

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

Chers lecteurs,

Nous faisons face collectivement à une crise sanitaire sans précédent avec un retentissement considérable sur nos habitudes médicales, économiques, sociales et sociétales. Ce début d'année 2021 est marqué par la mise à disposition de la vaccination contre la COVID-19 offrant ainsi de l'espoir mais suscitant de nombreuses interrogations bien légitimes.

Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance participe activement et quotidiennement à l'évolution des connaissances en matière de sécurité de ces vaccins. L'objectif de la pharmacovigilance est d'identifier des effets indésirables nouveaux qui n'auraient pas été mis en évidence dans les essais cliniques afin de protéger les patients. Cette détection doit se faire en temps réel et s'appuie sur le principe de la notification spontanée. A la mi-mars, vous avez déclarés plus de 10 000 situations d'effets indésirables et nous remercions l'ensemble des professionnels de santé ainsi que les patients de nous avoir transmis toutes ces informations indispensables à la bonne évaluation de la pharmacovigilance.

Cependant, nous tenons à rappeler que l'intérêt principal de la pharmacovigilance est la détection de signal et non le recueil exhaustif des effets indésirables déjà connus. Une rubrique dédiée est disponible sur le site de l'ANSM sous forme de fiches synthétiques, où vous retrouverez les principales informations sur la sécurité de ces produits. Le vaccin est un médicament, il comporte un bénéfice mais potentiellement des effets indésirables. Il est donc primordial, afin de garantir un système de pharmacovigilance efficient, de privilégier la déclaration des effets graves et/ou inattendus (non listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments concernés).

Vous trouverez dans ce bulletin un focus synthétique des principales alertes de pharmacovigilance parues depuis notre dernier numéro, une rubrique concernant le psoriasis après exposition aux bêtabloquants, mais également deux rubriques concernant la vaccination anti-COVID à savoir l'allergie au macrogol, ainsi qu'un cas clinique d'hypertension artérielle post vaccinale.

Merci pour votre participation active au système de pharmacovigilance et bonne lecture!

CRPV de Besançon

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Psoriasis après exposition aux bêtabloquants : enquête de Pharmacovigilance.	3-4
Réaction d'hypersensibilité au vaccin mRNA contre la COVID-19: rôle du Polyéthylène glycol ?	4-5
Hypertension artérielle et vaccin COVID-19 COMIRNATY®	6



Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes des Autorités de Santé

Kétamine : modification de l'étiquetage pour diminuer le risque d'erreur de concentration

Il existe un risque d'erreur médicamenteuse notamment par confusion des concentrations des spécialités de kétamine à 50 mg/ml et 50 mg/5 mL, pouvant entraîner un sous-dosage ou un surdosage. Ce type d'erreur peut avoir des conséquences graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient. Le laboratoire RENAUDIN a modifié l'étiquetage des ampoules de kétamine pour diminuer le risque d'erreur et mieux identifier la concentration utilisée.

Ceci est l'occasion de rappeler que la lecture complète des étiquettes est une étape importante du processus de soin !

Baclofène : fin de la RTU depuis le 15 février 2021 et AMM pour la prise en charge des patients alcoolo-dépendants

La spécialité Baclocur® (baclofène) est désormais disponible en pharmacie pour la prise en charge des patients alcoolo-dépendants. Rappel des modalités d'utilisation : il s'agit de comprimés de 10, 20, 30 et 40mg, qui peuvent être prescrits par tout médecin. **Il est nécessaire d'augmenter progressivement les doses pour arriver à une posologie optimale** adaptée à chaque patient, correspondant à la dose la plus faible, pour une bonne réponse thérapeutique et une tolérance acceptable. **La posologie maximale autorisée est de 80 mg/jour.**

Xeljanz (tofacitinib) et augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires et de tumeurs malignes

Les données préliminaires d'un essai clinique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133) suggèrent un risque plus élevé des évènements cardiovasculaires et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer cutané non mélanome) chez les patients traités par tofacitinib en comparaison aux patients traités avec un anti-TNF-alpha. Ce signal est en cours d'évaluation par l'EMA

Prodilantin® 75 mg/ml (fosphénytoïne sodique), équivalent à 50 mg/ml de phénytoïne sodique (EP) : éviter l'utilisation chez les enfants de moins de 5 ans et les erreurs médicamenteuses (Rappel !)

