



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°4 OCTOBRE-NOVEMBRE-DECEMBRE 2022

VOS QUESTIONS AU CRPV.....	1
Gestion des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux directs.....	1
POINT LITTÉRATURE.....	4
Publication du CRPV de Tours – Hypothermie sous paracétamol.....	4
INFORMATIONS ANSM.....	6
Xalkori® (crizotinib) : Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques.....	6

#### VOS QUESTIONS AU CRPV

##### Gestion des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux directs

*Suite à un cas d'hémorragie grave sous anticoagulant oral direct (AOD) signalé au CRPV de Brest et discuté de manière pluridisciplinaire au sein du Réseau régional de vigilance et d'appui (RREVA) de l'ARS Bretagne, nous souhaitons faire un point sur la prise en charge d'une hémorragie sous AOD. Nous complétons ce point par quelques données sur les agents de réversion spécifiques des AOD.*

#### PREAMBULE

Les AOD ont une activité **anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban-non commercialisé en France) ou anti-IIa (dabigatran)**.

Par leur pharmacocinétique prévisible, leur large fenêtre thérapeutique et un impact plus modéré des interactions médicamenteuses ou alimentaires par rapport aux AVK, les AOD sont prescrits à doses fixes dans le traitement ou la prévention de la maladie veineuse thromboembolique et dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux en cas de fibrillation auriculaire chez l'adulte avec facteur de risque (apixaban et dabigatran). Ils ne nécessitent pas de surveillance biologique, que ce soit à l'instauration du traitement ou pour réaliser une adaptation posologique [1].

L'élément principal contribuant à un risque d'accumulation des AOD est l'**insuffisance rénale**.

Selon des chiffres de l'ANSM, 31,2 millions de patients en France avaient reçu un traitement anticoagulant au cours de l'année 2013.

La part des AOD augmente chaque année depuis leur mise sur le marché. Comme tous les anticoagulants, ces molécules induisent un sur-risque hémorragique dans la période périopératoire. De plus, **les patients sous AOD peuvent être admis en urgence pour des événements hémorragiques spontanés ou provoqués** (traumatologie) [2].

Le **Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)** (groupe d'experts francophones en hémostase) a émis des **propositions** pour la gestion périopératoire des AOD en chirurgie programmée actualisées en 2015 [3], ainsi que pour la gestion des gestes invasifs urgents et la gestion des hémorragies, actualisées en 2016 [4].

#### CONDUITE A TENIR EN CAS D'HEMORRAGIE SOUS AOD

Les propositions édictées par le GIHP en 2016 [4] ont servi au groupe de travail Thrombose du CHU de Rennes dans le guide de bon usage des anti-thrombotiques, dont nous relayons quelques informations ci-dessous.

##### En cas d'hémorragie sous AOD

Le schéma 1 reprend la conduite à tenir en cas d'hémorragie sous AOD, en fonction de la gravité de l'hémorragie <sup>§</sup>.

##### Informations nécessaires à la prise en charge

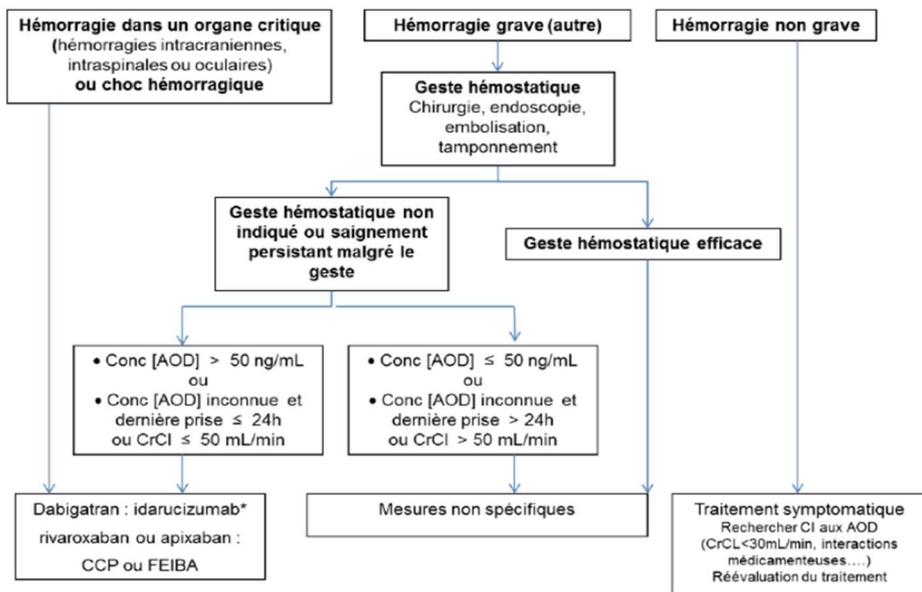
✓ **Mesure de la concentration de l'AOD** : anti-IIa dabigatran (Pradaxa®), anti-Xa rivaroxaban (Xarelto®) ou apixaban (Eliquis®)

