

P Pharmacovigilance

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

ABONNEZ-VOUS
Nice : 05, 06 et 83
pharmacovigilance@chu-nice.fr
Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84
pharmacovigilance@ap-hm.fr

Et si c'était le médicament ?

02 VOS QUESTIONS AU CRPV

» Vaccins COVID-19 et grossesse ?

03 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» Médicaments et Chaleur

» Ceftriaxone : des effets indésirables neurologiques graves !

05 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Corticoïdes associés à un antibiotique par voie ophtalmique : attention au risque infectieux

» Inefficacité des antipsychotiques retards chez le patient obèse

08 LE POINT SUR

» Les accidents thromboemboliques et le vaccin COVID-19 Vaxzevria® : qu'en est-il vraiment ?

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Milou Daniel Drici

L,

Europe de la Santé n'est vraisemblablement pas pour demain, comme en témoigne le sort du vaccin anti-COVID-19 Vaxzevria® du laboratoire AstraZeneca... Ce dernier, comme celui de Janssen, ont été associés à la survenue très rare de cas de thromboses atypiques associées à une thrombopénie, évoquant la classique allergie à l'héparine. Ces cas sont aussi rares (ou presque) que les hépatites fulminantes associées au paracétamol et aboutissant à une greffe du foie...

Pourtant, les Etats Membres de la Commission Européenne ont exigé une réévaluation du bénéfice-risque du Vaxzevria® par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), laquelle a confirmé ce qu'elle avait précédemment jugé : à savoir deux injections de Vaxzevria® de 4 à 12 semaines d'intervalle, sinon rien... Conseil que lesdits Membres se sont empressés de ne pas suivre... Le Danemark, la Norvège et l'Islande ont décidé de se passer de ce vaccin en le suspendant définitivement, la France et l'Allemagne ont décidé d'une

vaccination hétérologue des sujets de moins de 55 ans (sans élément clinique toutefois, pour étayer cette prise de position) et les autres, à des degrés divers, ont plus ou moins adapté ce qui devrait rester le gold standard en matière de prescription médicamenteuse : respecter le Résumé des Caractéristiques du Produit...

Cela illustre la difficulté de concevoir une responsabilité centralisée tout en maintenant une liberté individuelle des Etats... Il est grand temps de réaliser que les Etats Membres ont ensemble plus d'efficacité en santé publique que chacun pris isolément, au gré de son agenda politique...

L'avis scientifique de l'Editeur est personnel et ne représente pas l'opinion de l'ANSM ni celle de l'EMA.

Pharmacovigilance Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

Ce document est la propriété du CHU de Nice.
Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri,
Milou-Daniel Drici, Audrey Fresse,
Jennifer Lieto, Fanny Rocher,
Delphine Viard.

CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Marie Boyer, Anne Default, Brigitte Gueniot,
Delphine Laugier, Joëlle Micallef,
Jacqueline Ponte, Frank Rouby.

Conception graphique :

www.isabelleveret.jimdo.com

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées sous licence Creative Commons CCo, Freepik

Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

**Abonnez-vous gratuitement !
4 numéros/an**





Vaccins COVID-19 et grossesse ?

Comme pour la plupart des médicaments, les femmes enceintes ont été exclues des essais cliniques des vaccins COVID-19. En l'absence de données, l'utilisation de ces vaccins pendant la grossesse n'était pas recommandée initialement. Cependant, de plus en plus de données montrent un risque accru de COVID-19 sévère chez les femmes enceintes, en particulier après 35 ans ou en cas de comorbidités (surpoids, HTA, diabète...). En outre, l'infection à SARS-CoV-2 chez une femme enceinte est plus complexe à traiter et met aussi en péril l'issue de la grossesse. L'évaluation des données d'efficacité et de tolérance de la vaccination chez la femme enceinte est donc essentielle et de nombreuses études ont été mises en place.

