (sinus cérébraux, splanchnique,...) et/ou de thromboses artérielles, associées à une thrombopénie ou des troubles de coagulation (CIVD). L'hypothèse est celle d'un trouble de type thrombocytopenie induite par l'héparine atypique (TIHa) avec auto-anticorps dirigés contre le facteur 4 plaquettaire (PF4), et ce malgré l'absence de traitement par l'héparine. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié à ce stade et bien que de tels effets indésirables soient très rares, leur fréquence dépasse ce que l'on pourrait attendre dans la population générale. Ainsi, pour le COVID-19 Vaccine Janssen la conduite à tenir est identique à celle fixée pour le vaccin Vaxzevria® (Astra Zeneca) : 1/ Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes thromboemboliques et/ou de thrombocytopenie ; 2/ Les personnes vaccinées doivent être invitées à consulter immédiatement un médecin rapidement devant des symptômes neurologiques notamment des céphalées sévères ou persistantes, une vision floue, une dyspnée, des ecchymoses ou des douleurs abdominales inhabituelles persistantes.(cf alerte PV du 29 mars 2021) ; 3/ Les thromboses associées à une thrombocytopenie nécessitent une prise en charge médicale spécialisée. En cas de

thrombose, en particulier de localisation atypique, dans les semaines qui suivent une vaccination contre la COVID, il est impératif de contacter le service d'Hématologie/Hémostase pour les explorations à réaliser et pour le traitement adapté de ces patients, et de déclarer le cas au Centre Régional de pharmacovigilance ; 4/ L'utilisation de ces vaccins doit être conforme aux recommandations nationales officielles (adultes > 55 ans).

ANSM - Juin 2021

Vaccin Vaxzevria® (Astra-Zeneca) : Nouvel effet indésirable et nouvelles mises en garde

Le comité de Pharmacovigilance européen a établi un lien entre la vaccination par Vaxzevria® et le risque de syndrome de fuite capillaire (œdèmes avec hypotension artérielle, hémocoagulation et hypoalbuminémie paradoxale) qui nécessite une prise en charge urgente. Sur les 14 cas européens, 3 des 6 cas bien documentés sont survenus chez des patients ayant déjà développé cette pathologie dans une autre circonstance. Ainsi, le vaccin Vaxzevria® est maintenant contre indiqué chez les patients ayant un antécédent de syndrome de fuite capillaire. Par ailleurs, concernant Vaxzevria®, l'EMA informe que : 1/ Chez les patients ayant développé un syndrome thrombotique thrombocytopénique (survenue dans les 4 à 28 jours après la vaccination de thrombose veineuse +/- artérielle, unique ou multiples, associée à une thrombopénie et/ou une CIVD, avec présence d'anticorps anti-FP4) après Vaxzevria®, toute nouvelle injection de Vaxzevria® est contre-indiquée (*cette pathologie étant également rapportée avec le vaccin Janssen, il est légitime de choisir un vaccin ARNm pour les injections suivantes*) ; 2/ Le syndrome thrombotique thrombocytopénique nécessite une prise en charge spécialisée (pas d'anticoagulant héparinique). Un avis spécialisé auprès d'un service d'hématologie-hémostase est indispensable pour diagnostiquer et traiter cette pathologie ; 3/ En cas de thrombose (quel que soit le site) dans les 3 semaines suivant l'injection de Vaxzevria® (*ou de vaccin Janssen®*), il est indispensable de rechercher une thrombopénie, et ce, le plus rapidement possible avant de débiter une héparinothérapie ; 4/ En cas de thrombopénie dans les 3 semaines suivant l'injection de Vaxzevria® (*ou de vaccin Janssen®*), il est indispensable de rechercher activement une thrombose associée.

