



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Quoi de neuf
dans le
calendrier
vaccinal 2022 ?

P.2

Nirmaltrevir /
Ritonavir
(Paxlovid®)

P.3

REMEDI[e]S : un
nouvel outil
français de
prescription ou
déprescription

P.5

De nouvelles
recommandations
sur l'apport de
vitamine D en
pédiatrie

P.6

L'énigme de la pharmacovigilance :

Dr Nassir MIRFENDERESKI, Dr Marion ALLOUCHERY, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

A la recherche d'un médicament cyanosant...

Un jeune garçon de 10 ans, suivi pour un lymphome de Burkitt, présente une cyanose des extrémités et une décompensation respiratoire avec oxygénorequérance dans les suites de la 1^{ère} cure de chimiothérapie selon le protocole COP (associant cyclophosphamide, vincristine et prednisone). Il a également reçu un traitement par FASTURTEC® (rasburicase) en prévention du syndrome de lyse tumorale.

Le bilan biologique met en évidence une méthémoglobinémie à 10,7 % (N<1 %) associée à une anémie hémolytique à 6,8 g/dL. Il n'y a pas de déficit en G6PD.

La mise en place d'une oxygénothérapie à haute concentration conduit à une amélioration progressive du tableau clinique. Une nouvelle cure de chimiothérapie selon le protocole COP a été administrée sans récurrence des symptômes.

Parmi les médicaments administrés chez cet enfant, lequel est le plus suspect selon vous ?

Point de
pharmacovigilance
pour les
inhibiteurs de
Janus Kinase

P.8

Quoi de neuf à propos des recommandations vaccinales en 2022 ?

Juliette DAUDOU, Oscar POULON, stagiaires TECSAN et Dr Ghada MIREMONT-SALAME, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Voici les principales nouveautés dans le calendrier vaccinal et les recommandations vaccinales en 2022 :

Vaccins chez les enfants

- *La vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupe B par BEXSERO® est recommandée chez l'ensemble des nourrissons dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans depuis 2022. Cette vaccination se déroule selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). Dans ce cadre, le périmètre de remboursement et d'agrément aux collectivités du vaccin contre le méningocoque B, BEXSERO® est étendu à tous les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans. Il est tout à fait possible de co-administrer ce vaccin avec les autres vaccins (1).*
- *Vaccins vivants atténués (tels que le vaccin ROR et le vaccin BCG) : report après l'âge de 12 mois chez les nourrissons dont la mère a été traitée pendant la grossesse par Infliximab (REMICADE®, ou biosimilaires, REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®, ZESSLY®, etc.). En cas de traitement pendant l'allaitement, les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés et doivent être reportés jusqu'à la fin de l'allaitement maternel, sauf en cas de concentrations sériques d'infliximab indétectables chez l'enfant allaité (2).*
- *Vaccin contre la grippe saisonnière : la vaccination contre la grippe saisonnière, recommandée chez les nourrissons dans certaines situations (asthme, mucoviscidose, diabète, etc.), peut être réalisée avec le vaccin tétravalent INFLUVACTETRA® à partir de l'âge de 6 mois (3).*

Vaccination et grossesse

L'ANSM a publié une synthèse sur vaccination et grossesse à l'occasion de la semaine de la vaccination en avril 2022, qui liste les vaccins recommandés, contre-indiqués ou non recommandés au cours de la grossesse (4).

- *Vaccinations recommandées chez la femme enceinte : aux vaccins contre la **grippe saisonnière** et **contre la Covid-19 (par vaccin à ARNm)** recommandés **quel que soit le stade de la grossesse**, vient s'ajouter désormais le **vaccin contre la coqueluche**, désormais recommandé à partir du deuxième trimestre de grossesse, de préférence **entre la 20ème et la 36ème semaine d'aménorrhée** dans le but d'augmenter le transfert transplacentaire d'anticorps et ainsi d'assurer une protection optimale du futur nouveau-né. Cette vaccination sera réalisée par un vaccin tétravalent à teneur réduite en antigène dTCaP (BOOSTRIXTETRA®, REPEVAX®) vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé).*
- *Vaccinations contre-indiquées : chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, pour rappel, les **vaccins vivants ou vivants atténués** ne doivent en aucun cas être utilisés pendant la grossesse en raison d'un risque potentiel d'infection du fœtus. C'est le cas **des vaccins ROR et BCG** et contre la **varicelle**, notamment. On favorisera une vaccination avant la grossesse, chez les femmes non immunisées, en respectant un délai minimal d'un mois avant la conception.*