✓ **Heure de la dernière prise, posologie et indication**

✓ **Créatininémie** avec estimation de la clairance de créatinine selon Cockcroft (CrCL)

Les **spécialistes en hémostase des CHU** bretons sont **joignables** par téléphone **7j/7, 24h/24** pour toute question sur la problématique des hémorragies sous AOD et pour la mesure de la concentration de l'AOD, sur leurs territoires respectifs d'attribution :

- **CHU de Brest** – Hématologie biologique - 02 98 34 70 33
- **CHU de Rennes** – Hémostase bioclinique - 02 99 28 43 21 poste 86722



CrCl : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault)  
 CCP = PPSB (Octaplex®) = 25-50 UI/kg  
 ou  
 FEIBA® = 30 UI/kg en fonction de la disponibilité (ces doses ne normalisent pas complètement les tests de coagulation)

Schéma 1 : en cas d'hémorragie sous AOD

§ Les **recommandations professionnelles** émises en 2008 par le Groupe d'Etude Hémorragie et Thrombose (GEHT), avec le soutien de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les accidents hémorragiques sous anti vitamines K (AVK) [5] ont **défini les hémorragies graves** de la façon suivante : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ; nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ; nécessité de transfusion de culots globulaires ; localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose. S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. » Compte-tenu des différences pharmacocinétiques entre les AOD et les AVK, le GIHP propose de séparer les hémorragies dans un organe critique (crâne, moelle épinière, œil...) et les chocs hémorragiques des autres hémorragies graves.

### Reprise des AOD après hémorragies graves

Le délai de reprise des AOD après l'hémorragie est fonction :

- de l'appréciation du risque thrombotique lié à l'indication de l'AOD et le risque induit par son arrêt

- du contrôle de l'épisode hémorragique aigu et de son risque de récurrence.

### OUTILS

Il existe différents outils d'aide à la décision thérapeutique pour un bon usage des anti-thrombotiques, parmi lesquels **Thrombolic** [6]. Il s'agit d'un outil indépendant à destination des professionnels de santé et des patients, développé par un comité d'experts constitué de médecins vasculaires, de pharmaciens, de cardiologues et de médecins généralistes en association avec l'URPS médecins Lorraine et qui se basent sur les propositions du GIHP, du GEHT, de la HAS notamment. Il est gratuit, et son utilisation ne requiert pas de code de connexion.



### POINT SUR LES AGENTS DE REVERSION SPECIFIQUES DES AOD

#### \* Idarucizumab

#### Indications

Le protocole d'utilisation du CHU de Rennes de l'agent de réversion du dabigatran (idarucizumab-Praxbind®) précise qu'il est **indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise** :

- ✓ Hémorragie grave §
- ✓ Nécessité d'une chirurgie urgente : distinguer les chirurgies à risque hémorragique faible, élevé ou très élevé
  - Risque hémorragique faible : saignement de faible abondance ou facilement contrôlable par des moyens simples
  - Risque hémorragique élevé : risque élevé mais hémostase à tout moment contrôlable ou situation permettant de distinguer un saignement normal d'un saignement attribuable au dabigatran et nécessitant une réversion spécifique
  - Risque hémorragique très élevé : hémostase incontrôlable

