

Les ACTUALITÉS en PHARMACO SURVEILLANCE

Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

Tél. : 02 47 47 37 37 • Fax : 02 47 47 38 26 • E-mail : crpv@chu-tours.fr

www.pharmacovigilance-tours.fr • Twitter : @CRPVCentreVdL ou @Reseau_CRPV



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>

L'essentiel

VOS DÉCLARATIONS ET VOS QUESTIONS AU CRPV

Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et érythroblastopénie	2
Aténolol pendant la grossesse et risque majoré de RCIU	2
Topiramate et troubles du neuro-développement	3
Clindamycine et ulcères œsophagiens	3

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

AINS et infections bactériennes graves	3
--	---

Amoxicilline et néphropathies cristallines aiguës	4
CIRUPT : Conséquences iatrogènes d'une RUPTure de stock	5
Vaccins contre la COVID-19 et paralysie faciale périphérique	5
Fluoroquinolones en pratique de ville	6

INFORMATIONS COVID 19

Le point sur les traitements au 08/02/2023	6
--	---

ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE

Vaccins contre la gastro-entérite à rotavirus	8
---	---

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA 8 |

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS 11 |





Anémie et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire : pensez à évoquer une érythroblastopénie

Ce patient de 80 ans est traité au long cours par metformine, atorvastatine, alfuzosine et plus récemment par Opdivo® (nivolumab) pour un carcinome rénal à cellules claires. Après 6 semaines de traitement, il développe une anémie (hémoglobine 10,7 g/dl, versus 13,2 g/dl) qui se majore progressivement malgré des transfusions répétées de culots globulaires avec, après 2,5 mois d'évolution, une hémoglobine 6 g/dl. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire, pas de carence en fer ni vitaminique, pas de signe d'hémolyse. En revanche au myélogramme, il existe une quasi-disparition de la lignée érythroblastique sans présence de blaste. L'étiologie médicamenteuse est alors évoquée.

Aucun cas d'érythroblastopénie n'a été rapporté avec la metformine (en dehors d'anémies centrales par carence en vitamine B12), l'atorvastatine ou l'alfuzosine. Avec le nivolumab, plusieurs types d'anémies ont été rapportés lors des essais cliniques notamment hémolytiques. Cependant, depuis sa mise sur le marché, plusieurs cas d'érythroblastopénie ont été publiés lors d'un traitement par nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab. Cette anémie, de mécanisme immunologique, est généralement sévère, isolée ou associée (ou précédée) à un test de Coombs direct positif sans signe d'hémolyse. D'autres effets indésirables immunologiques (dysthyroïdie, diabète) sont parfois associés. Le délai de survenue est variable, allant de 1 à 31 mois de traitement. Après arrêt de l'immunothérapie, certains patients répondent aux corticoïdes en quelques semaines. Chez les patients cortico-résistants, plusieurs équipes ont essayé un traitement par ciclosporine, qui peut s'avérer efficace sur l'anémie en 1 à 4 semaines. Ces caractéristiques sont également retrouvées dans les quelques cas rapportés aux Centres régionaux de pharmacovigilance et publiés dans un travail récent. Des cas d'érythroblastopénie sont également publiés avec d'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, en particulier le pembrolizumab (le seul pour lequel le risque d'érythroblastopénie est mentionné dans le résumé des caractéristiques du médicament du Keytruda®), et des cas isolés le sont avec l'atézolizumab et le durvalumab. Une autre récente étude, portant sur les données de la base de pharmacovigilance de la FDA a retrouvé un signal d'érythroblastopénie avec le nivolumab, l'association ipilimumab/nivolumab, le pembrolizumab, le durvalumab et l'atézolizumab. Ainsi, en cas d'anémie isolée progressive et persistante chez un patient traité par inhibiteur de points de contrôle immunitaire, une érythroblastopénie doit être évoquée afin de mettre en place une prise en charge spécifique.

Martin M et al. Immune Checkpoint inhibitor-related cytopenias: about 68 cases from the French Pharmacovigilance database. Cancers 2022, 14, 5030

Guo Q et al. Immune checkpoint inhibitor-induced pure red cell aplasia : case series and large – scale pharmacovigilance analysis.

Int Immunopharmacol. 2023 ;114:109490. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109490

Bétabloquant pendant la grossesse : risque de RCIU majoré avec l'aténolol

Une jeune femme traitée par aténolol 25 mg/j pour une tachycardie, enceinte à 32 SA est hospitalisée devant la découverte à l'échographie du 3ème trimestre d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) important (2ème percentile). Il n'existe pas de facteur de risque particulier, ni d'étiologie retrouvée au RCIU en dehors du traitement par bétabloquant. Ce cas est l'occasion de rappeler les risques auxquels peuvent exposer les bétabloquants pendant la grossesse et de les comparer.

En effet, si aucun risque malformatif n'est attendu avec les bétabloquants, tous peuvent conduire à une diminution de la perfusion placentaire par blocage des récepteurs bêta-adrénergiques du fœtus et ainsi être à l'origine d'un RCIU. Ils peuvent également provoquer des manifestations néonatales à type de bradycardie et d'hypoglycémie. Concernant le risque de RCIU (ou de petits poids à la naissance), plusieurs études pharmaco-épidémiologiques récentes ont mis en évidence une différence significative de risque entre les différents bétabloquants. Ainsi, selon la méta-analyse d'I. Bellos et al. (2020), le risque de RCIU (10ème percentile) est plus élevé avec l'aténolol en comparaison au labétalol (OR = 22,24 IC25% = [2,01-246,25]). L'étude prospective de J. Grewal et al (2020) portant sur 1 757 femmes enceintes a, elle, conclu à un plus faible risque de petit poids de naissance avec le métoprolol en comparaison aux autres bétabloquants (-118 g [IC95%, -176 ; -61] ; p < 0,001). Selon certains auteurs, ces effets seraient plus prononcés en cas d'exposition ayant débuté précocement au cours de la grossesse. Ces résultats sont par ailleurs soutenus par d'autres études [3–5] qui confirment toutes que l'aténolol est associé à un risque plus élevé de RCIU et que le métoprolol est moins à risque que les autres bétabloquants. Ceci conduit à recommander, si cela est possible, de substituer l'aténolol par un autre bétabloquant dès le désir de grossesse. En fonction de l'indication, le métoprolol, ou, si la patiente souhaite allaiter, le labétalol pour lequel nous disposons d'une expérience clinique plus importante pourront être utilisés. Dans tous les cas, en cas de poursuite d'un bétabloquant jusqu'à l'accouchement, il existe chez le nouveau-né un risque de bradycardie, d'hypoglycémie et plus exceptionnellement d'hypotension artérielle. Ces effets transitoires ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement, mais conduisent à recommander une surveillance de la fréquence cardiaque, de la glycémie et, en cas de posologie élevée, de la pression artérielle du nouveau-né pendant les 48 premières heures de vie. Ainsi, les bétabloquants peuvent être poursuivis pendant la grossesse, mais ils n'ont pas tous les mêmes conséquences sur le développement fœtal, ce qui nécessite d'être pris en compte pour l'aténolol qu'il est préférable de substituer avant la conception.

Bellos I et al. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(4):525–37.

Grewal J et al. Impact of Beta-Blockers on Birth Weight in a High-Risk Cohort of Pregnant Women With CVD. J Am Coll Cardiol. 2020;75(21):2751–2.

Grewal J et al. Cardiac Risk Score to Predict Small for Gestational Age Infants in Pregnant Women With Heart Disease. Can J Cardiol. 2021;37(12):1915–22.

Duan L et al. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. J Clin Hypertens. 2018;20(11):1603–9.

Tanaka K et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. Circ J. 2016;80(10):2221–6.

Topiramate en début de grossesse et troubles du neuro-développement

Cet enfant, âgé de 6 ans, présente des troubles neuro-développementaux à type de troubles attentionnels et du langage alors que, sa mère traitée pour une épilepsie, a arrêté le topiramate à la fin du 2^{ème} mois de grossesse. Le rôle du topiramate peut-il être envisagé dans la survenue de ces troubles compte-tenu d'une exposition en début de grossesse ?