Cette synthèse liste également les autres vaccins, non recommandés au cours de la grossesse, tel que le vaccin contre l'hépatite B, par exemple, à reporter après l'accouchement, mais qui peut être administré chez la femme enceinte lorsque le risque d'exposition à l'infection est important.

Il est rappelé dans cette synthèse qu'aucune exposition à un vaccin au cours de la grossesse, ne doit être un motif d'interruption de grossesse, quel que soit le type de vaccin, y compris les vaccins vivants atténués.

Autres recommandations

La vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B est recommandée pour l'entourage familial des personnes à risque élevé d'infections invasives à méningocoques. Un rappel tous les 5 ans est recommandé chez les personnes présentant un risque continu d'exposition aux infections invasives à méningocoques. Le vaccin BEXSERO® est désormais remboursé dans le cadre de ces recommandations ; un autre vaccin, TRUMENBA®, indiqué à partir de l'âge de 10 ans, n'est pas remboursé actuellement (1,5-6).

La vaccination contre la grippe saisonnière est dorénavant recommandée pour les professionnels exposés aux virus *influenza* porcins et aviaires dans leur travail (1).

Références :

- (1) Le calendrier des vaccinations : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
- (2) Utilisation des vaccins vivants : <https://ansm.sante.fr/actualites/lutilisation-de-vaccins-vivants-attenues-comme-le-ror-ou-bcg-doit-etre-differee-chez-les-enfants-de-meres-traitees-par-inflximab-pendant-la-grossesse-ou-lallaitement>
- (3) Vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA® : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60716805>
- (4) Vaccination et grossesse : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccination-et-grossesse>
- (5) Vaccin BEXSERO® contre la méningite de type B : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64493883>
- (6) Vaccin TRUMENBA® contre la méningite de type B : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65802140>

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) : 1er antiviral disponible en ville contre la Covid-19, mais attention aux interactions !



Dr Virginie FULDA, Dr Ghada MIREMONT-SALAME, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

En complément de la vaccination contre la Covid-19, trois médicaments injectables, constitués d'anticorps monoclonaux étaient d'ores et déjà pris en charge de façon dérogatoire en France en 2021 : RONAPREVE® (casirivimab/imdevimab), EVUSHELD® (tixagevimab/cilgavimab) et XEVUDY® (sotrovimab). Depuis le 20/01/2022, un médicament antiviral, **nirmatrelvir 150 mg / ritonavir 100 mg (PAXLOVID®)**, est disponible en France pour le traitement de la Covid-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. D'abord disponible *via* une autorisation d'accès précoce, PAXLOVID® est utilisé dans le cadre d'une AMM européenne depuis le 6 mai 2022. Il se présente sous forme de comprimés (**2 comprimés roses de nirmatrelvir et 1 comprimé blanc de ritonavir**) à prendre par voie orale deux fois par jour pendant cinq jours. Il est recommandé de l'administrer dès que possible après le diagnostic positif de Covid-19 et au maximum dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes.

Le nirmatrelvir inhibe la protéase 3C-like, l'enzyme nécessaire à la réplication virale, et bloque ainsi la réplication du SARS-CoV-2 dans l'organisme. Le ritonavir lui, est associé comme potentialisateur pharmacologique, notamment du fait de son action inhibitrice du cytochrome 3A4. Les données disponibles pour évaluer l'efficacité de cette association ont démontré une réduction du risque de progression vers une forme sévère de la Covid-19 (hospitalisation ou décès) d'environ 85,2 % (étude EPIC-HR). De plus, le mécanisme d'action du nirmatrelvir laisse espérer une efficacité maintenue sur les différents variants, y compris Omicron.