La HAS recommande depuis le 01/03/21 de privilégier l'utilisation des vaccins à ARNm (Comirnaty®, COVID-19 vaccine Moderna®) chez la femme enceinte, en raison des données animales rassurantes et plus complètes que pour le vaccin à vecteur adénoviral recombinant de AstraZeneca (Vaxzevria®) et compte tenu des restrictions d'indication de ce dernier. Par ailleurs, elle rappelle que sur la base des mécanismes biologiques (dégradation rapide des ARNm), il n'y a pas d'effet attendu chez l'enfant allaité par une femme vaccinée. Depuis, les premières données publiées chez la femme enceinte ou allaitante avec les vaccins à ARNm sont très encourageantes :

Efficacité de la vaccination

Une étude publiée dans l'American Journal of Obstetrics and Gynecology et incluant 131 femmes dont 84 enceintes et 31 allaitantes, montre que les titres d'anticorps induits par la vaccination par ARNm sont équivalents chez ces dernières par rapport aux femmes non enceintes. Par ailleurs, ces anticorps étaient retrouvés dans le sang de cordon et le lait maternel suggérant une transmission possible au nouveau-né. Ces données sont confirmées par une étude publiée dans le JAMA concernant 103 femmes vaccinées par ARNm dont 52 enceintes et 16 allaitantes, avec en plus l'évaluation d'une réponse cellulaire T-CD4 et T-CD8 concluante.

Tolérance de la vaccination

Les résultats préliminaires d'une étude publiés dans le NEJM, utilisant les données d'un programme de surveillance aux USA et concernant plus de 35000 femmes enceintes vaccinées par ARNm, ne montraient aucun signal de sécurité. Sur les 3958 femmes enrôlées dans le registre de grossesse, 827 ont terminé leur grossesse avec des proportions de fausse couche, de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel similaires à celles observées en population générale.

Depuis le 03/04/21, les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse font partie des populations cibles prioritaires pour la vaccination COVID-19. Les recommandations sont les suivantes :

Privilégier l'utilisation des vaccins à ARNm, les vaccins à vecteur viral étant réservés aux ≥ 55 ans

Si une dose a été réalisée au 1^{er} trimestre alors que la grossesse n'était pas connue, il n'existe aucun élément inquiétant à ce jour et le schéma vaccinal peut être poursuivi

En cas de mauvaise tolérance de la première dose, différer la 2^{ème} dose après l'accouchement

En mai 2021, une étude de cohorte prospective intitulée Covacpreg a été lancée au niveau national afin d'enrichir les connaissances sur les vaccins COVID-19. Toutes les femmes > 18 ans et enceintes au moment de la vaccination (1^{ère} comme 2^{ème} dose), quel que soit le stade de leur grossesse, peuvent s'inscrire.

Références bibliographiques :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf ; [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00187-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00187-3/fulltext) ; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780202> ; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104983> ; <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-et-femmes-enceintes>

En conclusion, nous vous invitons à proposer la vaccination aux patientes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre, en particulier en cas de facteurs de risque de COVID-19, et à les informer de l'étude Covacpreg.



Médicaments et Chaleur

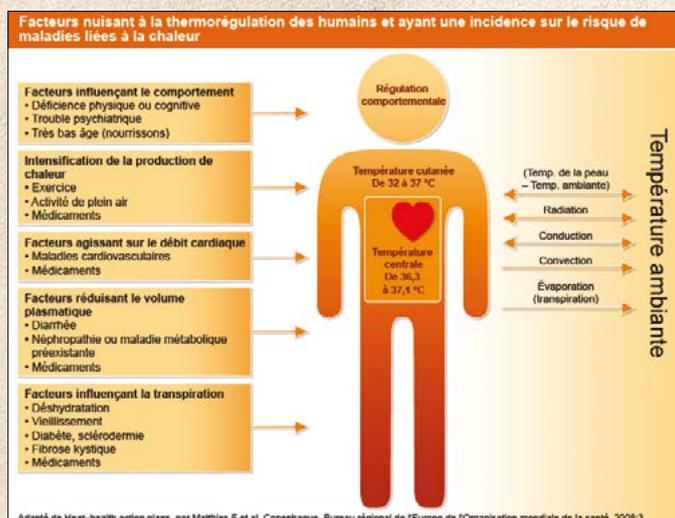
A l'approche de l'été il apparaît utile de rappeler quelques règles de bon sens concernant la prévention des risques médicamenteux lors des coups de chaleur.