Le RCP avait été mis à jour en 2017 pour clarifier la posologie de la fosphénytoïne sodique, mettre à nouveau en garde contre les risques d'erreurs médicamenteuses et alerter les prescripteurs sur la nécessité de **surveillance étroite des patients pendant l'administration IV de Prodilantin®.**

Les guides posologiques de Prodilantin® 75 mg/ml sont de nouveau envoyés aux professionnels de santé pour réduire les risques d'erreurs médicamenteuses, en particulier en situation d'urgence, dans le traitement de l'état de mal épileptique. Les guides sont également disponibles dans les boîtes de Prodilantin®.

EP=équivalent de phénytoïne sodique

Piqray® (alpelisib) : déconditionnement et préparation des boîtes de 50+200 mg pour prévenir les erreurs médicamenteuses liées à l'indisponibilité des comprimés dosés à 150 mg

Actuellement la spécialité Piqray® 150 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56 comprimés) n'est pas disponible. La posologie recommandée lors de l'initiation d'un traitement étant de 300 mg/jour, 2 boîtes de Piqray® 50 + 200 mg, comprimés pelliculés seraient nécessaires pour 28 jours de traitement. Aussi pour éviter des erreurs de posologie, **les pharmacies à usage intérieur reconditionnent les boîtes avant dispensation de façon à délivrer une boîte complète de Piqray® 50+200 mg (normale) ET une boîte de Piqray® contenant seulement les comprimés de 50 mg.**

Pour les autres posologies, remise d'une boîte de Piqray® au dosage adapté.

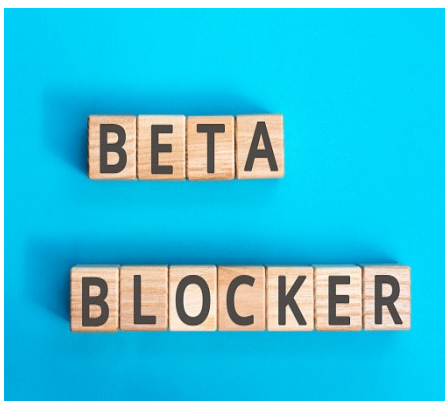
Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou en association) - Limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines (Rappel !)

Plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance ont mis en évidence une augmentation du mésusage et de la dépendance liés au tramadol ainsi que des risques associés en cas d'abus, d'usage détourné et/ou de dépendance au tramadol. **Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines.** Par conséquent, au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol nécessite une nouvelle ordonnance.

CRPV de Nancy

Toutes les infos sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>

Psoriasis après exposition aux bêtabloquants : enquête de Pharmacovigilance.



Le psoriasis est une dermatose érythrosquameuse chronique qui atteint 2 % de la population mondiale (la prévalence en France est de 5%)^[1]. Le mécanisme physiopathologique est complexe, il associe des désordres de l'homéostasie kératinocytaire (troubles de prolifération et de différenciation) et des phénomènes inflammatoires non encore totalement élucidés. Les lésions psoriasiques surviennent sur un terrain génétique particulier et il existe plusieurs facteurs déclenchants ou aggravants : infections, tabac, stress ou encore la prise de certains médicaments^[2].

Longtemps accepté, le rôle des bêtabloquants comme facteur favorisant du psoriasis est actuellement réfuté du fait de résultats d'études épidémiologiques contradictoires. Ces études ont pour principale limite de n'inclure que des cas de psoriasis incidents^[3-5]. Dans ce contexte, nous avons investigué les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Toutes les notifications de manifestation psoriasique avec un bêtabloquant, enregistrées entre le 1er janvier 1985 et le 31 décembre 2019 ont été analysées. L'association entre bêtabloquant et psoriasis a été évaluée avec la méthode « cas/non-cas », méthode permettant de mettre en évidence des signaux de pharmacovigilance. Dans le cas présent, les « cas » sont les notifications de manifestation psoriasique et les « non-cas » sont les notifications avec un diagnostic dermatologique autre que le psoriasis. Le groupe comparateur est constitué du reste des médicaments de la base. Pour chaque molécule de la classe des bêtabloquants nous avons calculé le rapport de côtes de notification (reporting odds ratio ou ROR) et son intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Pendant la période de l'étude, nous recensons 203 152 notifications spontanées d'effet indésirable dont 225 concernant une manifestation psoriasique avec un bêtabloquant. La moyenne d'âge est de 64 ans +/- 14 ans (6 – 92 ans), le sex-ratio homme/femme est de 1,4. Quarante pourcent des notifications sont jugées graves, essentiellement du fait d'une hospitalisation ou de prolongement d'hospitalisation du patient. Les manifestations psoriasiques observées sont : psoriasis en plaques (n=124), dermatite psoriasiforme (n=88), psoriasis pustuleux (n=10), érythrodermie psoriasique (n=3). Les bêtabloquants sont majoritairement employés pour la prise en charge d'une hypertension artérielle. Le délai de survenue des lésions cutanées, depuis l'exposition médicamenteuse, est compris entre un jour et 22 ans ; mais il est