Jusqu'alors, les données cliniques concernant l'impact neuro-développemental d'une exposition in utero au topiramate étaient limitées. Une petite étude non comparative (Rihtman 2012) avait mis en évidence des difficultés d'ordre visuo-spatial et du contrôle moteur ainsi que des troubles des apprentissages chez la moitié des enfants (5/9) âgés de 3 à 7 ans ayant été exposés in utero au topiramate. Dans l'étude conduite par l'ANSM et la CNAM en 2018 à partir des données de remboursements, l'exposition au topiramate apparaissait associée à une majoration de 1,4 fois du risque de recours à un orthophoniste, mais cette association était isolée et ne persistait pas lors de l'analyse restreinte aux enfants nés de mère sans pathologie psychiatrique associée. Une étude plus récente (Bjork et al. 2022), à partir de plusieurs registres nordiques (Suède, Norvège, Finlande, Danemark, et Islande) a inclus 24 825 enfants exposés in utero à au moins un antiépileptique, et suivis en moyenne jusqu'à leur 8^{ème} année. Les résultats de cette large étude épidémiologique ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de troubles du spectre autistique (aHR = 2,8 (IC 95 % [1,4-5,7])) et de déficience intellectuelle (aHR = 3,5 (IC 95 % [1,4-8,6]), chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par topiramate en monothérapie durant la grossesse, par rapport à ceux nés de mères épileptiques non-exposées à un traitement antiépileptique. L'extrapolation des résultats permet d'estimer avec le topiramate : un risque de survenue de troubles du spectre autistique qui se situe entre 2 et 6% et un risque de survenue d'une déficience intellectuelle qui se situe entre 1 et 8 %. Ce risque a également été confirmé pour l'acide valproïque (aHR = 2,4 (IC 95 % [1,7-3,3]) pour les troubles autistiques et aHR = 2,5 (IC 95 % [1,7-3,7]) pour les déficiences intellectuelles) mais n'a pas été retrouvé pour les autres antiépileptiques en monothérapie (lamotrigine, lévétiracétam, carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, prégabaline, clonazépam, phénobarbital). Ce risque de troubles neuro-développementaux semblait être dose-dépendant, en particulier pour le topiramate (dose >100 mg/j) et pour l'acide valproïque (dose >750 mg/j). Le risque persistait quel que soit la période d'exposition : au 1^{er} trimestre, ou aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Ainsi, comme pour l'isotrétinoïne, le risque de trouble du neu-

rodéveloppement avec le topiramate semble exister quel que soit le terme d'exposition, donc même pour des médicaments arrêtés avant le 2^{ème} trimestre. Suite à cette étude, l'ANSM a modifié en Octobre 2022 les conditions de prescription et de délivrance du topiramate pour les femmes en âge de procréer et femmes enceintes avec une prescription initiale réservée aux médecins spécialistes en neurologie ou en pédiatrie et sous réserve de la signature annuelle par la patiente d'un accord de soins.

Bjork MH et al. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022;79(7):672.

Ulcères œsophagiens et clindamycine

Un patient, âgé de 64 ans présente des douleurs à type de brûlures à point de départ épigastrique avec irradiation retro-sternale, accentuées en post-prandial, alors qu'il est traité depuis 3 jours par Dalacine® (clindamycine) per os en relai d'un traitement IV pour une infection osseuse. La FOGD met en évidence une œsophagite de grade C du tiers moyen, une hernie hiatale par glissement, une gastrite antrale et fundique avec un aspect en rayon de roue au niveau de l'antra. Le traitement per os est relayé par voie IV avec prescription d'ésoméprazole et l'évolution a été favorable en 8 jours.

Des ulcères œsophagiens et des œsophagites sont rapportés au cours d'un traitement par voie orale par clindamycine. La survenue d'une odyndogie et/ou de douleurs retro-sternales pendant le traitement doit faire évoquer ce diagnostic. L'évolution est habituellement favorable en 1 semaine après l'arrêt du traitement. En effet, la clindamycine dissoute en solution possède un pH acide, ce qui favorise les lésions de la paroi œsophagienne, le plus souvent sous forme d'ulcères localisés. Comme pour les tétracyclines, la présentation sous forme de gélule favorise cette complication en lien avec la dissolution plus rapide de l'enveloppe, ce qui entraîne la libération du principe actif acide au niveau de la muqueuse œsophagienne. Les facteurs de risque identifiés sont l'ingestion de la gélule avec une quantité d'eau insuffisante, la position couchée lors de la prise du médicament ainsi qu'une diminution de la motilité de l'œsophage.

Ainsi, en cas de traitement par clindamycine per os, il est important d'informer les patients de la nécessité de prendre les gélules avec une quantité suffisante d'eau et en position verticale.

**Bégawan Bestari and al. Clindamycin-induced esophageal injury: is it an underdiagnosed entity? Clin Med Ins 2019; 12:1-4*

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

• AP Jonville-Béra • EM Thillard

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pris pour la fièvre ou une douleur aiguë majorent le risque d'infection bactérienne grave (en particulier à streptocoque A).

L'alerte française récente sur la recrudescence de cas d'infections invasives à streptocoque A, en particulier pédiatriques, est l'occasion de rappeler le rôle favorisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la survenue de ces infections graves.

Ce risque vient d'être confirmé par une nouvelle étude cas-témoins. Cette étude multicentrique a inclus des adultes hospi-

talisés pour une infection bactérienne communautaire aiguë compliquée (>2 sites infectieux, abcès >3 cm, nécessitant un drainage percutané ou une chirurgie) et des adultes hospitalisés pour une infection bactérienne communautaire aiguë non compliquée. Les patients étaient appariés sur le site de l'infection primaire, sur l'âge et sur les comorbidités. L'exposition à un AINS a été définie par la prise dans les 14 jours précédant l'hospitalisation (voie orale ou injectable) qu'il soit prescrit ou pris en automédication. Ainsi, 148 paires ont été formées : le site de l'infection était abdominal (28 %), cutané (24 %) ou ORL (16 %). Parmi les patients ayant une infection compliquée, 40% (59/148) avaient pris un AINS avant la complication, alors qu'ils

n'étaient que 24% (36/148) chez les patients ayant une infection non compliquée (aOR 2 [1.1-3.8]) soit une exposition 2 fois plus fréquente.

Cette étude confirme l'alerte lancée par la France en 2019, suite au rapport national de pharmacovigilance totalisant 386 déclarations de cas graves d'infection bactérienne compliquée (à point de départ cutané, pleuropulmonaire, neurologique ou ORL) ou de sepsis chez des patients immunocompétents ayant pris de l'ibuprofène ou du kétoprofène pour de la fièvre ou une douleur non rhumatologique. Ces complications étaient survenues alors que l'AINS avait été utilisé, prescrit ou délivré pour la fièvre, mais également dans de nombreuses circonstances telles que des manifestations cutanées d'aspect inflammatoire (ex : réaction locale, piqure d'insecte) ou des manifestations respiratoires (toux) alors qu'aucune donnée scientifique ne soutient cet usage et qu'aucune société savante française ni européenne ne le recommande. Par ailleurs, l'ibuprofène (exonéré jusqu'à 200 mg) et le kétoprofène (exonéré à 25 mg) bénéficient, de par leur statut de prescription médicale facultative (comme tout médicament en vente libre) d'une image positive, sans risque, ou en tout cas sans risque de cette envergure.