PAXLOVID® est le premier traitement de la Covid-19 accessible en ville, qui peut être prescrit par les médecins généralistes et délivré par les pharmacies d'officine en ville. Sa prise par voie orale facilite son utilisation pour les patients en ambulatoire, néanmoins, sa prescription et sa délivrance doivent être faites avec précaution compte-tenu de ses **contre-indications en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale sévère** et des **nombreuses interactions liées au ritonavir, puissant inhibiteur du cytochrome 3A4**. La HAS a mis à disposition une fiche récapitulative de ces différentes conditions d'utilisation (1).

Dans ce contexte, nous vous présentons le cas clinique d'une patiente de 58 ans avec pour principaux antécédents une transplantation hépatique, une insuffisance rénale chronique sur toxicité des anti-calciuriques et une greffe rénale récente avec une évolution post-greffe rénale rapidement favorable avec reprise de diurèse et amélioration de la créatininémie. Elle est traitée par de nombreux médicaments dont deux immunosuppresseurs, le mycophénolate et le tacrolimus. Devant une fièvre, une PCR Covid est réalisée et revient positive ; il est donc décidé de débiter un traitement par PAXLOVID® chez cette patiente à risque élevé d'évolution vers une forme grave de Covid-19. Compte tenu de l'interaction connue du ritonavir avec le tacrolimus, ce dernier est suspendu et PAXLOVID® est débuté 24 heures après la dernière prise de tacrolimus ; la posologie de PAXLOVID® est adaptée à la fonction rénale et le tacrolimus est repris 14 heures après la dernière prise de PAXLOVID®. Dans la journée de la reprise du tacrolimus, la patiente se présente aux urgences pour altération de l'état général avec au bilan biologique, une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie et acidose métabolique. L'échographie du greffon ne retrouve pas d'étiologie obstructive, ni vasculaire, mais une collection à distance du greffon. Une première séance de dialyse est débutée mais la créatininémie continue d'augmenter et un lymphocèle du greffon est découvert, associé à une pyélonéphrite du greffon passée inaperçue lors de l'hospitalisation précédente. La tacrolémie est très élevée dans les 24h suivant la reprise du tacrolimus (alors qu'elle était dans la fenêtre thérapeutique avant sa suspension, 6 jours auparavant, soit à J1 du début du traitement antiviral). Le tacrolimus est donc suspendu à nouveau, mais les deux jours suivants, la tacrolémie résiduelle continue d'augmenter, pour ne revenir dans la cible que plus de cinq jours après l'arrêt du ritonavir. Le tacrolimus a ainsi été repris, avec une augmentation progressive de la posologie, 7 jours après l'arrêt de l'antiviral.

Concernant **l'interaction du tacrolimus et du ritonavir, leur association peut conduire à une augmentation de l'exposition au tacrolimus en moyenne d'un facteur 40**. La Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) recommande d'administrer **1/8ème de la dose journalière** de tacrolimus le 1er jour du traitement par nirmatrelvir/ritonavir, avec suspension du tacrolimus pendant le traitement par PAXLOVID®, et **reprise à 1/2 dose le matin à J6, puis 3/4 de dose à J7, puis reprise à J8** à la posologie préalable au traitement antiviral. Une alternative est proposée pour les patients à faible risque immunologique : commencer le nirmatrelvir/ritonavir 12h après la dernière prise de tacrolimus et reprendre le tacrolimus 24h après la dernière dose du traitement antiviral (4).