plus souvent inférieur à un an. L'évolution des lésions cutanées est favorable à l'arrêt du bêtabloquant dans 68% des notifications.

Le ROR du psoriasis avec un bêtabloquant est de 8,9 (IC95% 7,8 – 10,3). Cela signifie que le psoriasis est 8,9 fois plus notifié dans la Base Nationale de Pharmacovigilance avec un bêtabloquant qu'avec un autre médicament avec une disproportionnalité statistiquement significative. Le ROR pour un bêtabloquant indiqué dans une pathologie cardiovasculaire est de 9,2 (IC95% 8,0 – 10,3) : 10,4 (IC95% 8,9 – 12,1) pour un bêtabloquant cardio-sélectif et 6,0 (IC95% 4,2 – 8,6) pour un bêtabloquant non-cardio-sélectif. Le ROR pour un bêtabloquant indiqué dans le glaucome est de 4,1 (IC95% 2,7 – 6,3). Les molécules ayant les valeurs les plus élevées de ROR sont l'acébutolol (ROR 12,2 ; IC95% 8,4 – 17,6), le céliprolol (ROR 12,1 ; IC95% 8,4 – 17,6), l'aténolol (ROR 11,6 ; IC95% 8,5 – 16,0) et le bétaxolol (ROR 10,5 ; IC95% 4,19 – 26,6).

Au total, nous avons mis en évidence un signal de pharmacovigilance. L'induction ou l'aggravation de psoriasis après exposition aux bêtabloquants est un effet de classe. Les bêtabloquants, systémiques ou topiques, cardio-sélectifs ou non, sont concernés. Le délai de survenue des lésions cutanées est généralement inférieur à un an. L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du bêtabloquant. Nous pensons que ce risque est méconnu de la communauté médicale. La prise de bêtabloquant doit rester à l'esprit du clinicien comme potentiel facteur inducteur ou aggravant de psoriasis.

CRPV de Reims

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(2):205–12.
2. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–55.
3. Naldi L, Chatenoud L, Belloni A, Peserico A, Balato N, Virgili AR, et al. Medical History, Drug Exposure and the Risk of Psoriasis. *Dermatology*. 2008;216(2):125–32.
4. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1299–307.
5. Wu S, Han J, Li W-Q, Qureshi AA. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):957–63.

Réaction d'hypersensibilité au vaccin mRNA contre la COVID-19: rôle du Polyéthylène glycol ?

Depuis le début de la campagne de vaccination contre la COVID-19 avec l'utilisation à grande échelle des 2 vaccins à mRNA (COMIRNATY® et MODERNA®) dans certains pays, il a été rapporté de très rares cas de réactions d'hypersensibilité (HS) immédiates graves. Leur incidence est actuellement évaluée à un cas pour 100 000 doses administrées, soit un risque 10 fois plus élevé en comparaison avec l'incidence associée à l'ensemble des autres vaccins, évaluée à 1 cas pour 1 000 000 ⁽¹⁾.

Des précautions particulières ont été mises en place pour ces vaccins : surveillance pendant 15 minutes après la vaccination et présence d'une trousse d'urgence à proximité pour prendre en charge les réactions graves. La vaccination par ces vaccins est contre-indiquée en cas d'antécédent de réaction anaphylactique sévère lors de la 1ère injection du même vaccin ou en cas d'antécédent d'allergie à l'un des composants de ce vaccin, en particulier aux polyéthylène glycols (PEG) et, par risque d'allergie croisée, au polysorbate 80, dérivé du PEG.