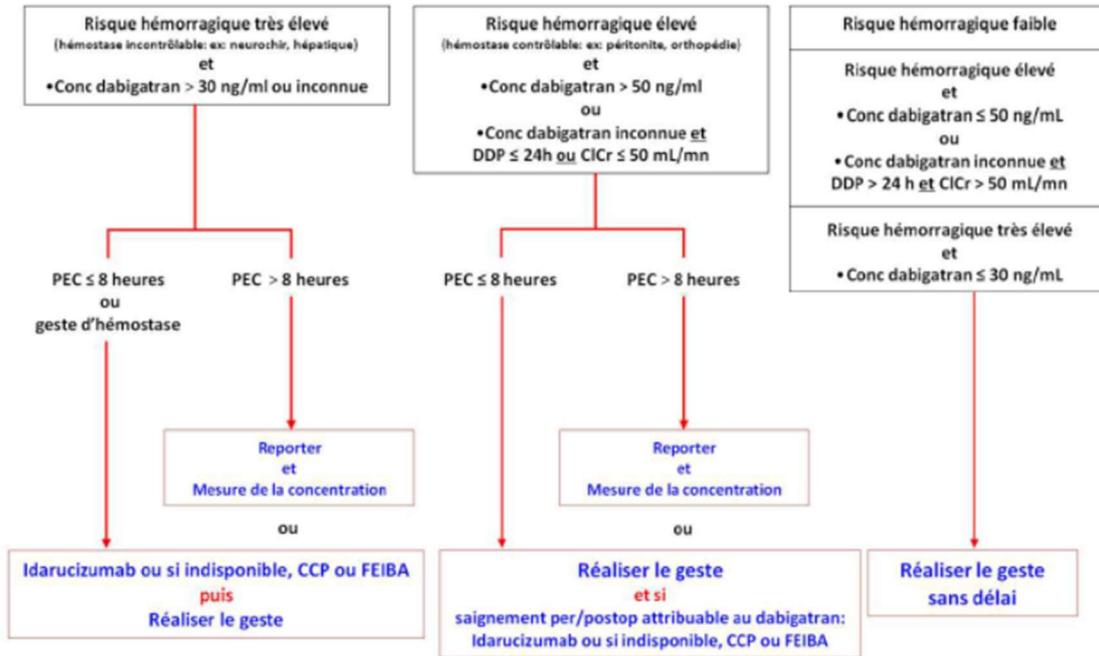
#### Schéma thérapeutique

- ✓ Prélever systématiquement un tube pour doser le dabigatran
- ✓ Ne pas attendre le résultat en cas d'urgence critique

En cas d'hémorragie grave (se rapporter au schéma 1)

En cas de chirurgie urgente (schémas 2 et 3)

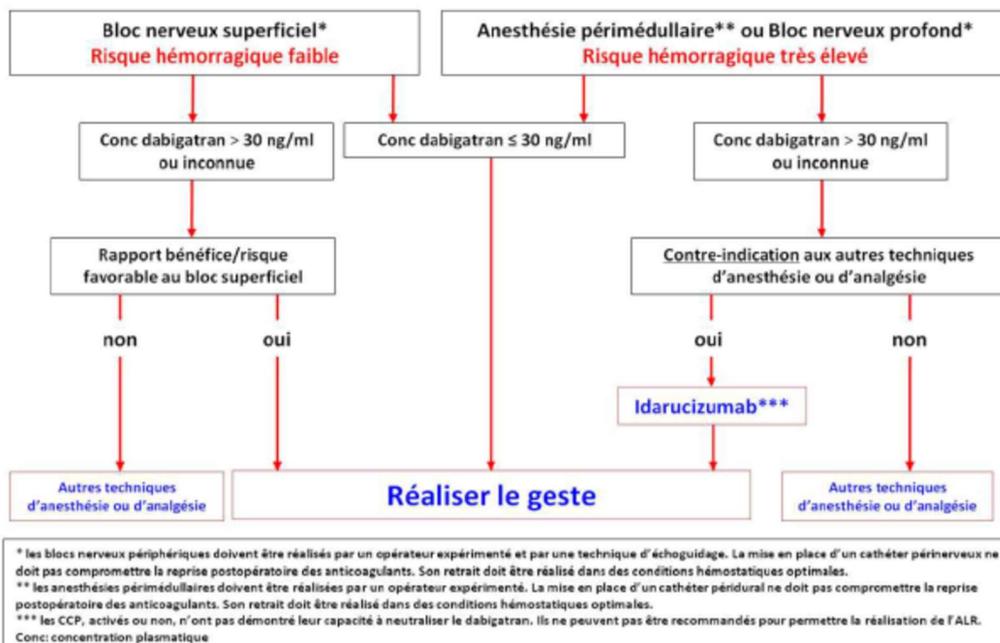
## Geste invasif urgent sous dabigatran



[DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CICr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge]