Plusieurs études de pharmacoépidémiologie avaient déjà confirmé que dans certaines circonstances comme la varicelle, le zona, une infection à streptocoque pyogènes ou une pneumonie aiguë communautaire bactérienne, l'évolution vers une forme grave est favorisée par la prise d'un AINS (essentiellement l'ibuprofène). Les études chez l'animal confirment l'effet délétère de la prise d'un AINS en cas d'infection cutanée à streptocoque pyogènes, en aggravant l'évolution vers une forme invasive (par un effet propre) et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée. Ces études permettent également de réfuter l'hypothèse d'un simple biais protopathique (l'AINS n'a pas été pris en raison d'une infection d'emblée plus grave). Enfin, plusieurs sociétés savantes (notamment de pneumologie et d'ORL) sont particulièrement sensibilisées à ce risque. Les pneumologues considèrent ainsi que l'utilisation d'un AINS en cas de pneumonie aiguë communautaire constitue, après l'antibiothérapie inadéquate, le second facteur modifiable de morbidité.

Ainsi, en cas d'infection streptococcique (A, B ou pneumoniae) débutante, cutanée ou pulmonaire, la prise d'ibuprofène pour la fièvre ou la douleur augmente le risque de survenue d'une complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie. Pour les infections des autres sites (SNC et ORL), les cas graves d'évolution fatale sont moins nombreux et il manque à ce jour des études épidémiologiques pour confirmer ce risque, néanmoins fortement suspecté.

Toutes ces données conduisent à rappeler que pour prendre en charge la fièvre ou la douleur, il est licite de ne jamais prescrire ou délivrer d'AINS, en particulier d'ibuprofène ou de kétoprofène dans les situations où une infection bactérienne est suspectée. Ceci est particulièrement important dans les deux situations où le risque d'infection invasive grave est particulièrement bien documenté avec les AINS : la peau et des tissus mous (toute lésion cutanée inflammatoire quelle que soit l'étiologie : piqure d'insecte, réaction locale post vaccinale ou autres, varicelle,...) où ils favorisent les formes graves d'infection à S Pyogènes et les manifestations respiratoires (fébriles ou non) où, en cas d'infection à pneumocoque, ils favorisent l'évolution vers des complications suppuratives pleuropulmonaires.

Veyrac G. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure in complicated acute community-acquired bacterial infections, a French multicentre case-control study (ANAIG). Fund & Clin Pharm 2022 ; 36:12

CRPV de Tours et CRPV de Marseille ; Rapport « infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique » ; ANSM communication du 18/04/2019 ; https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf

Incidence, facteurs de risque et conséquences sur la fonction rénale des cristalluries à l'amoxicilline

Les cristaux urinaires d'amoxicilline sont probablement les cristaux médicamenteux les plus fréquemment identifiés. Le plus souvent, cette recherche est réalisée a posteriori, chez des patients ayant développé une insuffisance rénale aiguë lors d'un traitement par forte dose d'amoxicilline pour certaines infections (endocardite, méningite, infection ostéoarticulaire,...) ou à dose plus faible, mais non adaptée à la fonction rénale. Une cristallurie à l'amoxicilline peut être observée, sans pour autant entraîner de perte significative de la fonction rénale, ni d'oligo-anurie ou d'hématurie. En effet, la cristallurie n'est pas le marqueur d'une pathologie, mais signe la présence en excès de substance potentiellement cristallisable à même d'engendrer un processus lithiasique ou une altération de la fonction rénale. Elle est la conséquence d'une sursaturation urinaire.

Pour l'amoxicilline, l'excrétion rénale de la forme active dépend du pH urinaire : 63% si les urines sont acides et seulement 32% si le pH est alcalin. Or la forme active d'amoxicilline est peu hydrosoluble. La formation de cristaux d'amoxicilline survient en cas de sursaturation des urines, qui peut être la conséquence d'une faible diurèse, d'une concentration plasmatique trop élevée ou d'un pH urinaire acide. À cause de leur taille, mais aussi de leur forme, les agrégats de cristaux sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein. Dès lors que ces circonstances favorisantes sont réunies, l'agrégation cristalline est un processus rapide, de même la cristallurie disparaît en 3 à 24 heures après l'arrêt du médicament.

En présence d'une insuffisance rénale, l'identification de cristaux dans les urines ne suffit pas à mettre en cause le rôle de l'amoxicilline. Ainsi, il est indispensable de prendre en compte les modalités de survenue de la détérioration de la fonction rénale (rapide ou lente), l'existence d'une surexposition (concentration plasmatique élevée, posologie élevée ou non adaptée à la fonction rénale), les médicaments néphrotoxiques associés (produit de contraste iodé, aciclovir, fluoroquinolone, IEC, ARA II, aminoside ou vancomycine), la présence de facteurs de risque de cristallisation (pH urinaire acide, faible diurèse) et l'absence d'autre cause de néphropathie. L'origine cristalline de la néphropathie sera évoquée devant la résolution rapide de l'insuffisance rénale aiguë après l'arrêt de l'amoxicilline et hydratation, alors qu'en cas de néphropathie interstitielle immuno-allergique, la résolution est en règle générale plus lente. Enfin, elle pourra être confirmée par l'absence de récurrence lors de la reprise de l'amoxicilline à dose plus faible ou à dose identique, mais en corrigeant les facteurs de risque (pH urinaire, diurèse et modalités d'administration).

Une étude française récente apporte des informations complémentaires. Cette cohorte multicentrique conduite entre 2014 et 2019 dans plusieurs centres hospitaliers a inclus des adultes traités par forte dose d'amoxicilline ayant eu au moins une recherche de cristaux urinaires au cours de leur séjour. Les données cliniques et biologiques ont été analysées afin de rechercher les facteurs de risques de cristallurie ainsi que les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë en présence d'une cristallurie. Parmi les 112 patients inclus, 27 (24%) ont développé une cristallurie à l'amoxicilline, les deux facteurs associés à la présence de cristaux étaient un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (OR=4.6, IC95%, 2.2 -9.3) et un pH urinaire acide (OR=2.1 pour chaque point de pH en moins, IC95% 1.2-3.7). Vingt patients (18%) ont présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë, dont le principal facteur de risque était la présence d'une cristallurie (aHR=7.4, p=0.0003). Cette étude confirme que la présence de cristaux d'amoxicilline était prédictive de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. Ainsi,

la cristallurie serait un outil utile pour suivre le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë chez les patients exposés à des fortes doses d'amoxicilline.

Pour mémoire, d'autres études ont identifié des facteurs de risque d'insuffisance rénale chez les patients traités par de forte dose d'amoxicilline : une posologie journalière supérieure à 200 mg/kg/j (sans dépasser 12 g/j), une vitesse d'administration trop rapide ou en IVD flash (au lieu d'une perfusion lente sur 20 à 30 min), une posologie par perfusion de 3 g (au lieu de 2 g max), et un délai entre la reconstitution et la fin de la perfusion trop long (>1h si solution glucosée et > 6h si sérum physiologique).

Ainsi, outre l'adaptation de la posologie à la fonction rénale de base, la prévention de la néphropathie cristalline à l'amoxicilline repose sur le maintien d'une diurèse abondante avec un pH urinaire alcalin, sur le respect des modalités d'administration : dose maximale 200 mg/kg/j sans dépasser 12g/j (ou adaptée à la concentration plasmatique) ; posologie maximale par perfusion de 2 g ; vitesse de perfusion de 20 à 30 mn minimum et respect du délai entre la reconstitution et la fin d'administration de la perfusion (cf supra).

https://archiveansm.integra.fr/content/download/140837/1864579/version/1/file/Rapport_Enquete-CTPV-12-09-2017_Cristallurie-Amoxicilline-Sodique.pdf

Demotier S et al. Incidence, associated factors, and effect on renal function of amoxicillin crystalluria in patients receiving high doses of intravenous amoxicillin (The CRISTAMOX Study): A cohort study. *EClinicalMedicine*, 45.

Garnier AS et al. High Incidence of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy in Patients Receiving High Dose of Intravenous Amoxicillin. *J Clin Med*. 2020;9(7):2022.

Jamme M et al. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1955-8.