Venclyxto® (vénétoclax) : Actualisation des recommandations sur le syndrome de lyse tumorale

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine BCL2 indiqué en monothérapie ou en association au rituximab chez l'adulte atteint de leucémie lymphoïde chronique (LLC) précédemment traité et en association avec l'obinutuzumab dans la LLC non précédemment traitée. Le vénétoclax peut provoquer une réduction rapide de la charge tumorale et donc un syndrome de lyse tumorale. Le laboratoire AbbVie, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que : 1/ Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est un risque connu de vénétoclax, à l'initiation et pendant la phase de titration de dose chez tous les patients présentant une LLC ; 2/ Des cas d'issue fatale de SLT ont été rapportés même chez des patients recevant la plus faible dose de vénétoclax ; 3/ Le respect strict de la titration de la dose et des mesures de réduction du risque de SLT (*) est requis pour tous les patients ; 4/ Evaluer les facteurs spécifiques au patient y compris les comorbidités, en particulier une fonction rénale altérée, le volume tumoral et la splénomégalie avant d'administrer la 1ère dose de vénétoclax ; 5/ Hydrater et administrer des

hypo-uricémiants en prophylaxie à tous les patients avant la 1^{ère} dose ; 6/ Surveiller les paramètres biochimiques (kaliémie, uricémie, phosphorémie, calcémie, créatininémie) et caractériser la charge tumorale ; 7/ Suivre les adaptations posologiques et les actions recommandées (*) en cas de modification des paramètres biochimiques ou de symptômes évocateurs de SLT ; 8/ Une carte informant de l'importance de l'hydratation et des symptômes du SLT qui doivent inciter à consulter immédiatement est à remettre à chaque patient.

ANSM - Juillet 2021

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance du noméggestrol (Lutényl® et génériques) et de la chlormadinone (Lutéran® et génériques)

De nouvelles données qui confirment que l'acétate de chlormadinone (ACM) et de noméggestrol (NMG) favorisent le développement de méningiomes. Ce risque de méningiome augmente en fonction de la dose, la durée de traitement et l'âge de la patiente. Le risque est multiplié par 12 à partir de 5 ans de traitement par NMG (Lutényl® et génériques), et multiplié par 7 à partir de 3,5 ans de traitement par ACM (Lutéran® et génériques). A compter du 1^{er} juillet 2021, dès que le traitement est renouvelé au-delà d'un an, la prescription et la délivrance de l'ACM et du NMG seront conditionnées à la co-signature par le prescripteur et la patiente d'une attestation annuelle d'information. Ainsi, pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention "*traitement inférieur à 1 an*" sur l'ordonnance. La dispensation est possible uniquement si cette mention figure sur l'ordonnance. Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription et la délivrance nécessitent la signature de l'attestation d'information annuelle. Le prescripteur devra remettre à la patiente un document d'information pour toute première prescription ou renouvellement d'un traitement par ACM ou NMG. Les prescripteurs sont invités à contacter leurs patientes afin d'évoquer avec elles les conséquences et les suites de leur traitement.

Vaccins Comirnaty® et Spikevax® : Risque de myocardite et de péricardite.

Des cas de myocardite et de péricardite ont été rapportés après administration de vaccins à ARN messenger contre la COVID-19, Comirnaty® (laboratoire BioNTech Pfizer) et Spikevax® (laboratoire Moderna). Le comité de Pharmacovigilance européen a conclu à un possible lien entre la vaccination par ces vaccins et la survenue de myocardite et de péricardite. En accord avec l'EMA et l'ANSM, les laboratoires BioNTech Pfizer et Moderna Biotech Spain informent que : 1/ De très rares cas de myocardite et de péricardite ont été signalés après administration des vaccins à ARN messenger Comirnaty® et Spikevax® ; 2/ Ces cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, majoritairement après la deuxième dose et chez des hommes jeunes ; 3/ Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution habituelle d'une myocardite ou péricardite ; 4/ Les professionnels de santé : 5/ Doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et péricardite ; 6/ Doivent conseiller aux personnes vaccinées de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur thoracique, d'un essoufflement ou de palpitations.