Le PEG2000, excipient des vaccins COMIRNATY et MODERNA, entre dans la composition des nanoparticules lipidiques protégeant l'ARNm et permettant son entrée dans la cellule. Il pourrait être à l'origine des réactions d'HS observées, mais il est important de rappeler que l'allergie IgE confirmée au PEG médicamenteux est rare voire exceptionnelle.

Rappelons également que ces 2 vaccins ne contiennent ni adjuvant (notamment pas d'aluminium), ni mercure, ni autre conservateur, ni protéine de l'œuf ou autre allergène alimentaire, ni latex dans son emballage (flacon, bouchon).

Dans les données actuellement disponibles, notamment avec le vaccin COMIRNATY, certains patients ayant présenté une réaction d'HS avaient des antécédents d'allergie immédiate, mais d'autres n'en avaient pas. Il est possible que certains patients présentent un risque plus élevé d'activation des mastocytes non médiée par les IgE ou d'activation du complément liée soit au composant lipidique soit au composant PEG-lipide ⁽¹⁾.

Les PEG (ou macrogols) sont des polymères hydrophiles présents dans de nombreux médicaments (laxatifs/excipients), produits cosmétiques et aliments. Ils sont présents dans environ 30% des comprimés et utilisés comme

surfactant dans de nombreuses formulations injectables, où un effet prolongé est nécessaire, comme dans le Depo-medrol®. Les PEG ont des poids moléculaires compris entre 200 et 35000 kd.

L'allergie immédiate IgE médiée au PEG est cependant exceptionnelle et ne concernerait que les PEG ayant un poids moléculaire supérieur à 1000 kd ⁽²⁾.

L'allergie aux excipients est souvent négligée en raison d'un manque de connaissance de leur potentiel allergénique. Cependant une allergie au PEG a été signalée avec une fréquence croissante au cours des dernières années ^(3,4). Wernande et al, recensent 37 cas de réactions d'HS attribuées au PEG. Les symptômes associés à une HS au PEG étaient souvent sévères et d'apparition rapide, dans les minutes suivant l'exposition au PEG et généralement entraînaient un prurit généralisé, de l'urticaire, un angioedème, une hypotension et un bronchospasme. Plusieurs voies d'exposition sont décrites : 30 cas (81%) étaient liés à la voie orale ; 6 cas (16%) à la voie intra-articulaire, intramusculaire ou intra-veineuse (Depo-medrol® contenant du macrogol 4000) et 1 cas par voie vaginale.

Les réactions sont plus sévères avec des doses élevées de PEG et des PEG de poids moléculaire élevé ⁽³⁾.

Une allergie au PEG doit être suspectée chez des patients présentant une ou plusieurs réactions de type immédiat à plusieurs classes de médicaments différentes (pénicilline, laxatifs, corticostéroïdes injectés ou antiacides) ou autres produits contenant tous du PEG ⁽²⁾.

Certains auteurs ont proposé un algorithme pour explorer une allergie au PEG ^(3,4) :

Les tests cutanés doivent être faits avec le produit exact qui a entraîné la réaction d'HS ;

Les résultats des tests cutanés peuvent évoluer lentement ainsi la lecture doit avoir lieu entre 15 et 30 minutes après le test ;

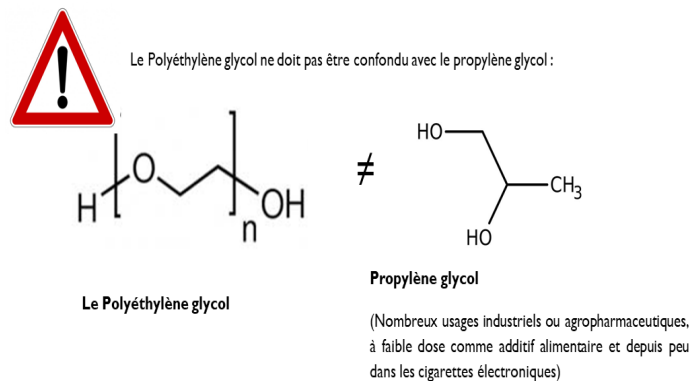
En cas de réactions d'HS sévère, il est nécessaire de débiter les tests à des concentrations en PEG croissantes ;

Les intradermoréactions effectuées uniquement quand les pricks-tests sont négatifs et de solution concentrée au 1/10000 ;

Les tests de provocation ne doivent être effectués qu'en cas de test cutané négatif et doivent être soigneusement titré en partant d'une faible dose.