Etude CIRUPT : Conséquences latrogènes d'une RUPTure de stock

Une rupture d'approvisionnement d'un médicament est définie comme une incapacité pour une pharmacie (d'officine ou d'un établissement de santé) à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ces ruptures font l'objet d'une problématique croissante en France. Ainsi, début 2023, ce n'est pas moins de 315 médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) qui font l'objet de difficultés d'approvisionnement et pour lesquels il n'y a pas ou insuffisamment d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français selon l'Agence nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). En dehors de ces MITM, on note par ailleurs des tensions d'approvisionnement majeures en amoxicilline et en paracétamol obligeant les médecins à adapter leurs prescriptions et les pharmaciens à recourir aux préparations magistrales. L'origine de ces ruptures semble multifactorielle (délocalisation de la production, augmentation des besoins de la population, encadrement des prix, hausse des coûts de transport et de production...). Elles entraînent également de nombreuses conséquences (rupture de traitement, retard de prise en charge, augmentation des besoins en ressources humaines, risque d'erreur médicamenteuse...). C'est dans ce contexte qu'est née l'étude CIRUPT menée par nos collègues des CRPV d'Angers, Dijon et Limoges qui ont voulu étudier les conséquences médicales de ces difficultés d'approvisionnement en termes d'effets indésirables et d'erreurs médicamenteuses pour le patient. La première partie de cette étude a porté sur l'analyse rétrospective des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance entre 1985 et 2019. Ainsi, 462 cas d'effet indésirable liés à une rupture de stocks ont été analysés. On peut déjà noter qu'entre 2004 et 2019, l'augmentation du nombre de cas en lien avec une rupture de stock a été plus importante que l'augmentation du nombre total de cas déclarés au réseau français des CRPV ($p=0.006$). Ces cas concernaient

principalement des médicaments du système nerveux ($n = 102$, 22%) dont les antiépileptiques ($n = 49$, 48%), les médicaments du système cardiovasculaire ($n = 76$, 16%) dont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ($n = 32$, 42%). Le médicament en rupture de stock a été remplacé par un médicament de la même classe thérapeutique dans la plupart des cas (94%) et avec le même principe actif dans 66% des cas. Les principaux effets indésirables rapportés touchaient le système nerveux (21%), la peau (14%), le système digestif (8%) ou étaient des troubles généraux et du site d'administration (13%). Parmi ces cas, on pouvait noter, entre autres, la survenue de syndromes anticholinergiques (utilisation de la prométhazine à la place de la dexchlorphéniramine), d'entéropathies lors de la substitution entre antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, d'inefficacité d'anti thrombotiques et de réactions cutanées lors de la substitution d'un antibiotique. L'effet en lien avec la substitution a le plus souvent une évolution favorable (80%), mais on peut noter qu'une hospitalisation a été nécessaire dans 21% des cas ($n=97$). Par ailleurs, 51 cas (11%) mentionnaient une erreur médicamenteuse principalement à l'étape d'administration (67%), le plus souvent en lien avec un facteur humain. Enfin, une aggravation de la pathologie traitée, en lien avec une moindre efficacité de l'alternative thérapeutique, a été observée dans 16 % des cas.

Les résultats de cette étude permettent d'évaluer une partie des nombreuses conséquences des ruptures d'approvisionnement en médicament. Elle met le doigt sur l'importance de fournir aux professionnels de santé une conduite à tenir détaillée en cas de difficulté d'approvisionnement (médicament pouvant être utilisés en substitution, posologie, surveillance et précautions,...) afin de protéger au mieux les patients. La deuxième partie de cette étude (prospective) est en cours, nous ne manquerons pas de vous communiquer les résultats.

Bourneau-Martin D et al. Adverse drug reaction related to drug shortage : A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Oct 19;hcp.15550.

Paralysie faciale périphérique après vaccin contre la COVID 19 : peut-on poursuivre la vaccination ?

La paralysie faciale périphérique (PFP) est un effet indésirable rare identifié lors des essais cliniques des vaccins contre la COVID-19, qu'il s'agisse des vaccins à ARNm ou à vecteur viral. Peu de données sont disponibles sur le profil de ces PFP et sur le risque de récurrence après la réinjection d'un vaccin COVID-19. L'objectif de cette étude était de décrire les cas de PFP attribués aux vaccins COVID-19. Tous les cas de PF déclarés au Centre régional de pharmacovigilance Centre-Val de Loire entre janvier et octobre 2021, pour lesquels le rôle d'un vaccin COVID-19 était suspecté, ont été considérés. Sur la base des données initiales et des renseignements complémentaires obtenus, chaque cas a été examiné et analysé afin d'inclure uniquement les cas confirmés de PFP pour lesquels le rôle du vaccin pouvait être évoqué. Sur les 38 cas déclarés en 10 mois, 23 ont été inclus (15 exclus car le diagnostic n'a pas été confirmé). Ils sont survenus chez 12 hommes et 11 femmes (âge médian de 51 ans). Les premières manifestations cliniques sont survenues avec un délai médian de 9 jours après l'injection du vaccin COVID-19, et la paralysie était homolatérale au bras vacciné dans 70% des cas. Le bilan étiologique, toujours négatif, comprenait une imagerie cérébrale (48%), des sérologies infectieuses (74%) et une PCR SARS-Cov-2 (52%). Une corticothérapie a été prescrite à 20 (87%) patients, associée à l'aciclovir chez 12 (52%) patients. À 4 mois de suivi, les manifestations cliniques avaient régressé complètement ou partiellement chez 20 (87%) des 23 patients (avec un délai médian de 30 jours). Parmi eux, 12 (60%) patients ont reçu une autre dose de vaccin contre la COVID-19 et aucun n'a eu de récurrence. Par ailleurs, pour 2 des 3 patients chez qui la PFP n'avait pas

complètement régressé à 4 mois, la PFP a régressé malgré la deuxième dose de vaccin.

La PFP survenant au décours d'une vaccination contre la COVID-19 n'a pas de présentation spécifique. Le risque est plus élevé après la seconde dose de vaccin, et ce pendant les 14 premiers jours qui suivent l'injection. Deux types de mécanisme peuvent être évoqués : un effet direct (libération de cytokines pro-inflammatoires cytokines impliquées dans la genèse de la PFP) ou indirect, la vaccination favorisant un événement étant lui-même un facteur de risque de PFP. Pour cette seconde hypothèse, on pourrait citer les réactivations virales (HSV et VZV) favorisées par ces vaccins, de même que les poussées hypertensives, parfois de forte intensité, ces dernières étant un des mécanismes décrits dans les PFP médicamenteuses. Enfin, ces vaccins induisent une libération importante de différentes cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron- γ , qui sont surexprimées chez les patients atteints de PFP. Dans la mesure où, lors de la seconde injection de vaccin, le taux d'interféron- γ est 10 fois plus élevé qu'après la première, cette hypothèse mécanistique expliquerait également que cet effet indésirable survienne plus souvent après la seconde dose. Le risque de récurrence de PFP après une nouvelle injection de vaccin semble donc très faible, ce qui permet de poursuivre la vaccination à condition que la PFP ait complètement régressé.

M Chamboux et al. Peripheral facial palsy post SARS-CoV-2 vaccine: a regional pharmacovigilance cases series. Therapies 2023 DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.therap.2023.02.005>

En pratique de ville, le rapport bénéfices/risques des fluoroquinolones est défavorable

Le 10 janvier 2023 l'ANSM a réitéré la recommandation de ne réserver les fluoroquinolones qu'aux infections bactériennes pour lesquelles l'utilisation d'une fluoroquinolone est indispensable faute d'alternative avec un autre antibiotique. Ce rappel a conduit la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) à aborder, dans son blog d'analyse factuelle (Pharmacofact), le rapport bénéfice risque des fluoroquinolones. En effet, les fluoroquinolones sont susceptibles de provoquer des effets indésirables graves invalidants, durables et irréversibles : troubles musculo-squelettiques (tendinopathie), troubles cardio-vasculaires (troubles du rythme cardiaque, ané-

vrisme et dissection aortique, atteinte des valves cardiaques), neuropathies périphériques, troubles neuropsychiatriques... Ces effets sont plus fréquents et/ou plus sévères chez les sujets âgés ou souffrant d'une insuffisance rénale, mais peuvent survenir même chez des sujets jeunes. Ils surviennent habituellement après plusieurs jours de traitement, et parfois jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt, mais peuvent apparaître dès les premières heures du traitement. Les patients doivent être avertis dès la prescription et lors de la dispensation de la nécessité de consulter rapidement leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que dyspnée, douleurs musculaires ou tendineuses, troubles nerveux ou de la vue, photosensibilisation, voire d'appeler le 15, ou de se rendre immédiatement dans un service d'urgence, devant des douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines et intenses en signalant la prise de ces médicaments dans les semaines ou mois précédents. La consommation de ces antibiotiques diminue depuis 2014 et après les restrictions de prescription émises en 2018 par l'ANSM, leur consommation a encore été réduite de près de moitié. Cependant, ils restent encore trop largement prescrits de manière non justifiée, comme en atteste une estimation récente avec 3 fois plus de prescriptions hors recommandations, que de prescription dans les recommandations. Ces prescriptions hors recommandations sont essentiellement dans les otites, bronchites et infections urinaires simples.