ANSM - Août 2021

Vaccin COVID-19 Janssen® : Nouvel effet indésirable et nouvelles mises en garde.

De très rares cas de syndrome de fuite capillaire (œdème, hypotension artérielle, hémococoncentration, hypo-albuminémie) et de thrombose associée à une thrombocytopenie ont été rapportés après vaccination par le COVID-19 Vaccine Janssen®, comme pour le vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca®), qui utilise également un vecteur viral (cf. alerte PV d'avril et de juin 2021). En accord avec l'EMA et l'ANSM, le laboratoire Janssen Cilag® transmet les informations suivantes : 1/ Syndrome de fuite capillaire (SFC), nécessitant un diagnostic et un traitement rapides, généralement en soins intensifs : De très rares cas de SFC ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen®, dans certains cas avec une issue fatale ; des antécédents de SFC ont été signalés dans au moins 1 cas ; le vaccin Janssen® est maintenant contre-indiqué en cas d'antécédent de syndrome de fuite capillaire ; 2/ Syndrome de thromboses associées à une thrombopénie : en cas de diagnostic d'une thrombopénie dans les 3 semaines suivant la vaccination, une recherche active de thrombose doit être effectuée ; et de même une recherche de thrombopénie doit être réalisée en cas de thrombose. Pour rappel, le syndrome de thrombose associée à une thrombocytopenie nécessite une prise en charge médicale spécialisée.

ANSM – Novembre 2021

Dinoprostone : Rappels sur le bon usage pour limiter les risques d'hyperstimulation/rupture utérine, et de mort fœtale/néonatale

L'évaluation des dernières données de sécurité de la dinoprostone sur le risque de mort fœtale/néonatale consécutif à une hyperstimulation/rupture utérine, a confirmé les facteurs de risques déjà connus : dose trop élevée, administrations rapprochées de dinoprostone, ou concomitante à l'oxytocine, antécédents de césarienne. Ces contre-indications/mises en garde existent déjà dans le RCP, mais l'EMA a souhaité les rappeler aux praticiens afin de réduire ce risque :

- 1/ Respect des recommandations des RCP, pour l'induction de la maturation cervicale et la dilatation du col à terme ou à proximité du terme, pour la dose maximale et l'intervalle de dose de PROSTINE E2, PREPIDIL et PROPESS
- 2/ L'utilisation concomitante de dinoprostone et oxytocine est contre-indiquée. Un délai minimal est à respecter entre l'administration de ces deux médicaments ; un délai raccourci augmente le risque d'hyperstimulation utérine, de rupture utérine, d'hémorragie utérine, de mort fœtale et néonatale
- 3/ L'utilisation de dinoprostone, est contre-indiquée en cas d'antécédents de chirurgie utérine (césarienne, ..)
- 4/ La dinoprostone doit être utilisée avec prudence en cas de grossesse multiple ou de rupture prématurée des membranes.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)
AP Jonville-Bera