Schéma 2

## Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran



\* les blocs nerveux périphériques doivent être réalisés par un opérateur expérimenté et par une technique d'échoguidage. La mise en place d'un cathéter périmédullaire ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.  
 \*\* les anesthésies périmédullaires doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter péridural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.  
 \*\*\* les CCP, activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation de l'ALR.  
 Conc: concentration plasmatique

Schéma 3

L'idarucizumab ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- geste chirurgical / procédure urgente pouvant être différés de plus de 8 heures;
- saignement mineur (par exemple, épistaxis, hématurie) pouvant être géré par des thérapeutiques usuelles.

Posologies et modalités d'administration

\* Dose : 5 g (2 x 2,5 g) par voie IV en 2 perfusions consécutives de 5 à 10 minutes pour chaque flacon

\* Pas d'adaptation de dose selon la fonction rénale, la fonction hépatique et l'âge.

### Andexanet alfa

L'andexanet alfa est l'agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban).

En Europe, l'Agence européenne du médicament (EMA) a recommandé une approbation conditionnelle du traitement par andexanet alfa au sein de l'Union européenne en mars 2019 puis la Commission Européenne a octroyé cette AMM conditionnelle à l'ONDEXXYA le 30.04.2019. Cela signifie que

des données complémentaires concernant ce médicament sont attendues : données provenant d'études chez des patients présentant un saignement important permettant de corréler de manière fiable l'activité de l'andexanet alfa à la capacité de mettre un terme au saignement, clarifications sur le risque thromboembolique associé à l'andexanet alfa, données supplémentaires de pharmacocinétique, .... L'EMA réévalue toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, la monographie de l'ONDEXXYA est mise à jour.

La mise à disposition de l'ONDEXXYA dans chaque pays européen doit par la suite être décidée par le laboratoire détenteur de l'AMM de cette spécialité. **L'ONDEXXYA n'est à ce jour toujours pas commercialisé en France.**

1. Smadja DM et al. Who should supervise anticoagulant treatment and how? Rev Mal Respir. 2021 Apr;38 Suppl 1:e113-e119.
2. [Dr ROULLET Stéphanie \(Gestion du risque hémorragique du patient sous anticoagulants oraux directs\) \(chu-bordeaux.fr\)](#)
3. Albaladejo P et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en Hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. Anesth Reanim 2016; 2: 414–20.
4. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anesth Reanim 2013; 32: 691–700.
5. [Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques - Recommandations V2 \(has-sante.fr\)](#)
6. [Thromboclic](#)

**Remerciements** : Dr Hubert Galina (Hémostase biologique - CHU Brest), Dr Isabelle Guoin (Hémostase bioclinique - CHU Rennes)

## POINT LITTERATURE

### Publication du CRPV de Tours – Hypothermie sous paracétamol

*Cas signalé au CRPV de Tours : enfant de 4 mois de 7,8 kg, né à terme, sans antécédents médicaux connus. Il est vacciné avec Infanrix Hexa® et Prevenar 13®. Une fièvre à 39,8°C survient 4 à 5 jours après la vaccination, pour laquelle sa mère lui administre du paracétamol (15 mg/kg, suspension buvable). Une à 2 h après la prise, le bébé est sans réaction, hypotonique et présente une température rectale de 36,8°C. Il est conduit aux urgences. L'examen clinique est normal et l'évolution est favorable en quelques heures après réchauffement externe. Quelques jours plus tard, un 2ème épisode de fièvre à 39,8°C survient. La maman administre à nouveau du paracétamol (15 mg/kg, suspension buvable) et 1 à 2 heures après, une récurrence de l'hypothermie majeure (température rectale à 34,8°C) est observée. Une fois de plus, l'examen clinique est normal et l'issue est favorable après réchauffement externe au SAU.*

Suite à ce cas, le CRPV de Tours a analysé les autres cas rapportés aux autres CRPV et recensés dans la littérature [1]. Nous relayons ci-dessous leur travail.