Par ailleurs, ces antibiotiques sont à "large spectre" avec pour conséquence l'apparition d'antibiorésistance, raison supplémentaire de les réserver uniquement aux infections sévères, en pratique hospitalière. La SFPT conclut que « devant les risques d'effets indésirables graves avec séquelles et leur fréquence, **le rapport bénéfices / risques des fluoroquinolones est défavorable dans la pratique courante en ville**. Elles gardent leur place en l'absence d'alternative antibiotique dûment justifiée, dans certaines infections bactériennes notamment en milieu hospitalier ».

SFPT, Pharmacofact #F009, février 2023 ;

<https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1774-f009-les-fluoroquinolones-doivent-%C3%AAtre-%C3%A9vit%C3%A9es-en-pratique-courante>

ENCEPP. Study of Impact of EU Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use - <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?jsessionid=NoWZE6tmHOZhERKP5kv5CV7t8JVVoS-GVt1C3vSKRHPA1BMzNvHj!1533773749?id=46976>

INFORMATIONS COVID 19

• C Hleihel-Pou • AP Jonville-Béra

Le point sur les traitements contre la COVID-19 : actualisation au 08/02/2023

Compte-tenu de l'évolution des variants du SARS-CoV-2 circulant actuellement, à savoir le variant omicron BA.5 et son sous-lignage BQ.1.1, la DGS^[1], s'appuyant sur les avis du COVARS^[2], de l'ANRS-MIE^[3] et de l'EMA^[4], a souhaité préciser le 31/01/2023 la place des traitements contre la COVID-19 disponibles en France.

Sources :

[1] https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_n2023-05_-_recommandations_prep_covid19.pdf

[2] <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/autosaisine-covid-19-covars-decembre-2022.pdf>

[3] https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexe_1_-_dgs_urgent_2023-05.pdf

[4] <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>

[5] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_fr.pdf

[6] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf

ISSN : 2610-4512

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

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

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

Conception graphique : BC PRINT - La Ville aux Dames (37) - contact@bcprint.fr

Dépôt légal : mars 2023

Bulletin en ligne : www.pharmacovigilance-tours.fr

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 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.

Recommandations de prise en charge

En traitement curatif :

Patients non oxygéno-requérants à risque élevé d'évolution vers une forme sévère :

- porteurs d'une immunodépression ;
- non-immunodéprimés mais présentant une comorbidité à haut risque de forme sévère ;
- ou de plus de 65 ans.

Médicament	Utilisation	Profil de sécurité
PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) - antiviral par voie orale (5 jours) - instaurer le plus précocement possible après le diagnostic et au maximum dans les 5 jours suivants les 1 ^{ers} symptômes	En 1 ^{ère} intention	Risque MAJEUR d'interaction médicamenteuse ^[5] Pour toute question le ☎ 0800 130 000 (Lu -Ve de 9h à 18h) permet de vous orienter vers le CRPV de votre région pour une aide à la prescription. Consultez le RCP https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_fr.pdf et les recommandations mises à jour sur : https://sfpt-fr.org/recospaxlovid
VEKLURY (remdesivir) 100mg IV - antiviral par voie IV (3 jours) - instaurer le plus précocement possible après le diagnostic et au maximum dans les 7 jours suivants les 1 ^{ers} symptômes	En 2 ^{nde} intention, si contre-indication formelle au PAXLOVID et absence de contre-indication rénale (DFGe < 30 ml/min) ou hépatique (ALAT>5N)	Réactions à la perfusion et/ou d'hypersensibilité Surveillance ^[6] : - clinique pendant et après l'administration - de la fonction rénale (Cind si DFGe < 30 ml/min.) - de la fonction hépatique (Cind si ALAT ≥ 5 N)
XEVUDY (sotrovimab) Anticorps monoclonal par voie IV	Sa place reste à déterminer (évaluation sur l'activité neutralisante sur les variants actuels en cours)	Réaction à la perfusion, diarrhée, embolie pulmonaire et poussées hypertensives (>24h après l'injection).
EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) Anticorps monoclonal par voie IV	N'est plus recommandé	Balance bénéfique/risque défavorable : - résistance du variant BQ.1.1 - risque d'effets cardiovasculaires et thromboemboliques graves.

En prophylaxie pré-exposition :

Adultes insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet et à très haut risque de forme sévère (greffe d'organe solide, hémopathie lymphoïde, traitement par Ac anti-CD20) ou non éligibles à la vaccination et à haut risque de forme sévère.

Médicament	Utilisation
EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) Anticorps monoclonal par voie IV	N'est plus recommandé
RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) Anticorps monoclonal par voie IV	N'est plus recommandé compte tenu du niveau de circulation du sous-lignage BQ1.1.
XEVUDY (sotrovimab) Anticorps monoclonal par voie IV	N'est pas indiqué en prophylaxie



Enquêtes de Pharmacovigilance

• AP Jonville-Béra

Vaccins contre la gastro-entérite à rotavirus

Rotarix® (monovalent à 2 doses) et Rotateq® (pentavalent à 3 doses) sont des vaccins vivants par voie orale indiqués dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus, commercialisés en France depuis 2006.

Le suivi national de Pharmacovigilance mis en place en Janvier 2012 avait conduit, en 2015, le Haut Conseil de Santé Publique à suspendre la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale (recommandation émise en novembre 2013) du fait de l'évolution défavorable de certains cas d'invagination intestinale aiguë (décès, résections intestinales) rapportés en France. Depuis cette date, alors que la recommandation de vaccination était suspendue, le suivi s'est poursuivi avec 3 nouveaux bilans de pharmacovigilance (en 2018, 2020 et 2022). Dans ces bilans, l'incidence totale des effets indésirables notifiés restait sensiblement identique, estimée à 1/1000 nourrissons vaccinés, dont la moitié étaient graves. Les effets graves notifiés concernaient essentiellement des effets indésirables digestifs, dont le profil clinique était identique à celui des précédents bilans, mais ils étaient tous d'évolution favorable.

Si l'on reprend les données de pharmacovigilances françaises de ces 2 vaccins (Rotarix® Rotateq®) depuis 2006 dans leur globalité, 729 effets indésirables ont été notifiés en France au réseau des CRPV ou à la firme, dont 303 graves (42%). L'incidence totale des cas notifiés est comprise entre 0,6 et 1,1/1000 nourrissons vaccinés, et pour les cas graves entre 0,2 et 0,5/1000 nourrissons vaccinés.

Les effets indésirables digestifs (n=535) représentent 66% des cas, les plus fréquents étant la gastro-entérite ou la diarrhée (n=204 ; 38%), l'invagination intestinale aiguë (IIA) (n=94 ; 18%) et les rectorragies (n=41 ; 8%). Les effets non digestifs (n=141) sont principalement cutanés (n=30 ; 21%). Durant la totalité du suivi, 3 cas d'entérocolite, 2 cas de thrombopénie immune et 1 cas de maladie de Kawasaki ont été notifiés. L'incidence totale des IIA survenues dans le mois suivant la vaccination est restée stable depuis 2015 comprise entre 7 et 9,5/100 000 nourrissons vaccinés. Cette incidence est légèrement supérieure au risque attribuable d'IIA estimé par les études épidémiologiques internationales, qui l'ont évaluée à 6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons vaccinés. Enfin, s'agissant d'un vaccin vi-

vant, le nombre important de cas de gastro-entérites et de diarrhées, quelque fois graves, survenant dans la semaine suivant la vaccination chez des nourrissons sans déficit immunitaire, confirme qu'il s'agit d'une complication possible de la vaccination.