L'évacuation de la chaleur produite par le métabolisme du corps humain et véhiculée par les vaisseaux sanguins s'effectue majoritairement au niveau de la peau par radiation, convection, conduction et évaporation et dans une moindre mesure au niveau pulmonaire. En cas de forte chaleur le seul moyen d'évacuer la chaleur produite par le métabolisme est l'évaporation sudorale (radiation, conduction et convection étant inefficaces).

Les mécanismes par lesquels les médicaments sont susceptibles de causer ou aggraver les symptômes liés à la chaleur sont :

1	2	3	4	5
La modification de l'état d'hydratation et de l'équilibre électrolytique ou de la fonction rénale	L'altération de la thermorégulation centrale	Un changement de l'état de conscience	La modification de la pression artérielle et du débit cardiaque	Un éventuel effet anticholinergique avec blocage du système nerveux parasympathique et de fait de la sudation

Concernant les recommandations avant et pendant une éventuelle vague de chaleur : il est justifié d'envisager d'emblée et systématiquement une diminution ou un arrêt des médicaments pouvant interagir avec l'adaptation de l'organisme à la chaleur.



<http://www.monclimatmasante.qc.ca/vagues-de-chaaleur.asp>



En cas de canicule, de façon générale et en particulier en présence de facteurs de risque liés à l'âge ou aux comorbidités, il est indispensable de :

*Dresser la liste des médicaments pris par le patient et :

D'identifier ceux qui pourraient altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur

De réévaluer l'intérêt de chacun des médicaments et supprimer ceux qui ne sont pas indispensables

*Procéder à une évaluation clinique de l'état d'hydratation : poids, fréquence cardiaque, tension artérielle, complétée si besoin par une surveillance du bilan électrolytique et de la fonction rénale et de réévaluer régulièrement ces paramètres.

*Éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, AINS classiques, inhibiteurs de la COX-2), particulièrement néphrotoxiques en cas de déshydratation et la prescription de paracétamol en cas de fièvre (inefficacité pour traiter le coup de chaleur et possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente).

*Recommander au patient de ne prendre aucun médicament sans avis médical, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

Pour des données plus détaillées, un dossier thématique est disponible sur le site de l'ANSM :

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante>

Références bibliographiques :

https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/147265/Heat_information_sheet.pdf

Crawford Mechem C. Severe nonexertional hyperthermia (classic heat stroke) in adults. www.uptodateonline.com (dernière visite 30 mai 2021)

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante>





Ceftriaxone : des effets indésirables neurologiques graves !

De nombreux antibiotiques sont responsables de troubles neurologiques. D'après une étude réalisée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance Française, la ceftriaxone arrive en 2^{ème} position parmi l'ensemble des céphalosporines. Cette découverte plutôt inattendue au regard de la littérature (seulement une vingtaine de cas publiés), a conduit à un travail spécifique sur cette molécule. L'objectif était de caractériser le profil des effets indésirables neurologiques de la ceftriaxone à partir des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de 1995 à 2017.

Ainsi, 152 cas d'effets indésirables neurologiques graves ont été analysés. Ces effets neurologiques ont majoritairement conduit à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (73,7%), mais également à 12 décès et 16 mises en jeu du pronostic vital. L'âge médian des patients était de 74,5 ans et 55,3 % étaient des femmes avec une clairance de la créatinine moyenne à 35 ml/min. La ceftriaxone était le plus souvent administrée par voie IV (69,3%) et la posologie moyenne était de 1,7 gramme par jour.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une encéphalopathie (20,8%), une confusion (15,7%), des convulsions (13%), des myoclonies (13,6%), des hallucinations (7,4%) et un état de mal épileptique (5,1%).