#### REVUE DES AUTRES CAS SIGNALES AUX CRPV

Les cas d'hypothermie sous paracétamol ont été identifiés par Agier et al. [1] dans la **base nationale de pharmacovigilance** (BNPV), qui recense tous les cas d'effets indésirables (EI) déclarés aux CRPV depuis 1985. Pour la présente étude, tous les cas d'hypothermie survenue chez les enfants (0-15 ans), enregistrés de 1985 au 15 septembre 2018, dans lesquels le paracétamol était en cause, ont été extraits.

La relation de cause à effet entre l'hypothermie et le paracétamol a été évaluée en appliquant la méthode d'imputabilité française [2]. Pour l'ensemble des cas identifiés, les médicaments ont été classés comme suspects (médicaments ayant les scores chronologique et sémiologique les plus élevés) ou autres (médicaments avec scores chronologique et sémiologique les plus bas) afin de ne retenir que les cas d'hypothermie pour lesquels le paracétamol était seul en cause.

**Neuf cas d'hypothermie secondaire à la prise de paracétamol** ont ainsi été identifiés sur cette période de plus de 30 ans.

Les 9 enfants étaient âgés de 3 mois à 13 ans (âge médian : 19,5 mois ; 6 filles et 3 garçons). Dans 5 des 9 cas, il était précisé le délai de survenue qui était de 1 à 4 heures après la prise de paracétamol, administré dans 3 cas pour une fièvre post-vaccinale et dans 2 cas dans un contexte de rhinopharyngite fébrile, à une dose médiane de 80 mg. Dans 5 cas, un second épisode d'hypothermie s'était produit lors d'une seconde administration de paracétamol.

#### CAS IDENTIFIES DANS LA LITTERATURE

Agier et al. ont recensé **5 autres cas pédiatriques** d'hypothermie secondaire à la prise de doses thérapeutiques de paracétamol publiés dans la littérature médicale internationale [3-4]. Il s'agissait d'enfants âgés de 3 mois à 4,5 ans. A l'instar du cas clinique présenté [1], Agier et al. soulignent que certains épisodes sont survenus après la prise de paracétamol pour une fièvre post-vaccinale ou pour la prévention de la fièvre post-vaccinale, ce qui exclut une hypothermie d'origine infectieuse [1].

Le tableau ci-après reprend les **caractéristiques des 9 cas de PV et des 5 cas de la littérature** [1]. Dans deux des 14 cas d'hypothermie répertoriés, la **température corporelle des enfants était de 36 °C**. Chez 5 enfants, celle-ci avait chuté à 35 °C, entre une et trois heures après la prise rectale ou orale de paracétamol. Enfin, deux cas d'hypothermie à 34,3 °C sont survenus chez deux nourrissons de 11 et 35 mois.

## Outre les cas recensés dans la population pédiatrique, un effet hypothermique du paracétamol a été observé chez les adultes (à doses thérapeutiques ou lors de surdosage, chez des patients atteints de certaines pathologies ou sains, en cas d'exposition au froid modéré, ...). Ainsi :

Age	Gender	Dose	Route	Indication	Minimum temperature	Time before occurrence	Recurrence after rechallenge
35 months	F	Unknown	Unknown	Fever	34.3 °C	2 hours	Positive
3 years	F	300 mg	Oral	Nasopharyngeal infection without fever	35 °C	1 hour	Unknown
3 months	F	50mg	Oral	Post-vaccination fever	36 °C	4 hours	Unknown
21 months	F	80mg	Rectal	Post-vaccination fever prevention	36 °C	1 hour	Positive
3 months	M	80mg	Rectal	Post-vaccination fever prevention	Unknown	Unknown	Unknown
11 months	M	60mg/kg	Oral	Nasopharyngitis with fever	34.3 °C	1 hour	Positive
1 year	F	Unknown	Oral	Unknown	Unknown	Unknown	Positive
18 months	F	Unknown	Unknown	Unknown	35.7 °C	Unknown	Unknown
13 years	M	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Positive
15 months	F	15mg/kg	Unknown	Fever	33.6 °C	Unknown	Unknown
4.5 years	F	250 mg	Rectal	Fever	35 °C	2 hours	Unknown
21 months	M	125 mg	Rectal	Fever	35 °C	3 hours	Unknown
4 months	F	125 mg	Rectal	Post-vaccination fever	35 °C	3 hours	Unknown
3 months	M	35mg	Rectal	Nasopharyngitis with fever	35 °C	Unknown	Unknown