La Commission de Transparence de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis mis en ligne entre le 01/01/2021 et le 30/11/2021 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations n'ayant pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
I (majeure)	-	-	
II (importante)	-	-	
III (modérée)	BYLVAY (odévíxibat)	Cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (à l'exception du sous-type BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus en association aux traitements médicamenteux actuellement utilisés l'acide ursodésoxycholique ou la rifampicine (hors AMM).	
	SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) avec KALYDECO (ivacaftor)	Mucoviscidose chez les patients de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation f508del ou hétérozygotes pour la mutation f508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR spécifiée dans l'amm.	
	EVRYSDI 0,75 mg/ml (risdiplam)	Amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3.	
	COAGADEX (facteur X)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques et prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.	
	OXLUMO (lumasiran)	Hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge.	Incertitudes sur EI à long terme, notamment l'apparition d'anticorps anti-lumasiran
	TUKYSA (tucatinib)	Cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2, associé au trastuzumab et la capécitabine	Diarrhées et syndromes main-pied ayant conduit à des adaptations posologiques voire des interruptions de traitement
	RUKOBIA (fostemsavir)	Adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.	
	KESIMPTA (ofatumumab)	Adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	
	TECARTUS (CD3+ anti-CD19)	Adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.	Toxicité significative à court terme et absence de donnée sur les EI à long terme
	LIBMELDY (CD34+ ; cellules codant le gène de l'arylsulfatase A humaine)	Enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.	Incertitudes sur les EI à long terme, notamment au regard du risque potentiel sur la malignité associée à l'oncogenèse, et des signaux relatifs à l'immunisation,
IV (mineure)	CABLIVI (caplacizumab)	Adultes avec épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs (avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg dans cette indication)	
	SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) avec KALYDECO (ivacaftor)	Patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation f508del ou hétérozygotes pour la mutation f508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR spécifiée dans l'amm.	
	FINTEPLA (fenfluramine)	Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus, en association à d'autres antiépileptiques	16,4 % de fuite valvulaire au cours des études à court terme (versus 6,0 % placebo) et absence de donnée de sécurité à long terme
	ISTURISA (osilodrostat)	Syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.	Le recul limité sur les EI et risque important identifié d'allongement de l'intervalle QT

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
IV (mineure)	ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine)	Infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et n'ayant pas de mucoviscidose.	Toxicité oto-cochléaire et pulmonaire potentiellement liée à une exposition chronique de l'amikacine nébulisée, et proportion non négligeable d'événements indésirables respiratoires conduisant à des interruptions temporaires (environ 30 %) ou définitives (environ 11 %) de l'amikacine liposomale,
	BAQSIMI (glucagon)	Voie intra-nasale pour les hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans, ayant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 traité par insuline.	
	BUVIDAL (buprénorphine)	Dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus.	
	EVENITY (romosozumab)	Ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (Avis défavorable au remboursement chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie)	Sur-risque de mortalité et d'événements cardio-vasculaires graves chez les patientes ≥ 75 ans ou avec antécédent de coronaropathie. Contre indiqué chez les patientes avec antécédent d'IDM ou d'AVC. Evaluation des facteurs de risque cardiovasculaire avant l'instauration du traitement (HTA, hyperlipidémie, diabète, tabac, insuffisance rénale sévère...). Si doute, avis cardiologique.
	FETCROJA (céfidérocol)	Uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacilline ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.	Incertitudes liées au surcroît de mortalité observé, inexpliqué à ce jour, en particulier en cas de pneumopathie ou de bactériémie/sepsis à <i>Acinetobacter baumannii</i> . Ne doit pas être utilisé en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique.
	SARCLISA (isatuximab)	En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez l'adulte atteint de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	Profil des EI cohérent avec ceux connus pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles
V (absence)	ORLADEYO (béroltalstat)	En 2ème intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.	
	ONTOZRY (cénobamate)	En association, chez l'adulte avec crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.	Syndromes d'hypersensibilité avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), réduction de l'intervalle QT et toxicité embryofœtale et sur la reproduction
	MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y)	Immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y, des sujets à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 11 mars 2021.	
	RETSEVMO (selpercatinib)	Adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ; Adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique, après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.	