Il s'agit certes ici d'une situation clinique complexe, mais qui illustre la nécessité d'un suivi pharmacologique des immunosuppresseurs, et en particulier du tacrolimus, en cas d'association avec nirmatrelvir/ritonavir. La SFPT préconise, en plus des recommandations citées ci-dessus, une individualisation, si possible du traitement par suivi thérapeutique pharmacologique, avec un dosage du tacrolimus avant le début du traitement par PAXLOVID® et avant la reprise du tacrolimus, afin de mieux appréhender, pour chaque patient, l'interaction entre le ritonavir et le tacrolimus et de diminuer le risque de surdosage en tacrolimus.

Références :

- (1) HAS. Covid-19 : accès précoce accordé au Paxlovid® en traitement curatif. Communiqué de presse 21 janvier 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311074/fr/covid-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif
- (2) DGS-URGENT N° 2022_22. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2022_22_paxlovid.pdf
- (3) Hammond J *et al.*, Oral nirmatrelvir for high-risk, Nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022 ; 386:1397-1408
- (4) SFPT. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid). <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

REMEDI[e]S : un nouvel outil français de prescription ou déprescription des médicaments chez les personnes âgées

Pr Marie-Laure LAROCHE, Centre de pharmacovigilance de Limoges

L'optimisation des prescriptions au sein de la population âgée est un défi quotidien pour les professionnels de santé qui interviennent auprès des personnes âgées. En 2007, une liste explicite de médicaments potentiellement inappropriés, dite liste Laroche, a été mise à disposition en France, avec l'avantage de proposer des alternatives thérapeutiques plus adaptées au contexte gériatrique. Depuis, les recommandations thérapeutiques ont évolué. L'approche avec des critères explicites avait des limites pour une prise en charge individualisée de la personne âgée. Enfin, il n'était abordé que certains aspects de la prescription sous-optimale (par exemple : non prise en compte des omissions de traitement).

Un nouvel outil basé sur une **approche implicite et explicite est dorénavant disponible pour aider à la juste prescription et à la déprescription médicamenteuse chez les personnes âgées de 75 ans et plus, ou polyopathologiques et âgées de 65 ans et plus (1)**. L'outil REMEDI[e]S, pour REvision des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors (REview of of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors), contient un algorithme en 7 étapes, basé sur des critères implicites et 104 critères explicites, qui réfèrent à la fois à la sur-prescription (absence d'indication et duplications médicamenteuses), la sous-prescription (omissions) et la prescription inadaptée (misprescribing).

Les critères explicites sont divisés en 6 tableaux relatifs aux :

- duplications inappropriées de médicaments (7 critères) ;
- omissions de médicaments et/ou d'associations de médicaments (16 critères) ;
- médicaments présentant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable (39 critères, dont 13 critères portant sur les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) ;
- médicaments dont la dose (4 critères) ou la durée (6 critères) est inappropriée ;
- médicaments exacerbant certaines pathologies (13 critères)
- interactions médicamenteuses (19 critères).

A chacun des critères explicites, un rationnel expliquant la raison du caractère inapproprié et, le cas échéant, une alternative thérapeutique, sont mentionnés.

L'outil REMEDI[e]S est une approche originale, systématique, adaptée aux pratiques médicales françaises, pour prévenir les prescriptions sous-optimales au niveau individuel dans la pratique clinique. Les prescriptions potentiellement inappropriées restent fréquentes puisque 56,7 % des personnes âgées de 65 ans et plus en France avaient été exposées à au moins un des médicaments de la liste REMEDI[e]S au cours de l'année 2017. Les inhibiteurs de la pompe à protons prescrits plus de 8 semaines étaient la situation la plus inappropriée. Les prescriptions potentiellement inappropriées chez les personnes âgées représentent également un coût important pour la collectivité, soit 507 millions d'euros remboursés (2).

Sa diffusion, son utilisation en formation et en pratique clinique quotidienne peuvent contribuer à une amélioration des pratiques de prescription des professionnels de santé et à une plus grande sécurité des soins chez les personnes âgées.

Pour obtenir une version en français et toutes informations complémentaires, écrivez à : pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Références :

- (1) Roux B *et al.*, REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:1713-1724.
- (2) Roux B *et al.*, Prevalence and direct costs of potentially inappropriate prescriptions in France: a population-based study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021;24:1-10.