- Quatre cas ont été rapportés chez des patients positifs pour le VIH, avec une hypothermie survenue 6 heures après l'administration de paracétamol, bien tolérée et ayant régressé spontanément [5] ;
- Dans un essai incluant 9 hommes en bonne santé [6], il a été montré que le paracétamol n'a eu aucun effet thermorégulateur dans des conditions thermoneutres par rapport à un placebo mais a réduit la température centrale jusqu'à 0,57°C après 2 heures d'exposition au froid (10°C). Les auteurs indiquaient que de futures études devraient déterminer si cet effet est amplifié chez les nouveau-nés et les personnes âgées, ce qui les exposerait à un risque d'hypothermie accidentelle.

## DISCUSSION

Selon Agier et al. [1], trois éléments plaident en faveur de la responsabilité du paracétamol dans la survenue de l'hypothermie chez leur patient : la relation temporelle entre l'administration de paracétamol et l'apparition de cet effet indésirable, l'amélioration rapide après réchauffement externe, la récurrence à la reprise du traitement. Ils notent par ailleurs qu'aucune autre cause d'hypothermie n'a été identifiée lors des passages de l'enfant aux urgences.

Les mécanismes précis par lesquels le paracétamol fait baisser la fièvre et induit exceptionnellement une hypothermie demeurent inconnus.

Des hypothèses étaient évoquées par Agier et al. [1] :

- Chez la souris, une dose élevée de paracétamol induit une hypothermie centrale, due au paracétamol lui-même et non à son métabolite réactif toxique [7]. De plus, une réduction des taux de prostaglandine E2 (PGE2) dans le cerveau des souris est observée lorsque le paracétamol induit une hypothermie à des doses thérapeutiques [8]. Par conséquent, le paracétamol produit une hypothermie indépendante de l'activation des récepteurs opioïdes, cannabinoïdes CB1 ou NOP (Nociceptin Opioid Receptor), activation expliquant ses effets antinociceptifs [9]. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol ne se lie pas significativement aux isozymes de la cyclo-oxygénase aux doses analgésiques, mais il agit comme antipyrétique en bloquant

l'augmentation des concentrations de PGE2 induites par les pyrogènes dans le liquide céphalo-rachidien [10,11].

- Les résultats d'une étude expérimentale [12] suggèrent que l'activité hypothermique du paracétamol pourrait être médiée par son effet sur le récepteur GABA<sub>A</sub> des benzodiazépines.

- Des chercheurs britanniques ont rapporté qu'une injection sous-cutanée de paracétamol produit chez la souris une hypothermie qui se révèle dépendante de l'activation de récepteurs TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) présents à la surface de neurones périphériques sensoriels. L'effet hypothermique induit par le paracétamol est en effet aboli chez des souris dont le gène TRPA1 est inactivé ou lorsqu'on administre par voie orale aux rongeurs une molécule inhibant l'activité des récepteurs TRPA1. Ainsi, bien que l'on ne connaisse pas le mécanisme exact par lequel le paracétamol induit une hypothermie à dose thérapeutique, il est probable que les récepteurs TRPA1 participent à son effet hypothermique [13].

Des doses thérapeutiques de paracétamol peuvent exceptionnellement provoquer une hypothermie chez des enfants fébriles. Les médecins doivent être avertis de ce possible effet indésirable très rare.

## CONCLUSION

Le paracétamol est un agent antipyrétique efficace, qui produit une hypothermie prononcée lorsqu'il est administré à des rongeurs et un léger effet hypothermique chez l'homme. Depuis 1985 et jusqu'à septembre 2018, seuls 9 cas pédiatriques d'hypothermie secondaire à la prise de paracétamol ont été signalés aux CRPV, et à la même époque 5 cas étaient recensés dans la littérature. Cependant, les cas d'hypothermie étant généralement de gravité faible ou modérée, il est probable qu'ils ne soient pas notifiés par les praticiens.

1. Agier MS et al. Transient major hypothermia associated with acetaminophen: A pediatric case report and literature review. Archives de Pédiatrie 2019; 26: 358-360.
2. Arimone Y et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie 2011; 66: 517-25.
3. Richardson J and Stills J. Hypothermia following fever. Arch Dis Child 2004; 89: 1177.
4. Van Tittelboom T and Govaerts-Lepicard M. Hypothermia: an unusual side effect of paracetamol. Vet Hum Toxicol 1989; 31: 57-9.
5. Denes E et al. Acetaminophen-induced hypothermia, an AIDS related side-effect? About 4 cases. Ann Med Interne 2002; 153: 411-3.