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
V (absence)	PEMAZYRE (pémigatinib)	Uniquement les patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur FGFR2 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.	Surcroît de toxicité notamment de grade 3 (59%) et des EI graves (40%); risque de décollement séreux rétinien et d'hyperphosphatémie
	PONVORY (ponésimod)	Uniquement chez l'adulte atteint d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Comme pour le fingolimod, un autre modulateur des récepteurs S1P, risques identifiés de bradycardie (après 1 ^{ère} dose), œdème maculaire et bronchoconstriction
	ESKETAMINE (eskétamine)	Dans l'induction et le maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques ; dans l'anesthésie et le soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence ; dans le contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation).	
	ATENATIV (antithrombine III hum)	Patients atteints de déficit congénital en antithrombine.	
	ENHERTU (trastuzumab déruxtécán)	Cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.	Profil marqué notamment par la survenue d'EI graves dans plus d'un quart des cas et d'EI de grade 3 dans plus de deux tiers des cas
	KESIMPTA (ofatumumab)	Patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	
	ADAKVEO (crizanlizumab)	Prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose de 16 ans et plus, en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.	
	CALQUENCE (acalabrutinib)	LLC chez des patients non préalablement traités, en association avec l'obinutuzumab, en 1 ^{ère} ligne chez les patients sans délétion 17p ni mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation ; LLC chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, en monothérapie, en 2 ^{ème} ligne et plus, chez les patients sans mutation délétion 17p ni mutation TP53	Comme pour l'ibrutinib, autre inhibiteur BTK, profil de sécurité marqué par la survenue de FA, hémorragies, cytopénies et d'infections
	CONFEROPT (tacrolimus)	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques, et en traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.	
	REKAMBYS (rilpivirine)	Infection par le VIH-1, en association avec le cabotégravir, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/ml) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm3, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).	
	VOCABRIA (cabotégravir)	Infection par le VIH-1, en association avec la rilpivirine, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/ml) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm3, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).	
	XROMI (hydroxycarbamide)	Prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans.	
PHEGO (pertuzumab, trastuzumab)	Cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, en association au docétaxel		

ASMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
V (absence)	VERASEAL (fibrinogène et thrombine humains)	Traitement adjuvant pour l'amélioration de l'hémostase ou le renforcement de suture en chirurgie vasculaire chez l'adulte lorsque les techniques chirurgicales classiques sont insuffisantes :	
	JYSELECA (filgotinib)	Uniquement chez les femmes atteintes de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux.	Incertitudes en terme d'EI à long terme, en particulier sur le risque infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires, thrombo-emboliques et carcinogènes
	TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/ glycopyrronium/ budésonide)	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.	
	AYVAKYT (avapritinib)	Patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).	Nombreux EI, notamment troubles neurologiques graves
	ATECTURA BREEZHALER (acétate d'indacatérol/ furoate de mométasone)	En traitement continu de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus, insuffisamment contrôlé par la prise d'un corticoïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé (SABA).	

Produits pour lesquels il n'y a pas d'ASMR en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant

SMR	Spécialité (DCI)	Indication évaluée	Risques éventuels identifiés
Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM	JEMPERLI (dostarlimab)	Cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé	Incidence des EI graves chez 34% des patients et celle des EI de grades ≥ 3 chez près d'un patient sur deux (48%).
	DOPTELET (avatrombopag)	Thrombopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.	
	ELZONRIS (tagraxofusp)	Traitement de première ligne de patients adultes présentant un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB).	
	ROZLYTREK (entrectinib)	Formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.	
	REBLOZYL (luspatercept)	Adultes atteints d'anémie dépendante des transfusions associée à une β-thalassémie.	
	DROPIZAL (opium brut)	Traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant.	
	SERILIA (Lucilia sericata)	Débridement des plaies chroniques ou cicatrisant mal lorsqu'un traitement instrumental/chirurgical n'est pas souhaité.	
	AMELGEN (progestérone)	Supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation chez la femme.	
	ESPEROCT (turoctocog alfa pégol)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	
PIQRAY (alpelisib)	En association au fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, ayant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.		