De nouvelles recommandations sur l'apport de vitamine D en pédiatrie : ni trop, ni trop peu !

Dr Hélène GENIAUX, Centre de pharmacovigilance de Limoges

La vitamine D ou calciférol, appartient au groupe des vitamines liposolubles. Elle existe sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol) synthétisée par les végétaux et la vitamine D3 (cholécalficérol) présente chez les animaux (1). Chez l'Homme, elle a une double origine : de 50 à 90 % synthétisée au niveau cutané à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'effet des UVB, elle peut aussi être apportée par l'alimentation. Les principaux aliments contenant une quantité significative de vitamine D sont les poissons gras mais aussi, dans une moindre mesure, le beurre et les œufs. La vitamine D joue un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique, *via* la régulation de l'absorption intestinale du calcium et la fixation du calcium dans l'os. La carence en vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant et l'adolescent et une ostéomalacie ou une ostéopénie chez l'adulte. La carence en vitamine D est très fréquente en France et touche tous les âges. Les nourrissons (dont les réserves de vitamine D à la naissance sont faibles), les enfants et les adolescents sont particulièrement touchés (1).

La supplémentation en vitamine D est recommandée en France dès les premiers jours de vie et cette supplémentation doit être poursuivie pendant toute la phase de croissance et de minéralisation osseuse, c'est-à-dire jusqu'à 18 ans. En mars 2022, dans l'optique d'une simplification et un alignement sur les recommandations européennes, un consensus d'experts pédiatriques a publié de nouvelles recommandations sur la prise de vitamine D et de calcium en population générale (1). Les dernières recommandations françaises dataient de 2012 (2).

Que retenir de ces nouvelles recommandations ?

Pour commencer, en population pédiatrique générale, la **connaissance du statut vitaminique par dosage systématique de la vitamine D ou 25(OH)D n'est pas nécessaire**. Pour les experts, une concentration de vitamine D supérieure à 20 ng/mL permet de prévenir le rachitisme mais une **cible entre 30 ng/mL et 60 ng/mL** est visée (seuil de toxicité en pédiatrie : 80 ng/mL). Pour atteindre cet objectif, les recommandations sont les suivantes :

- Supplémenter **dès la naissance de façon quotidienne jusqu'à 2 ans, par 400 UI de vitamine D sans dépasser 800 UI** (soit 1 à 2 gouttes pour les solutions buvables de vitamine D3). L'allaitement maternel exclusif n'est pas un motif d'augmentation des doses : les études chez les nourrissons allaités montrent que 400 UI suffisent en cas d'allaitement exclusif.
- A partir de 2 ans, la supplémentation se fera préférentiellement de façon quotidienne mais des prises de façon séquentielle (50 000 UI/3 mois ou 80 000-100 000 UI en automne et en hiver) en utilisant la vitamine D3 sont aussi possibles.
- Les **apports brutaux de 200 000 UI en dose unique** sont à éviter compte-tenu du risque de surdosage.
- A partir de 2 ans, en cas de **risque de carence** (obésité, peau noire, absence d'exposition solaire) ou de diminution de l'apport (végétaliens) : il est recommandé de supplémenter par **800 UI à 1600 UI par jour** (soit 3 à 4 gouttes pour les solutions buvables de vitamine D3). Une supplémentation séquentielle peut être faite par de la vitamine D3 : 50 000 UI toutes les 6 semaines ou 80 000 à 100 000 UI tous les trimestres en particulier en cas de doute sur l'observance.