Le vaccin ASTRA ZENECA contre la COVID-19 (VAXZEVRIA®) contient dans ses excipients, du polysorbate 80. Le risque de choc anaphylactique ne concernerait que les personnes allergiques au polysorbate 80 mais celui-ci pourrait donner des réactions croisées avec le polyéthylène glycol (PEG).

En conclusion, le risque d'anaphylaxie des vaccins anti COVID-19 est surveillé mais reste très faible, et maîtrisable par un interrogatoire adapté. L'allergie au PEG est également très rare et sans commune mesure avec le risque important lié à l'infection par le SARS-CoV-2 et à ses conséquences possibles (hospitalisation, décès, forme longue de COVID-19



L'allergie au propylène glycol ne contre-indique pas la vaccination par les vaccins COMIRNATY®, MODERNA® ou VAXZEVRIA®.

CRPV de Strasbourg

1-Castells MC., et al. *N Engl J Med.* 2021. 384 : 643-649.

2-Garvey LH, et al. *Br J Anaesth.* 2021. 126(3) : 106-108.

3-Wenande E, et al. *Clin Exp Allergy.* 2016. 46 : 907-22.

4-Sellaturay P et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. 9(2) : 670-675 .



Vous nous avez rapporté...

Hypertension artérielle et vaccin COVID-19 COMIRNATY®

Une patiente de 68 ans, sans antécédent d'hypertension artérielle, a bénéficié d'une première dose de vaccin COMIRNATY® (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). Elle avait, juste avant l'administration du vaccin, une pression artérielle systolique à 120 mmHg. Quelques minutes après l'injection, était observée une poussée hypertensive à 16 cmHg. Elle n'a pas surveillé sa tension par la suite. Elle a bénéficié de la seconde dose de vaccin, trois semaines plus tard, sans prise de tension artérielle. Six jours plus tard, elle a présenté une hémorragie intraoculaire et une hypertension artérielle à 15/9 cmHg. L'examen ophtalmologique, réalisé le jour même, était normal avec notamment l'absence de découverte d'hypertension intraoculaire ou de glaucome. Le spécialiste évoquait une possible cause tensionnelle. La tension se normalisait spontanément 4 jours plus tard.

L'hypertension artérielle n'est pas un effet indésirable attendu avec ce vaccin. Toutefois de nombreux cas ont été rapportés depuis le début de la campagne vaccinale. Deux contextes de survenue d'hypertension artérielle ont été identifiés avec COMIRNATY®, en fonction du délai de survenue : soit en post-vaccinal immédiat, soit de façon retardée dans les jours suivants la vaccination. Le plus souvent, il s'agit d'une augmentation marquée et transitoire des chiffres tensionnels, avec parfois des symptômes associés (céphalées, sensation de malaise, vertiges...), chez des patients sans antécédent d'hypertension ou des patients hypertendus mais bien équilibrés. Ces effets ont généralement une évolution rapidement favorable en quelques heures à quelques jours, de façon spontanée après une surveillance médicale, ou après initiation ou adaptation du traitement antihypertenseur.

Au-delà du contexte vaccinal propice à la décharge noradrénergique, la durée de ces poussées hypertensives avec

des valeurs très élevées ou encore leur survenue retardée par rapport à l'acte vaccinal peuvent suggérer des mécanismes d'actions plus spécifiques liés au vaccin lui-même en raison de la puissance de la stimulation immunitaire induite par le vaccin à ARNm via les cytokines, ou peut-être du lien entre la protéine spike et l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2^(1,2,3).

L'hypertension artérielle fait partie des signaux identifiés au niveau national et transmis au niveau européen par le système de pharmacovigilance.

Quelques cas d'hypertension artérielle ont également été rapportés avec le vaccin à ARNm MODERNA® mais aussi avec le vaccin ASTRAZENECA®.

Suite à la vaccination, devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges...), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.

CRPV de Dijon

- 1 Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;21:14-19.
- 2 Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2020 Aug 21:hpaal37. doi: 10.1093/ajh/hpaa137
- 3 Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, Macedo E Cordeiro T, Ribeiro VT, Lanza K, Simões E Silva AC. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 16;8:559841.
- 4 ANSM : COVID-19 Suivi hebdomadaire des cas d'effets indésirables des vaccins <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-11>
<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-11>

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Nancy

Tél. : 03-83-85-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

Mail : crpv@chru-nancy.fr

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