En 2022, à la demande d'une des firmes, la HAS a réévalué la vaccination contre les rotavirus et a, à nouveau, recommandé la vaccination systématique de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois.

Par ailleurs, afin de prévenir le risque de complication grave liée à une prise en charge médicale trop tardive d'une IIA (risque qui avait conduit à la suspension des recommandations de vaccination contre le rotavirus en 2015 en France), la HAS a également recommandé :

- que l'information sur le risque d'IIA soit systématiquement délivrée par le professionnel de santé aux parents au moment de la vaccination. Cette information devra :

1/ préciser qu'il existe une légère augmentation de la fréquence des IIA dans la semaine qui suit l'ingestion de ces vaccins

2/ faire expressément mention des signes cliniques évocateurs d'IIA (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements, pâleur, hypotonie, présence de sang dans les selles), signes qui doivent inciter les parents à consulter sans délai pour un diagnostic précoce (recours à l'échographie) et une prise en charge médicale urgente (réduction de l'invagination par simple lavement), la gravité étant souvent le fait d'une prise en charge tardive.

- que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé afin de les sensibiliser à la survenue de ces symptômes dans cette tranche d'âge, tout particulièrement dans les sept jours après la première dose.

HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus - Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins Rotarix et RotaTeq, mise en ligne le 12 juil. 2022, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3321070/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-rotavirus-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-determination-de-la-place-des-vaccins-rotarix-et-rotateq

ANSM. Comité Surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte Expertise. Réunion du 18 octobre 2022. <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-formation-restreinte-expertise-22>

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

• F. Beau-Salinas • AP. Jonville-Béra

ANSM - Novembre 2022

Fer IV : Risques graves en cas de confusion

De nouvelles erreurs d'administration conduisent l'ANSM à rappeler que les spécialités de fer injectable :

- fer saccharose : Venofer®, Fer Panpharma®, Fer Viatrix® (ex Mylan®), Fer Sandoz®
- carboxymaltose ferrique : Ferinject®

ne sont pas équivalentes, **ne sont pas substituables et ne doivent pas être confondues.**

En effet, ces spécialités apportent des quantités de fer différentes. Or l'administration, par erreur, d'une dose de fer saccharose (Venofer®, Fer Panpharma®, Fer Viatrix®, Fer Sandoz®) à la place d'une dose de fer carboxymaltose (Ferinject®), malgré une posologie équivalente peut conduire à la survenue d'une intoxication aiguë au fer, dont les 1er signes peuvent être des nausées, vertiges, puis une hypotension, avec malaise, tachycardie, érythème, voire état de choc.

	Venofer®, Fer Panphama®, Fer Viatrix® (ex Mylan®), Fer Sandoz®, fer saccharose	Ferinject® carboxymaltose ferrique
presentation	amp de 100 mg	flacon de 100 mg, 500 mg ou 1000 mg
posologie maximale	300 mg par administration	1000 mg par administration
modalités d'administration	- dilution de 100 mg dans 100 ml de NaCl 0,9 %. - ne pas dépasser 3 ampoules (soit 300 mg dans 300 ml de solution) par administration - perfusion IV lente avec débit de 3,5 ml par minute pour une administration en au moins 1,5 h	- dilution de 500 mg à 1000 mg dans 100 à 250 ml de NaCl 0,9 % - ne pas dépasser 1 000 mg par administration (ou 20 mg/kg de poids) - perfusion IV d'au moins 15 minutes - Ne pas administrer 1 000 mg plus d'1 fois / semaine
	Le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration	

Pour mémoire : le fer IV est **uniquement indiqué** en traitement de la carence martiale lorsque le fer oral n'est pas efficace ou ne peut être utilisé.

Imbruvica® (ibrutinib) : événements cardiaques graves

L'ibrutinib augmente le risque d'arythmie cardiaque et d'insuffisance cardiaque, parfois grave et fatale. Dans les essais cliniques, l'incidence des morts subites ou morts d'origine cardiaque, ajustée pour l'exposition est 2 fois plus élevée dans le bras ibrutinib que dans le bras comparateur. De plus, après un événement cardiaque de grade ≥ 3, l'incidence des récurrences est plus faible chez les patients qui ont repris l'ibrutinib à dose réduite que chez ceux qui ne l'ont pas diminuée.

Le laboratoire Janssen-Cilag, en accord avec l'ANSM et l'EMA, rappelle le risque cardiaque de l'ibrutinib et informe de nouvelles recommandations.

- L'ibrutinib augmente le risque d'arythmie cardiaque et d'insuffisance cardiaque grave et fatale. Il ne doit pas être initié sans évaluation clinique des antécédents cardiaques et de la fonction cardiaque du patient
- Les patients âgés, ayant un indice de performance ECOG ≥ 2, ou des comorbidités cardiaques, peuvent présenter un risque accru d'événements cardiaques
- En cas de facteur de risque cardiaque, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant d'instaurer l'ibrutinib; un traitement alternatif peut être envisagé
- Le traitement par ibrutinib doit s'accompagner d'une surveillance étroite afin de déceler et prendre en charge toute détérioration de la fonction cardiaque
- L'ibrutinib
 - doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2 ou d'une arythmie cardiaque de grade 3. Il peut être réinstauré à posologie réduite après retour à un grade 1 ou résolution complète (cf tableau ci-dessous)
 - doit être définitivement arrêté en cas d'insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4 ou d'arythmie de grade 4.

Événements	Survenue de la toxicité	Modification de la dose après résolution pour le LCM	Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW
Insuffisance cardiaque de grade 2	Première	Reprendre à 420 mg par jour	Reprendre à 280 mg par jour
	Deuxième	Reprendre à 280 mg par jour	Reprendre à 140 mg par jour
	Troisième	Arrêter Imbruvica	
Arythmies cardiaques de grade 3	Première	Reprendre à 420 mg par jour†	Reprendre à 280 mg par jour†
	Deuxième	Arrêter Imbruvica	
Insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4	Première	Arrêter Imbruvica	
Arythmies cardiaques de grade 4		Arrêter Imbruvica	

† Évaluer le rapport bénéfice/risque avant de réinstaurer le traitement.

Xalkori® (crizotinib) : Troubles de vision parfois sévères et surveillance des patients pédiatriques.

Xalkori® (crizotinib), indiqué chez l'adulte en traitement de cer-

tains cancers du poumon non à petites cellules, est également depuis le 28/10/2022 indiqué en pédiatrie (enfants âgés de ≥ 6 ans et <18 ans), en monothérapie, en traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) - positif systémique en rechute ou réfractaire ou d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) ALK - positive non résecable en rechute ou réfractaire.

Des troubles de la vision sont rapportés chez 63% des adultes dans les essais cliniques, avec perte de vision de grade 4 chez 0,2 % des patients, potentiellement secondaire à une atteinte du nerf optique et une atrophie optique.

Des troubles de la vision sont également rapportés dans les essais cliniques en pédiatrie, chez 61 % des enfants traités. Les symptômes les plus courants étaient vision floue (24 %), déficit visuel (20 %), photopsie (17 %) et corps flottants du vitré (15 %). Un patient a eu une atteinte du nerf optique de grade 3.