Enfin, les auteurs rappellent l'**importance de s'assurer de l'absence d'automédication** par de la vitamine D sous forme de **compléments alimentaires** avant de prescrire une supplémentation. Ils pointent à ce sujet, la récente mise en garde des autorités de santé concernant le risque de surdosage avec les compléments alimentaires et conseillent de **privilégier une spécialité pharmaceutique**. Pour rappel, l'inquiétude de certains parents sur la présence d'excipients dans les spécialités pharmaceutiques de vitamine D, a entraîné l'utilisation de compléments alimentaires plutôt que des médicaments. A ce jour, il n'existe pas de lien établi entre la présence de certains conservateurs ou huiles essentielles dans les préparations autorisées de vitamine D et l'apparition de

quelconque maladie. En janvier 2021, l'ANSM et l'ANSES en collaboration avec plusieurs sociétés savantes avaient en effet alerté à la suite de plusieurs cas de **surdosage en vitamine D lors de l'utilisation de ces compléments alimentaires** et recommandé le recours préférentiel aux médicaments pour prévenir le risque de surdosage (3).

Pour mémoire, dans la prévention de la carence en vitamine D, les médicaments disponibles en France et administrés sous forme de gouttes sont les suivants (4-5) :

ADRIGYL <i>Solution buvable à 10 000 UI/mL</i>	Vit D3 Cholecalciférol	Flacon compte-gouttes de 10 mL (=300 gouttes) 1 goutte = 333 UI de vitamine D3
DELIUS <i>Solution buvable 10 000 UI/ml (non remboursé)</i>	Vit D3 Cholecalciférol	Flacon compte-gouttes de 10 ml (= 500 gouttes) 1 goutte = 200 UI de vitamine D3
ZYMAD 10 000 <i>Solution buvable à 10 000 UI/mL</i>	Vit D3 Cholecalciférol	Flacon compte-gouttes de 10 ml (= 333 gouttes) 1 goutte = 300 UI de vitamine D3
STEROXYL 2 000 000 UI <i>Solution buvable à 20 000 UI/mL</i>	Vit D2 Ergocalciférol	Flacon compte-gouttes de 20 ml (= 1000 gouttes) 1 goutte = 400 UI de vitamine D2

Références :

- (1) J. Bacchetta T *et al.*, Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper, Arch. Pediatr 2022 ; 29 :312-325
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X22000732?via%3Dihub>
- (2) Vidailhet M *et al.*, Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr 2012;19:316-28
- (3) ANSM. Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage 27/01/2021 <https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage>
- (4) Base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- (5) ANSM. Répertoire des médicaments <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

Point de pharmacovigilance pour les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKs) utilisés en rhumatologie et dermatologie

Dr Julien MAHE, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Les JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 et Tyk2) sont des protéines tyrosine-kinases qui assurent la signalisation des récepteurs d'un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. La voie principale de signalisation impliquant la phosphorylation des facteurs de transcription STAT peut être interrompue par les inhibiteurs de JAKs dont l'affinité pour le sous-type de JAKs influe sur l'efficacité et le profil de sécurité de ces médicaments (Figure 1).

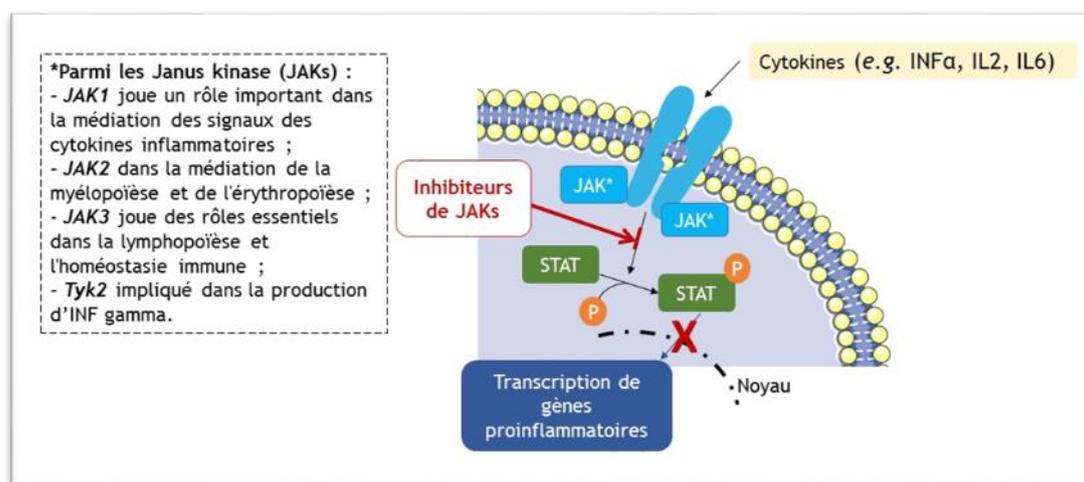


Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de Janus Kinase (JAKs)