Le délai moyen de survenue était de 4 jours et la durée moyenne des manifestations de 4,5 jours. Chez 19 patients pour lesquels une

concentration plasmatique a été mesurée, 8 étaient au-dessus du seuil de toxicité. Pour 50 patients, un électroencéphalogramme a été réalisé, il était anormal dans 74% des cas avec des tracés montrant majoritairement des ondes lentes, des ondes bi ou triphasiques. Cette étude montre que la ceftriaxone, largement utilisée en France, à la fois en ambulatoire et à l'hôpital, peut être à l'origine d'effets indésirables neurologiques graves.

effets indésirables neurologiques surviennent majoritairement chez des patients ayant une fonction rénale altérée. Une vigilance accrue de la fonction rénale semble donc nécessaire chez les patients traités par ceftriaxone.

De plus, les explorations telles que le dosage plasmatique et l'électroencéphalogramme fournissent des indices contributifs et essentiels au regard de l'étiologie médicamenteuse.

(...) La ceftriaxone arrive en seconde position parmi l'ensemble des céphalosporines.

Cette molécule est particulière au sein de sa classe car elle ne nécessite qu'une administration journalière et ne requiert pas d'adaptation à la fonction rénale. Or cette étude montre que les



Références bibliographiques :

Bhattacharyya, S.; Darby, R.R.; Raibagkar, P.; Castro, L.N.G.; Berkowitz, A.L. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016, 86, 963–971.

Lacroix, C.; Kheloufi, F.; Montastruc, F.; Bennis, Y.; Pizzoglio, V.; Micallef, J. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the french pharmacovigilance database. *J. Neurol. Sci.* 2019, 398, 196–201.

Lacroix, C.; Bera-Jonville, A.-P.; Montastruc, F.; Velly, L.; Micallef, J.; Guilhaumou, R. Serious Neurological Adverse Events of Ceftriaxone. *Antibiotics* 2021, 10, 540.



Corticoïdes associés à un antibiotique par voie ophtalmique :



attention au risque infectieux

Un patient âgé de 16 ans a présenté des symptômes évoquant une conjonctivite de l'œil (rougeur, sécrétions, œil collé et photophobie). Son médecin généraliste lui a prescrit un collyre de Tobradex® (association fixe de tobramycine et de dexaméthasone), 1 goutte 3 fois par jour dans chaque œil. A 48h, devant l'aggravation des symptômes, il consulte son ophtalmologiste qui diagnostique un abcès cornéen bactérien et l'adresse en milieu hospitalier. Malgré le contrôle de l'infection, le patient conserve une baisse d'acuité visuelle en rapport avec une cicatrice cornéenne. Ce jeune homme était porteur de lentilles de contact et ne l'avait pas signalé au médecin généraliste.

Notre commentaire :

Les spécialités ophtalmologiques combinant un antibiotique et un corticoïde sont indiquées dans les suites de chirurgie ophtalmologique, dans certains cas d'uvéïtes (inflammations intraoculaires), ou pour traiter certaines inflammations ou infections palpébrales (chalazions).

Leur utilisation n'est cependant pas anodine. Certes, une telle association suggère que le recours à un traitement combiné puisse permettre de traiter l'infection par l'antibiotique et l'inflammation associée par le corticoïde. Il s'avère cependant que le corticoïde peut d'une part majorer l'infection de par ses propriétés immunosuppressives si l'antibiotique n'est pas adapté au germe, et d'autre part masquer les signes de gravité de l'infection, avec un effet aggravant l'état infectieux comme dans le cas présent. Les corticoïdes favorisent le développement des infections

bactériennes (abcès de cornée), virales (herpès ou zona cornéen), parasitaires (amibes, notamment chez les porteurs de lentilles) et fongiques avec, dans les cas les plus sévères, une perforation cornéenne. Une analyse de la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase®) retrouve 103 observations d'infections oculaires dont 43 graves.

L'avis de la HAS en février 2021 souligne qu'aucune donnée clinique ne permet d'étayer l'efficacité d'une telle association dans ses indications actuelles, mis à part une association de dexaméthasone /

tobramycine dans la chirurgie de la cataracte. Elle maintient ces associations combinées en traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge précoce des complications infectieuses et inflammatoires dans les suites de chirurgie oculaire. Par contre, elle les considère comme traitements de 2^{ème} intention dans les infections à composante inflammatoire de l'œil et de ses annexes. La durée d'utilisation est limitée de 8 à 10 jours. Les autres situations telles que les conjonctivites infectieuses ne justifient pas de l'utilisation de ces traitements combinés.