Le laboratoire Pfizer, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe qu'en cas de traitement par crizotinib en pédiatrie :

- Les troubles de vision, connus chez l'adulte, ont été rapportés en pédiatrie avec la même incidence.
- Les patients, les parents et les aidants doivent être informés des symptômes des troubles de la vision et du risque de perte de vision, et de l'importance de contacter leur médecin s'ils surviennent.
- Une surveillance ophtalmologique doit être instituée : examen initial avant l'instauration du crizotinib, puis le 1er mois puis tous les 3 mois ainsi qu'en cas d'apparition de symptômes visuels
- Une réduction posologique doit être envisagée en cas de trouble oculaire grade 2. Le crizotinib doit être arrêté définitivement en cas de trouble grade 3 ou 4 en l'absence d'autre cause identifiée.

ANSM - Décembre 2022

Lytos® (clodronate de sodium) et Lithos® (citrate de potassium, magnésium et zinc) Rappel du risque de confusion

Lytos® est un biphosphonate indiqué dans les hypercalcémies malignes (en relais de la forme injectable) et en traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie.

Le complément alimentaire Lithos®, composé de citrate de potassium et de magnésium et de zinc, est utilisé en cas de fortes pertes liquidiennes (transpiration excessive, forte diurèse ou diarrhée). Un nouveau cas de confusion ayant été rapporté récemment, le laboratoire Esteve Pharmaceuticals, qui commercialise Lytos®, changera son étiquetage secondaire en 2023. Dans l'attente, l'ANSM rappelle des recommandations précédemment délivrées :

Pour les médecins :

- médicamenteusement Lytos® : rédiger la prescription en ajoutant systématiquement la dénomination commune internationale (DCI) et le nom commercial.
- complément alimentaire Lithos® : ajouter « complément alimentaire » après le nom, le séparer des médicaments et ajouter si possible la mention « à titre de conseil »

Pour les pharmaciens :

- en cas d'écriture peu visible ou de doute sur l'ordonnance : vérifier auprès du prescripteur le produit prescrit en se faisant préciser son statut, la substance active et le cas échéant l'indication.
- lors de la commande auprès du grossiste, de la réception et de la délivrance : vérifier qu'il s'agit du produit souhaité notamment en vérifiant la substance active.

Terlipressine (Glypressine® et génériques) : insuffisance respiratoire sévère et sepsis chez les patients atteints d'un syndrome hépatorénal de type 1

La terlipressine est indiquée dans le syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1), les saignements des varices œsopha-

giennes, et les hémorragies postopératoires (voies digestives et urogénitales). L'EMA a revu la sécurité de la terlipressine dans le traitement du SHR de type 1*.

En accord avec l'ANSM et l'EMA, les titulaires de l'AMM souhaitent informer :

- d'un risque accru d'insuffisance respiratoire sévère ou fatale à une fréquence supérieure à celle précédemment connue et d'une augmentation du risque de sepsis/choc septique chez les patients avec SHR de type 1

- Éviter la terlipressine en cas d'insuffisance rénale avancée (créatinine initiale $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)), en raison d'une efficacité réduite, d'une mortalité accrue et d'un risque plus élevé d'effets indésirables, à moins que le bénéfice soit jugé supérieur aux risques.

- Éviter la terlipressine en cas d'insuffisance hépatique aiguë sur une hépatite chronique (ACLF) de grade 3 et/ou présentant un score MELD ≥ 39 , en raison d'une efficacité réduite, d'une mortalité accrue et d'un risque plus élevé d'insuffisance respiratoire, à moins que le bénéfice soit jugé supérieur aux risques.

- Stabiliser les patients ayant des troubles respiratoires avant de leur administrer la première dose de terlipressine. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. S'ils développent des symptômes respiratoires, une réduction de la dose d'albumine humaine doit être envisagée, le cas échéant. Si les symptômes sont sévères ou persistent, la terlipressine doit être arrêtée.

- Détecter tout signe ou symptôme d'infection par une surveillance étroite.

- L'administration de la terlipressine en perfusion IV continue peut être associée à une fréquence plus faible d'effets indésirables graves que l'administration par bolus IV.

**Wong F, et al. N Engl J Med. 2021;4:384(9):818-828 ; Cavallin M, et al. Hepatology. 2016;63(3):983-92.*

ANSM - Février 2023

Usage détourné du protoxyde d'azote

L'utilisation du protoxyde d'azote à visée récréative, en particulier par les adolescents est en forte augmentation. Elle expose à un risque de manifestations neurologiques et/ou cardiovasculaires graves, de troubles psychiatriques, de traumatismes et de chutes. Chez les consommateurs réguliers, des pathologies neurologiques irréversibles sont rapportées.

L'ANSM a publié un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge des manifestations en lien avec l'utilisation récréative du protoxyde d'azote.

DIU à 52 mg de lévonorgestrel (Mirena®, Donasert®) : Risque majoré de troubles dépressifs

Comme pour les autres contraceptions hormonales, les DIU au lévonorgestrel sont associés à un risque de dépression ou de troubles de l'humeur (humeur dépressive). Afin d'évaluer si ces risques dépendent du dosage en lévonorgestrel, le GIS Epi-Phare a étudié la consommation de psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques) dans les deux ans suivant la pose du DIU, dosé soit à 52 mg, soit à 19,5 mg de lévonorgestrel. Les résultats de cette étude épidémiologique, menée sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie montrent que les femmes porteuses d'un DIU à 52 mg de lévonorgestrel ont un risque très légèrement augmenté d'utilisation d'antidépresseur dans les deux années suivant la pose par rapport à celles porteuses d'un DIU moins dosé en progestatif. En revanche, l'étude n'a pas montré d'augmentation du recours aux anxiolytiques ou aux hypnotiques.

L'ANSM rappelle aux professionnels de santé que les patientes doivent être informées des potentiels effets indésirables des différentes méthodes de contraception au moment du choix de la contraception et de la pose d'un DIU. Si la contraception choisie est un DIU hormonal, le médecin ou la sage-femme

doit, lors de la consultation de contrôle (4 à 6 semaines après la pose), puis au minimum une fois par an ensuite, informer des signes qui devront l'amener à consulter un professionnel de santé sans attendre (modifications de l'humeur et dépression) et doivent réévaluer la balance bénéfique/risque.

Codéine-ibuprofène (Antarène Codéine®) : atteintes rénales, digestives et métaboliques, graves, d'évolution parfois fatale, en cas d'abus

L'association codéine-ibuprofène est une combinaison dont la prise répétée peut entraîner une dépendance (addiction) et un abus en raison de la présence de codéine. La sécurité d'emploi des spécialités contenant l'association codéine-ibuprofène a été examinée par l'EMA en raison de plusieurs cas rapportés de toxicité rénale, gastro-intestinale et métabolique, dont certains d'issue fatale, en cas de prise prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées. La plupart des cas sont survenus dans des pays où ces médicaments sont disponibles sans ordonnance, ce qui n'est pas le cas en France.

L'ANSM informe que :

- L'association codéine-ibuprofène, dans des situations de prises prolongées à des doses supérieures aux doses recommandées peut être à l'origine d'atteintes rénales, gastro-intestinales et métaboliques, graves, d'évolution parfois fatale, pouvant se traduire par :

- une insuffisance rénale, une hypokaliémie sévère, une acidose tubulaire rénale

- des perforations, des hémorragies gastro-intestinales, une anémie sévère.

- une acidose tubulaire rénale doit être évoquée en présence d'une hypokaliémie et d'une acidose métabolique inexplicables, et/ou d'une faiblesse généralisée et de troubles de conscience;

- Les patients doivent être informés sur le risque d'abus et de dépendance, sur le risque de complications et leur nature, ainsi que sur les signes évocateurs et sur la nécessité de consulter leur médecin en cas d'apparition de ces signes ou s'ils ressentent le besoin de consommer Antarène Codéine® à des doses supérieures ou à des durées plus prolongées que celles recommandées.

Pseudoéphédrine (vasoconstricteurs par voie orale) : réévaluation de la balance bénéfique/risque

Largement utilisés pour le traitement des symptômes liés au rhume, les vasoconstricteurs contenant de la pseudoéphédrine* exposent à un risque d'événement ischémique cardiovasculaire et cérébrovasculaire grave (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral).