Le premier représentant des inhibiteurs de JAKs, le ruxolitinib, a été commercialisé en 2011 dans le traitement de la myélofibrose et de la maladie de Vaquez. Depuis 2017, 4 inhibiteurs de JAKs ont été commercialisés en France pour le traitement de différentes maladies inflammatoires chroniques (e.g. polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique), à savoir le baricitinib et le tofacitinib, qui sont des inhibiteurs non sélectifs, ainsi que l'upadacitinib et le filgotinib, qui sont des inhibiteurs préférentiels des JAK1.

Chez les patients atteints de ces pathologies, l'inflammation chronique et systémique expose à un risque accru d'évènements cardiovasculaires et de cancers (1,2). En mars 2021, les résultats d'un essai clinique impliquant le tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré que les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire étaient plus à risque de développer un évènement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès de cause cardio-vasculaire), ou un cancer que les patients traités par des inhibiteurs du TNF alpha (3). En outre, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle impliquant le baricitinib dans la polyarthrite rhumatoïde, suggèrent également un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients traités par l'inhibiteur de JAKs comparativement à ceux traités par inhibiteurs du TNF alpha (4). Notons qu'une augmentation dose-dépendante des paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides) est retrouvée avec les inhibiteurs de JAKs en lien avec une réduction du catabolisme des esters de cholestérol (5). Dans l'étude d'Ytterberg *et al.*, les patients traités par tofacitinib présentaient des perturbations du bilan lipidique à type d'hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie comparé aux patients traités par inhibiteurs de TNF alpha (3).

Les données de pharmacovigilance ont déjà mis en évidence un signal concernant la survenue de maladie thromboembolique veineuse avec les représentants de cette nouvelle classe pharmacologique, signal qui a conduit à des recommandations d'utilisation du tofacitinib chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombose (6). Cette augmentation du risque thromboembolique veineux avec les inhibiteurs de JAKs n'est pas retrouvée dans les résultats des méta-analyses publiées à ce jour (7,8).

En conséquence, le comité de pharmacovigilance européen a lancé en février 2022 une réévaluation des inhibiteurs de JAKs indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques afin de déterminer si ces risques sont identiques pour tous les représentants de cette classe dans ces indications. La sécurité d'emploi de ces médicaments récents est cruciale d'autant que leur nombre et leurs indications vont s'étoffer ces prochaines années aboutissant à une hausse du nombre de patients traités.

Références :

- (1) Aviña-Zubieta JA, *et al.*, Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524-9.
- (2) Simon TA, *et al.*, Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:212.
- (3) Ytterberg SR, *et al.*, Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316-326.
- (4) ANSM. Retour d'information sur le PRAC de février 2022 - février 2022. Accessible à <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-fevrier-2022-7-10-fevrier> (consulté le 27/04/2022)
- (5) Charles-Schoeman C, *et al.*, Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:616-25.
- (6) ANSM. Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - février 2020. Accessible à <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xeljanz-tofacitinib-nouvelles-recommandations-dutilisation-chez-les-patients-a-risque-eleve-de-thrombose> (consulté le 27/04/2022)
- (7) Yates M, Mootoo A, *et al.*, Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:779-88.
- (8) Olivera PA, Lasa JS, *et al.*, Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158:1554-1573.e12.

RÉPONSE

Mme X, atteinte de sclérose en plaques rémittente récurrente est traitée par TYSABRI® (natalizumab) 300 mg en perfusion mensuelle depuis le 10/10/2019.