Nous alertons sur le risque de confusion entre les deux spécialités Tobrex® (tobramycine seule) et Tobradex® (association de tobramycine + dexaméthasone), comme l'avait déjà souligné l'ANSM en 2011. De même, il convient de distinguer la chibroxine (antibiotique seul) et le chibrocadron (association antibiotique + corticoïdes).



De manière pratique, un œil rouge et douloureux chez un porteur de lentilles doit faire suspecter une kératite infectieuse de principe et conduire à un avis spécialisé. La prescription de corticoïdes par voie ophtalmique devrait être découragée en l'absence d'un avis ophtalmologiste avec une exception pour les pommades antibio-corticoïdes en traitement d'un chalazion palpébral. Et attention aux corticoïdes « cachés » et confondus dans certaines spécialités dont nous remettons la liste ci-dessous.

Liste des traitements ophtalmiques comportant un antibiotique, combiné ou non à un corticoïde

Traitement ophtalmique antibiotique	Spécialité antibiotique seule	Spécialité associant un antibiotique + collyre
Acide fusidique	FUCITHALMIC®, gel ophtalmique	/
Azithromycine	AZYTER®, collyre	/
Chlortétracycline	AUREOMYCINE EVANS®, pom ophtalm	/
Ciprofloxacine	CILOXAN®, collyre, pommade ophtalmique	/
Framycétine		FRAKIDEX® (dexaméthasone, framycétine) : collyre et pommade ophtalmique
Néomycine		CHIBRO-CADRON® (phosphate de dexaméthasone, sulfate de néomycine) : collyre CIDERMEX® (triamcinolone acétonide + néomycine), pommade ophtalmique MAXIDROL® (dexaméthasone, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B) : collyre et pommade ophtalmique
Néomycine + polymyxine B	ATEBEMYXINE®, CEBEMYXINE® collyre sol	/
Norfloxacine	CHIBROXINE®, collyre	/
Ofloxacine	EXOCINE®, MONOOX®, QUINOFREE®, collyre	/
Oxytétracycline	/	STERDEX® (dexaméthasone, oxytétracycline), pommade ophtalmique
Rifamycine	RIFAMYCINE CHIBRET®, collyre et pommade ophtalmique	/
Tobramycine	TOBREX® et génériques : collyre et pommade ophtalmique	TOBRADEX® (dexaméthasone, tobramycine) : collyre

Références bibliographiques :

https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/202103/rapport_reevaluation_collyres_atb_corticoïdes_avisdef_cteval503.pdf
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AFSSAPS_Denomination_des_medicaments_et_risque_de_confusion.pdf





Inefficacité des antipsychotiques retards chez le patient obèse

Un cas d'inefficacité du décanoate d'halopéridol (Haldol Decanoas®) a été rapporté dans un Centre Régional de Pharmacovigilance chez une personne de 48 ans, obèse (IMC à 65). L'injection avait été réalisée au niveau du muscle deltoïde avec une aiguille de moins de 50 mm. Sachant que l'AMM rapporte une dose maximale de 300 mg tous les 28 jours et que la réponse thérapeutique était insuffisante, les posologies ont été augmentées à 300 mg tous les 21 jours chez cette patiente.

Notre commentaire :

Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) français du décanoate d'halopéridol recommande une administration intramusculaire dans la région glutéale. Dans le RCP canadien, revu en 2013, il est préconisé d'injecter ce produit dans le muscle fessier et d'« utiliser une seringue sèche munie d'une aiguille sèche de 5 cm de calibre de 21 gauge pour administrer l'injection aux patients présentant une masse grasse normale. Il faut utiliser une aiguille de 6,5 cm pour administrer l'injection aux patients obèses afin de s'assurer que celle-ci pénètre dans le muscle ».