En raison de plusieurs cas de syndromes d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) rapportés lors de l'utilisation de ces médicaments, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a initié la réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments contenant de la pseudoéphédrine. Le PRAC va examiner les données disponibles et décidera si leurs AMM doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées, et ce dans toute l'Union européenne.

Pour mémoire, dans la mesure où certains de ces médicaments sont accessibles sans ordonnance, l'ANSM a mis à disposition des pharmaciens, en 2022, une fiche d'aide à la dispensation des vasoconstricteurs par voie orale. Cette fiche reprend les principales questions à poser aux patients afin de dépister les facteurs de risque de complication cardiovasculaire, ces derniers devant conduire à ne pas délivrer le médicament.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/14/20221214-doc-pharma-vc-nov-2022.pdf>

**Actifed rhume®, Actifed rhume jour et nuit®, Dolirhume paracétamol et pseudoéphédrine®, Dolirhume pro paracétamol®, Humex rhume®, Nurofen rhume®, Rhinadvil rhume®, Rhinadvilcaps rhume®.*

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

• AP Jonville-Béra



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 01/11/2022 et le 31/01/2023 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)	UPLIZNA (inébilizumab)	En monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuro-myélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG).	Incertitudes sur l'efficacité et la sécurité au long cours ainsi que sur la durée de traitement optimale dans un contexte où le mécanisme d'action du médicament expose au risque d'hypogammaglobulinémie et aux infections sévères associées
	SUNLENCA (lénacavir sodique)	En association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.	Difficulté de quantifier l'apport thérapeutique du lénacavir en termes de variation de la charge virale réponse immunovirologique au long cours en raison des limites méthodologiques inhérentes aux difficultés de réalisation d'études comparatives chez des patients en situation d'impasse thérapeutique.
	XENPOZYME (olipudase alfa)	Dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.	Profil de sécurité favorable dans les 2 populations, avec toutefois des réactions liées à la perfusion, d'incidence plus élevée dans la population pédiatrique que la population adulte, et des événements indésirables graves en lien avec le traitement par olipudase alfa rapportés chez l'enfant (choc anaphylactique, urticaire diffus et ALAT > 10 LSN) ; recul sur la sécurité à long terme limité dans les 2 populations.
	UPSTAZA (éladocagène exuparvec)	Dans le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère.	El les plus fréquents sont les dyskinésies fréquentes et transitoires (EI attendu car hypersensibilité des récepteurs à la dopamine), et la fièvre (tous les patients). Recul sur la sécurité limité (peu de patients traités et durée de suivi courte). S'agissant d'une thérapie génique, un suivi au long cours des patients traités s'avère indispensable pour surveiller notamment les risques d'immunogénicité et de tumorigénicité.
IV (mineure)	KERENDIA (finérénone)	Chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (stades 3 et 4 avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.	Profil de sécurité marqué par un risque d'hyperkaliémie, qui peut être accru en cas de prise concomitante de médicaments susceptibles d'élever le taux de potassium sérique (par ex IEC ou ARA II). Ce risque représente une contrainte notable pour l'emploi de ce médicament dans une population de patients insuffisant rénaux
	EVKEEZA (évinacumab)	Chez les adolescents et adultes avec hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants à dose maximale tolérée, en dernière intention, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé, incluant au moins une statine, l'ézétimibe et un inhibiteur PCSK9 (evolocumab), avec ou sans aphérese des LDL.	Incertitudes sur le profil de sécurité du fait d'un nouveau mécanisme d'action et d'un recul limité (données de sécurité < 2 ans)
	SAPHNELO (anifrolumab)	En addition au traitement standard, chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard à l'exclusion de la néphrite lupique active sévère et du lupus actif sévère du système nerveux central. Avis défavorable au remboursement dans les formes spécifiques de néphrite lupique active sévère et de lupus actif sévère du système nerveux central.	Sécurité à court terme marquée principalement par un risque infectieux (infections des voies aériennes supérieures, zona), des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement
	GLYDO 20 mg/mL (lidocaïne)	Dans l'anesthésie locale de contact et la lubrification lors d'interventions de cystoscopie, de cathétérisme, d'exploration instrumentale et d'autres opérations endo-urétrales uniquement chez l'homme et la femme, à l'âge adulte et adolescent. Avis défavorable au remboursement dans les autres indications de l'AMM	
	WEGOVY (sémaglutide)	En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids, uniquement chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 35 kg/m ² et âgé ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois). Avis défavorable au remboursement pour les patients adultes ayant un IMC initial < 35 kg/m ² .	Profil de sécurité acceptable caractérisé par des EI digestifs d'intensité légère à modérée et transitoires (nausées, diarrhées, constipation et vomissements) ; sécurité à long terme non connue en cas de traitement prolongé ; incertitudes sur l'observance au long cours en raison des nombreux effets indésirables gastro-intestinaux.

	TEZSPIRE (tézépélumab)	Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.	
	VYVGART (efgartigimod alfa)	Uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques. Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'indication de l'AMM.	Profil de sécurité à court terme (suivi médian de 21 semaines) marqué par des événements indésirables à type d'infections ; caractère limité des données de sécurité à long terme (28% des patients avec suivi > 24 mois).
	KAPRUVIA (difélikéfaline)	Traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse.	Profil de sécurité acceptable caractérisé par des EI digestifs et neurologiques.
	CRYSVITA (burosumab)	Traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.	Profil de sécurité acceptable, avec néanmoins un recul limité dans les études cliniques et une absence de donnée clinique chez l'enfant dans cette indication.
V (absence)	VYEPTI (eptinezumab)	Uniquement en traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien). Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.	Réactions anaphylactiques ; incertitudes sur la sécurité à long terme, notamment en termes de risque cardiovasculaire dans un contexte où les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus des études.
	BYANLI (palmitate de palipéridone)	Dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone.	Absence de données permettant d'étayer une amélioration de l'observance, de la sécurité et/ou de la qualité de vie des patients.
	NEXVIADYME (avalglucosidase alfa)	Dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).	Profil de sécurité qui apparaît favorable dans la population pédiatrique
	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)	Dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Profil de sécurité marqué par une toxicité significative à court et moyen terme, avec une incidence élevée d'événements indésirables grade ≥ 3 (100 % des patients) ; syndromes de relargage cytokinique, EI neurologiques et séjours en réanimation.
	SAPHNELO (anifrolumab)	Chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, dans les formes spécifiques de néphrite lupique active sévère et de lupus actif sévère du système nerveux central	Sécurité à court terme marquée principalement par un risque infectieux (voies aériennes supérieures, zona), réactions au site d'injection et réactions liées à la perfusion en début de traitement
	AMVUTTRA (vutrisiran)	Dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Profil de sécurité favorable avec un recul limité à 18 mois de traitement
	NIFEXINE (nifédipine/lidocaïne chlorhydrate)	Chez l'adulte dans le « traitement des douleurs associées à la fissure anale chronique après échec aux traitements usuels des symptômes aigus de fissure anale.	

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	TABRECTA (capmatinib)	Chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésoenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.	EI grade ≥ 3 chez 70%, et EI graves chez la moitié des patients (53%) ;
	CEVENFACTA (eptacog bêta - FVIIa)	Chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors de chirurgies ou de procédures invasives chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec des inhibiteurs forts des facteurs de coagulation VIII ou IX à réponse élevée (i.e. d'un titre ≥ 5 unités Bethesda (UB)) et chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec des inhibiteurs de titre bas (UB < 5), mais chez qui une forte réponse anamnesticque à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible ou qui pourraient être réfractaires à une augmentation de la dose de FVIII ou de FIX.	Impossibilité, faute de données comparatives, de pouvoir exclure une perte de chance pour les patients en comparaison à l'utilisation du rFVIIa déjà disponible (NOVOSEVEN),



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 aussi sur @Reseau_CRPV

#PharmacoQuiz sur Twitter : le rendez-vous hebdomadaire du réseau des CRPV pour réviser la pharmacologie de façon ludique !