Elle débute une grossesse le 12/11/2019. Les perfusions de TYSABRI® sont poursuivies jusqu'au 28/07/2020 soit jusqu'au 8ème mois de grossesse. Elle accouche d'un enfant né à 40 SA et 6 jours le 26/08/2020. Le poids est de 5875 g, score d'Apgar (7, 10, 10). Le bilan biologique du 28/08/2020 révèle une thrombopénie à 22G/l isolée. Au niveau cutané, il présente une bosse séro sanguine, sans signe de gravité et des pétéchies aux membres inférieurs et sur le palais. Un fond d'œil montre la présence d'hémorragies rétinienne bilatérales type pétéchies. L'évolution sera rapidement favorable après transfusion d'un culot plaquettaire.

La poursuite du traitement au cours de la grossesse peut-il expliquer la symptomatologie ? Aurait-il fallu interrompre le traitement pendant la grossesse ?

Dr Sylvie Favrelière, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Le natalizumab est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques rémittente récurrente. C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui inhibe sélectivement des intégrines dont certaines sont impliquées dans la phase d'implantation et de développement cardiaque, la lymphopoïèse et l'hématopoïèse foétale. Molécule d'un poids moléculaire élevé, le passage placentaire est limité en période d'organogénèse mais s'accroît progressivement en cours de la grossesse. Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène et, en particulier pas d'anomalies cardiaques mais des atteintes hématologiques réversibles (lymphocytose, thrombopénie) ont été constatées chez le singe (1). En clinique, il est mentionné qu'en cas de grossesse débutant sous TYSABRI®, « l'arrêt du médicament devra être envisagé » (2). Toutefois les données provenant des registres de surveillance de grossesse confortent l'hypothèse d'une absence de risque majeur pour le fœtus, notamment tératogène (3,4). L'éventuel effet délétère sur l'enfant dans son suivi post-natal n'est pas bien connu. Des anomalies hématologiques réversibles à type de thrombopénie et d'anémie ont été observées chez des nouveau-nés exposés au natalizumab pendant toute la grossesse dont quelques-unes ont nécessité une transfusion (5).

D'un autre côté, l'arrêt d'un traitement par natalizumab avant ou pendant la grossesse peut réactiver la maladie voire l'aggraver (6,7). Les patientes traitées par natalizumab ont généralement une forme sévère de la maladie et considérant le risque de rebond et d'aggravation à l'arrêt du traitement, l'arrêt n'est pas souhaitable. Si celui-ci est poursuivi, une surveillance de la présence d'éventuelles anomalies hématologiques chez le nouveau-né est recommandée lorsque les mères ont été exposées pendant le troisième trimestre de grossesse selon le RCP du produit (2).

En conclusion, la poursuite du traitement par natalizumab pendant la grossesse devra s'effectuer après l'évaluation de la balance bénéfique/risque pour la mère et l'enfant. La survenue d'anomalies hématologiques chez le nouveau-né était attendue puisque la mère a été traitée jusqu'au 3ème trimestre de grossesse par natalizumab. Devant le risque de rebond voire d'aggravation de la maladie chez cette patiente à l'arrêt du traitement, la poursuite de celui-ci était donc conseillée tout en maintenant une surveillance de l'enfant après sa naissance.

Références :

- (1) Wehner NG *et al.* Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009 Apr;86(2):117-30
- (2) Résumé des Caractéristiques du Produit TYSABRI
- (3) Friend S *et al.* Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016 ;16:150.
- (4) Ebrahimi *et al.* Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015;21(2):198-205.
- (5) Ciron *et al.* Natalizumab throughout pregnancy: risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol (Paris).* 2016 ; 172:165-166.
- (6) Kleerekooper I *et al.* Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(1):e424.
- (7) Martinelli V *et al.* Recurrent disease activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler.* 2016 ; 22:1506-1508.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :
pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET :

www.pharmacovigilance-limoges.fr

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information
www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner
Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08
Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :
pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)
Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :
pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).