Une étude visant à mesurer l'épaisseur du tissu sous-cutané aux sites dorso-glutéal et ventro-glutéal et à déterminer la longueur optimale de l'aiguille pour les injections intramusculaires au niveau de ces sites chez les adultes avec un IMC > 24,9 a montré que selon l'importance de l'obésité, l'épaisseur sous-cutanée en regard du muscle moyen fessier varie d'environ 50 à 60 mm chez les femmes en surpoids ou obèses et d'environ 30 à 40 mm chez les hommes en surpoids ou obèses. Il est clair que les injections intramusculaires doivent faire l'objet de préconisations chez le patient obèse afin d'assurer une efficacité du traitement. Il est alors important d'adapter la longueur de l'aiguille dans cette population particulière.

Une autre étude présentée au congrès annuel de la Radiological Society of North America (RSNA) de Chicago montre que les injections intramusculaires de vaccins et de médicaments effectuées chez des patients obèses ne délivrent pas la dose prévue. Cette voie est une méthode alternative courante pour les patients qui ne peuvent pas recevoir de comprimés. Le Dr Victoria Chan et ses collègues ont réalisé des images en scanner chez 50 patients recevant des injections intramusculaires dans le muscle fessier avec l'ajout d'une bulle d'air pour suivre son trajet sur les images.

Seules 32% des injections se sont révélées vraiment intramusculaires, avec un taux de succès de 56% chez les hommes et de seulement 8% chez les femmes. L'épaisseur de la couche graisseuse était plus importante pour les femmes que pour les hommes au site d'injection. Or, l'efficacité de ces médicaments est basée sur leur injection directe dans le muscle.

Les injections qui atteignent seulement les tissus graisseux ne délivrent pas autant de molécule active au patient car ces tissus sont moins irrigués en vaisseaux sanguins.

Il faut donc utiliser des aiguilles plus longues chez les patients obèses.

Références bibliographiques :

Résumé des Caractéristiques du Produit – Haldol Decanoas® : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223383.htm>

Monographie du Produit – Halopéridol LA® : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00023480.PDF

Zaybak A, Güneş UY, Tamsel S, Khorshid L, Eşer I. Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? J Adv Nurs. 2007 Jun;58(6):552-6.

Congrès RSNA radiological society of north america November 28, 2005, Dr Victoria Chan (Adelaide and Meath Hospital Dublin)





Les accidents thromboemboliques et le vaccin COVID-19 Vaxzevria® : qu'en est-il vraiment ?

Le 10/03/21 l'EMA ouvrait une expertise pour évaluer le risque d'évènement thromboembolique suite à la vaccination par Vaxzevria® (anciennement COVID-19 Vaccine AstraZeneca®), un vaccin utilisant la technique du vecteur viral, suite à la décision du Danemark de suspendre la vaccination après la survenue de plusieurs cas sur son territoire.

Cette expertise a amené à l'inclusion des évènements thromboemboliques atypiques dans les effets indésirables de survenue très rare du vaccin Vaxzevria®. Toutefois, les experts ont également estimé que la balance bénéfice-risque demeurerait en faveur de la vaccination, le risque d'hospitalisation et/ou de décès dû à la COVID-19 surpassant le risque d'évènements thromboemboliques.

Quelles sont les caractéristiques des évènements thromboemboliques suite à la vaccination par Vaxzevria® ?

Les évènements thromboemboliques survenant suite à la vaccination par Vaxzevria® sont des thromboses atypiques touchant les veines cérébrales (thrombose des sinus veineux cérébraux) ou abdominales (thrombose veineuse splanchnique) ou les artères. Ces thromboses sont associées à des thrombopénies et parfois des saignements.

Le mécanisme suspecté de ses atteintes serait un mécanisme immuno-allergique similaire aux thrombopénies induites par l'héparine et impliquant potentiellement un auto-anticorps dirigé contre le facteur 4 plaquettaire (anti-PF4).

Ces thromboses surviennent généralement chez des femmes < 60 ans dans les 4 semaines suivant l'injection de la 1^{ère} dose de Vaxzevria® avec un taux de survenue estimé à 1/100.000 personnes vaccinées (50 cas rapportés en France au 03/06/2021 pour plus de 5,32 millions de doses administrées). Il y a actuellement peu de données concernant le risque de thrombose suite à l'administration de la 2^{ème} dose. Il n'y a en revanche pas d'autre facteur de risque identifié pour le moment, aussi un antécédent d'évènement thromboembolique sous pilule ou tout autre facteur de risque de thrombose ne doit pas faire contre-indiquer la vaccination par Vaxzevria®.