6. Foster J et al. Acetaminophen (paracetamol) induces hypothermia during acute cold stress. Clin Drug Investig 2017; 37: 1055-65.
7. Massey TE et al. Acetaminophen-induced hypothermia in mice: evidence for a central action of the parent compound. Toxicology 1982; 25: 187-200.
8. Ayoub SS et al. Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene derived protein. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 11165-9.
9. Corley G and Rawls SM. Opioid, cannabinoid CB and NOP receptors do not mediate APAP-induced hypothermia in rats. Pharmacol Biochem Behav 2009; 92: 503-7.
10. Graham GG et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacol 2013; 21: 201-32.
11. Hinz B and Brune K. Antipyretic analgesics: non-steroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, paracetamol and pyrazolinones. Handb Exp Pharmacol 2007; 177: 65-93.
12. Ahangar N et al. Hypothermic activity of acetaminophen; involvement of GABAA receptor, theoretical and experimental studies. Iran J Basic Med Sci 2016; 19: 470-5.
13. Gentry C, Andersson DA, Bevan S, et al. TRPA1 mediates the hypothermic action of acetaminophen. Sci Rep 2015; 31(5): 12771.

## INFORMATIONS ANSM

### Xalkori® (crizotinib) : Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques – Lettre aux professionnels de santé – 18/11/2022

Le Xalkori® est autorisé depuis 2012 en **monothérapie** pour le traitement des patients **adultes** atteints de **cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)** ALK-positif avancé et depuis 2016 pour le CPNPC ROS1-positif et avancé.

Chez les adultes, des **troubles de la vision** ont été rapportés chez 1084 des 1 722 patients (**63 %**) inclus dans les **études cliniques** et atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif traités par Xalkori®. Une perte de vision de grade 4 a été rapportée chez 4 patients (0,2 %). Une **atrophie optique et une atteinte du nerf optique** ont été rapportées comme des causes potentielles de la perte de vision.

**Depuis le 28/10/2022, le Xalkori® est aussi indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients pédiatriques** (âgés de 6 à 18 ans) souffrant de 2 pathologies rares, un

**lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC)** ALK-positif systémique (en rechute ou réfractaire) ou une **tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI)** ALK-positive non résecable en rechute ou réfractaire.

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 18 ans), des troubles de la vision ont été rapportés chez 25 des 41 patients (**61%**) traités par crizotinib dans les **études cliniques** pour ces indications. Les symptômes visuels les plus courants étaient une vision floue (24 %), une déficience visuelle (20 %), une photopsie (17 %) et des corps flottants du vitré (15 %). Parmi ces 25 patients pédiatriques qui ont présenté des troubles visuels, un patient a présenté une atteinte du nerf optique de grade 3.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xalkori-crizotinib-troubles-de-la-vision-incluant-un-risque-de-perte-de-vision-severe-et-necessite-de-surveillance-des-patients-pediatriques>

Les patients pédiatriques peuvent ne pas remarquer spontanément, ou signaler, des changements de leur vision. Aussi les professionnels de santé doivent les informer, ainsi que leurs parents, des symptômes liés aux troubles de la vision ainsi que du risque de perte de vision. Ils doivent également leur indiquer de contacter leur médecin si de tels symptômes apparaissent.

Un examen ophtalmologique initial doit être réalisé avant l'instauration du traitement par crizotinib puis des examens de suivi doivent ensuite être réalisés régulièrement. Idem en cas d'apparition de nouveaux symptômes visuels.

Une réduction posologique doit être envisagée en cas de troubles oculaires de grade 2 et le traitement par crizotinib doit être arrêté définitivement pour les grades 3 ou 4 en l'absence d'autre cause identifiée.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
Site EHESP - Bâtiment Max Weber  
15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 RENNES  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication :** Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction :** Eric BELLISSANT, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion :** Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal décembre 2022.

Suivez-nous sur Twitter !  
@PharmacoRennes

**PHARMACOLOGIE**  
CHU de Rennes  
Pharmacologie clinique

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : @reseau\_crpv