Le Centre Régional de pharmacovigilance Centre Val de Loire
appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
<https://www.rfcrpv.fr>



Suivez-nous sur Twitter @CRPVCentreVdL
mais également sur Twitter @reseau_crpv

Rapport d'activité 2020

En 2020, le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire a pris en charge **2567 dossiers** répartis en :

- **1209 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** documentées, analysées puis transmises à l'ANSM.
- **644 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux** ou conseils thérapeutiques.
- **134 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluation du risque après exposition à un médicament.
- **176 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **288 questions** sur les médicaments ou leur utilisation.
- **116 erreurs médicamenteuses**

Déclaration d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **1209 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre-et-Loire (48,5%), du Loiret (22,9%), du Loir-et-Cher (7,3%), de l'Eure-et-Loir (9,9%), du Cher (6%) et de l'Indre (4,1%). Le CHRU de Tours est à l'origine de 438 (36,2%) déclarations, suivi des autres centres hospitaliers (34%) (dont 83,2% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des patients (15,2%), des médecins libéraux (6,8%), des pharmaciens libéraux (3%) et des cliniques (2,6%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (68,3%) et 429 (35,5%) ont fait suite à une demande d'aide pour gérer un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et de la bibliographie est adressée pour 94,1% des dossiers et un simple accusé de réception pour 5,9%. Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (57%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés et nourrissons (1,7%), enfants et adolescents (3,5%), adultes (50,1%) et sujets âgés (43,1%). L'EIM est **grave**¹ dans 59% des cas. L'EIM a été jugé **évitable**² **80 fois** (6,6%). Enfin, 35 (3%) ont été transmis à l'ANSM comme des alertes potentielles.

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **644 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux** ou conseils thérapeutiques au décours d'un effet indésirable font suite à une question émanant du CHRU dans 59,3% des cas, d'un autre établissement public 27,3%, d'un professionnel libéral 10,2%, d'un patient 0,60% ou d'une clinique 1,20%. La question est le plus souvent posée par téléphone (72,8%). Parmi les aides au diagnostic, 429 (66,6%) ont conclu ou ont confirmé le diagnostic d'effet indésirable et ont conduit à une déclaration de pharmacovigilance.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **134 questions** proviennent du CHRU (53%), d'un autre centre hospitalier (20,2%), d'un professionnel de santé libéral (18,65%), d'une clinique (6%) ou d'un patient (2%). Elles sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre ou plus tard ou en cas d'exposition paternelle ; aide à la prescription avant ou pendant la grossesse ; rôle d'un médicament en cas de malformation ou de manifestation néonatale. L'appel émane le plus souvent d'un gynécologue, d'une sage-femme ou d'un généraliste. Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **176 questions** proviennent du CHRU (76,20%), d'un autre centre hospitalier (10,8%), d'un professionnel de santé libéral (6,3%) ou d'un patient (5,7%). **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a le plus souvent permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre le traitement.

Questions diverses sur les médicaments

Les **288 questions** émanent du CHU (31,9%), d'un autre établissement de santé (20,1%), d'un professionnel de santé libéral (22,6%), d'un patient (13,9%), ou d'une autre structure (9,4%). Les questions portent le plus souvent sur un risque d'interaction médicamenteuse (23%), une indication ou contre-indication (12,5%), une erreur médicamenteuse (0,7%), un équivalent thérapeutique (2,8%) ou une adaptation posologique (3,8%).

Erreurs médicamenteuses

Les **116 déclarations d'erreurs médicamenteuses** ont été transmises par un établissement de santé (81,9%), un professionnel de santé libéral (5,1%), ou une autre structure (13%). Il s'agissait d'une erreur avérée (90,5%), d'un risque d'erreur (5,1%) ou d'une erreur potentielle (4,3%). La présentation du médicament a été jugée comme potentiellement en cause dans 14,7% des cas et 5 (4,3%) ont été spécifiquement transmises à l'ANSM comme alerte potentielle. Enfin, 31 (26,7%) ont été compliquées d'effets indésirables

¹ Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

² Effet indésirable secondaire à une prescription non conforme à l'AMM (posologie, interaction, mise en garde non respectée, adaptation au terrain du patient...)

ISSN : 2610-4512

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Rédacteurs AP. Jonville-Béra, F. Beau-Salinas, B Largeau, C Simon, A. Maurier, EM Thillard, C Hleihel-Pou (CRPV Tours)

Relecteurs : EM Thillard, B Largeau, AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : décembre 2021

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.