A retenir

→ La vaccination par Vaxzevria® est indiquée uniquement chez les sujets de 55 ans et plus. Si un patient < 55 ans a reçu une 1^{ère} dose par Vaxzevria®, la 2^{ème} dose doit être effectuée 12 semaines après par un vaccin à ARNm (Comirnaty® ou COVID-19 Vaccine Moderna®).

→ Il est recommandé de réaliser un bilan étiologique en cas de survenue de l'un des symptômes suivants :

- 💡 Essoufflement
- 💡 Douleur thoracique
- 💡 Œdème et/ou douleur d'une jambe
- 💡 Douleur abdominale persistante

💡 Symptômes neurologiques incluant des céphalées sévères et persistantes, des convulsions ou des troubles de la vision

💡 Pétéchies

→ Une recherche d'anticorps anti-PF4 peut être effectuée en cas de thrombose associée à une thrombopénie, de préférence par un test ELISA adapté.

→ La survenue d'un évènement thromboembolique **associé à une thrombopénie** suite à une vaccination par Vaxzevria® contre-indique l'administration de la 2^{ème} dose. Une 2^{ème} dose par un vaccin à ARNm est en revanche possible.

|| A noter que le vaccin COVID-19 Vaccine Janssen® utilisant également la technologie du vecteur viral fait également l'objet d'une restriction d'usage aux patients de 55 ans et plus en raison du risque théorique de survenue d'évènements thromboemboliques.

Références bibliographiques :

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266654/fr/vaccins-contre-la-covid-19-la-has-maintient-la-limite-d-age-de-55-ans-pour-vaxzevria

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Traitement de l'acné sévère : recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne

En raison des risques tératogènes et psychiatriques liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne, des recommandations ont été communiquées pour renforcer la bonne information sur les risques associés :

- 🧴 Prévoir deux consultations avant toute initiation de traitement : une consultation d'information suivie d'une consultation de prescription,
- 🧴 Prescrire systématiquement une contraception d'urgence et des préservatifs en cas de contraception orale (oestro-progestative ou progestative),
- 🧴 Assurer un suivi médical mensuel de tous les patients (y compris les hommes).

Pour rappel, ce médicament ne doit jamais être utilisé chez la femme enceinte

<https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-premieres-recommandations-pour-ameliorer-la-securite-dutilisation-de-lisoretinoine>

COVID-19 Vaccine Janssen® : lien entre le vaccin et la survenue de thromboses en association avec une thrombocytopénie

Comme pour le vaccin Vaxzevria®, un lien de causalité entre la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen® et la survenue très rare de thromboses associées à une thrombocytopénie, dans certains cas, accompagnées de saignements est considéré comme plausible. Nous rappelons qu'il s'agit là aussi d'un vaccin à vecteur viral non répliquatif. Ces cas sont survenus dans les trois premières semaines suivant la vaccination et principalement chez des femmes âgées de moins de 60 ans. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié à ce stade.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-vaccin-janssen-lien-entre-le-vaccin-et-la-survenue-de-thromboses-en-association-avec-une-thrombocytopenie>

Modification des conditions de prescription et délivrance de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH

Depuis le 01/06/21, l'accès à la PrEP au VIH a été simplifié avec la possibilité d'une initiation par tout médecin. Cette modification par l'autorité de tutelle des conditions de prescription et de délivrance d'emtricitabine/ tenofovir disoproxil s'inscrit dans le cadre de la stratégie nationale de santé sexuelle en matière de lutte contre le VIH.

Les principaux risques associés à son utilisation dans la PrEP, sont les risques de toxicité rénale et de séroconversion pouvant être associés à l'apparition de mutations de résistance du VIH, nécessitant un suivi régulier. Des documents de mesures additionnelles de réduction des risques sont mis à disposition des professionnels de santé, pour les accompagner dans l'initiation et le suivi de la PrEP.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-modifie-les-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih>

Anticorps monoclonaux : l'autorité de tutelle permet l'utilisation en accès précoce de deux bithérapies contre la COVID-19

Deux autorisations temporaires d'utilisation de cohorte pour les bithérapies casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/etesevimab ont été mises en place.

Ces anticorps monoclonaux sont conçus pour cibler spécifiquement la protéine S située à la surface du SARS-CoV-2, neutralisant ainsi la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaines. Ces bithérapies pourront être utilisées chez les personnes à risque élevé de développer une forme grave de la COVID-19.

L'administration de ces traitements doit être réalisée dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes. Elle s'effectue en une perfusion unique sous surveillance dans un établissement de santé.

<https://ansm.sante.fr/actualites/anticorps-monoclonaux-lansm-permet-lutilisation-en-acces-precoce-de-deux-bitherapies-contre-la-covid-19>





Eylea® 40 mg/mL (aflibercept) : risque plus élevé d'augmentation de la pression intraoculaire

Des cas d'augmentation de la pression intraoculaire ont été rapportés plus fréquemment (fréquence environ sept fois plus élevée) à la suite de l'utilisation de la seringue préremplie d'Eylea® pour une injection intravitréenne, en comparaison d'une administration avec une seringue Luer-lock pour Eylea®, solution injectable en flacon.

Une manipulation incorrecte lors de la préparation et de l'injection est suspectée d'être la cause la plus probable.

Immédiatement après l'injection, la vision du patient doit être évaluée et la pression intraoculaire doit être surveillée.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/eylea-40-mg-ml-aflibercept-en-injection-intravitreenne-risque-plus-elevee-augmentation-de-la-pression-intraoculaire-a-la-suite-de-lutilisation-de-la-seringue-preremplie>

Estracyt® (estramustine) : restriction de l'indication thérapeutique et modification des conditions de prescription et de délivrance

L'estramustine est un antinéoplasique qui associe un effet cytotoxique et un effet antigonadotrope.

Les autorités de tutelles ont restreint son indication bien que le rapport bénéfice/risque reste favorable. Estracyt® est désormais indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention.

L'initiation d'un traitement par Estracyt® est dorénavant réservée aux seuls oncologues avec une réévaluation annuelle de la prise en charge des patients. Dans les documents d'information, les termes « ictère, cholestase, atteinte hépatique cytolytique » ont été ajoutés concernant les effets indésirables hépatiques.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/estracyt-estramustine-lansm-restreint-indication-therapeutique-et-modifie-les-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-cp>

Tecentriq® (atezolizumab) : Risque de réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients traités avec Tecentriq®, un anticancéreux. Ainsi :

En cas de suspicion de réaction cutanée sévère, les patients doivent être surveillés et les étiologies alternatives doivent être exclues avec suspension du traitement.

En cas de confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ou toute réaction cutanée sévère de grade 4, le traitement doit être arrêté définitivement.

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.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tecentriq-atezolizumab-risque-de-reactions-cutanees-severes>

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique (MAT)

Des MAT ont été rapportées chez des patients atteints d'amyotrophie spinale traités par Zolgensma®, principalement dans les premières semaines suivant le traitement.

La MAT est une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée par une thrombopénie, une anémie hémolytique et une atteinte rénale aiguë. Ainsi :

Un dosage de la créatinine et une numération de la formule sanguine sont nécessaires avant l'administration de ce médicament,

La numération plaquettaire doit être contrôlée dans la semaine suivant la perfusion, ainsi que la fonction rénale puis à intervalles réguliers. En cas de thrombopénie, il faut rechercher une anémie hémolytique et un dysfonctionnement rénal.

Une prise en charge immédiate doit être mise en place si les patients présentent des signes de MAT.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-risque-de-microangiopathie-thrombotique>



.....

Déclarez-nous vos effets indésirables
Portail de signalement des événements sanitaires indésirables
<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

.....

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1
☎ 04.92.03.47.08
📠 04.92.03.47.09
✉ pharmacovigilance@chu-nice.fr
🌐 <https://extranet.chu-nice.fr/centre-pharmacovigilance/>

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09
☎ 04.91.74.75.60
📠 04.91.74.07.80
✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

