



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S    B R E S T

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMIOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°2 AVRIL-MAI-JUIN 2025

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	1
A propos d'un cas d'embolie pulmonaire sous Nuvaring®.....	1
VOS QUESTIONS AU CRPV.....	3
Sécukinumab et infarctus du myocarde.....	3
INFORMATIONS ANSM - COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT (CSP) DE SURVEILLANCE ET PHARMACOVIGILANCE - FORMATION RESTREINTE EXPERTISE.....	5
Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de fer pour injection intraveineuse et au risque infectieux - CSP du 25.06.2024.....	5

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

##### A propos d'un cas d'embolie pulmonaire sous Nuvaring®

Une femme de 20 ans souffrant d'obésité et fumeuse (2 paquets années) reçoit une contraception par anneau vaginal œstroprogestatif (Nuvaring®, éthinylestradiol/étonogestrel) en relais d'un contraceptif oral progestatif (Optimizette®, désogestrel) pris pendant 7 ans. Dans le mois suivant, elle est hospitalisée pour embolie pulmonaire proximale à risque intermédiaire haut compliquée d'un cœur pulmonaire aigu et d'infarctus pulmonaires. L'évolution est favorable sous anticoagulation curative par HNF relayée par ELIQUIS, et antibiothérapie. Les préconisations sont les suivantes : contraception œstroprogestative contre-indiquée, relai par progestatifs seuls et contraception mécanique au moins temporaire. Nécessité d'un sevrage tabagique complet. Bilan plus exhaustif notamment de thrombophilie prévu.



Cette observation nous donne l'occasion de faire un point sur le risque thromboembolique veineux avec l'anneau vaginal contraceptif.

#### QUELQUES RAPPELS SUR L'ANNEAU VAGINAL CONTRACEPTIF

Il s'agit d'un **contraceptif hormonal combiné (CHC)** sous forme d'un anneau souple, d'environ 5 cm de diamètre et de 4 mm de section.

Chaque anneau contient 2,7 mg d'**éthinylestradiol** et 11,7 mg d'**étonogestrel** et libère en moyenne 15 microgrammes (mcg) d'éthinylestradiol et 120 mcg d'étonogestrel par 24 heures, pendant une période de 3 semaines. Nuvaring® doit être **retiré après 3 semaines d'utilisation**, le même jour de la semaine que celui où il a été inséré. **Après une période d'une semaine** sans anneau, **un nouvel anneau** est inséré. L'anneau peut être mis en place et retiré facilement par la femme elle-même.

Il est commercialisé sous le nom de **Nuvaring®** et des **génériques** sont aussi disponibles (Etoring®, éthinylestradiol/étonogestrel Zentiva® et Viatris®).

#### DONNEES DES MONOGRAPHIES

Les monographies du Nuvaring® et de ses génériques mentionnent les maladies thromboemboliques veineuses (**MTEV**) comme un effet indésirable (**EI**) **rare**.

Il est rappelé que « le risque de MTEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un CHC en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Nuvaring®, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Nuvaring®, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. »

« Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus. »

« Nuvaring® et les CHC sont contre-indiqués chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque de MTEV, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse. »

## RAPPELS SUR CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS ET RISQUE DE MTEV

Les **contraceptifs oraux combinés (COC)** dits de 1<sup>ère</sup> génération contiennent comme progestatif de la noréthistérone et ses dérivés. Les COC dits de 2<sup>ème</sup> génération sont les pilules qui contiennent comme progestatif du lévonorgestrel ou du norgestrel. Elles sont commercialisées depuis 1973.

Les COC dits de 3<sup>ème</sup> génération sont les pilules qui contiennent comme progestatif du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate. Elles ont été mises sur le marché à partir de 1984. Les autres COC (parfois appelés COC de 4<sup>ème</sup> génération) contiennent comme progestatif de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du noméggestrol. Elles sont apparues en 2001 [1].

**En risque absolu, sur une année, une thrombose veineuse est attendue chez :**

- 0,5 à 1 femme pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilule ;
- 2 femmes pour 10 000 utilisatrices de COC de 2<sup>ème</sup> génération ;
- 3 à 4 femmes pour 10 000 utilisatrices de COC de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération [2].

### DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR MTEV ET ANNEAU VAGINAL CONTRACEPTIF

Quelques **cas cliniques isolés de MTEV sous anneau vaginal contraceptif** ont été publiés [3-6]. Ces cas concernaient des **femmes entre 27 et 33 ans**, ayant présenté pour 2 d'entre elles une embolie pulmonaire [3-4] et pour 2 autres une thrombose veineuse cérébrale [5-6]. Le **délaï de survenue** de la MTEV après introduction du traitement par anneau vaginal, précisé dans 3 publications [4-6], allait de **3 semaines à 2 ans**. L'**évolution** était **favorable dans 3 cas sous anticoagulant et après retrait de l'anneau**, la 4<sup>e</sup> patiente [5] étant décédée rapidement des suites de sa thrombose veineuse cérébrale. **Deux des 4 patientes présentaient un seul facteur de risque de MTEV**, tabagisme dans un cas [5] et obésité modérée dans l'autre [4]. Une des patientes avait été traitée par un COC (sans précision) pendant 18 ans sans problème avant la mise en place de l'anneau [5] et une autre avait déjà expérimenté l'anneau ponctuellement dans les années précédentes [6]. La question de la poursuite de la contraception n'était abordée que dans un des articles, recommandant d'opter pour une méthode contraceptive « alternative », sans plus de précisions [4].

Une **étude américaine de pharmacoépidémiologie de 2013** n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative de survenue de MTEV en cas d'utilisation d'une contraception œstroprogestative par anneau vaginal de type Nuvaring® par rapport à l'utilisation d'un COC de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération [7].

**Au contraire**, une **étude prospective nationale au Danemark** de 2012 portant sur toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, sans antécédent de MTEV ou de cancer, suivies de 2001 à 2010, s'est intéressée au risque de MTEV chez les utilisatrices actuelles de CHC sous forme d'anneaux vaginaux ou de patchs par rapport à un COC de 2<sup>ème</sup> génération (lévonorgestrel + 30-40 mcg d'œstrogène) et aux non-utilisatrices. Le **risque relatif de MTEV** chez les utilisatrices de l'anneau vaginal était de **6,5** [4,7 ; 8,9] par rapport aux non-utilisatrices et de **1,9** [1,3 ; 2,7] par rapport aux utilisatrices de COC de 2<sup>ème</sup> génération [8].

La **Revue Médicale Suisse** a publié en 2017 un article sur l'utilisation des traitements hormonaux et le risque de thrombose veineuse chez la femme. Les **CHC délivrés par voie vaginale semblent être associés à un risque thrombotique similaire à celui des COC de 3<sup>ème</sup> génération** (désogestrel ou gestodène + éthinylestradiol) [9] (Cf. tableau ci-après). Ces résultats sont tirés d'une revue de littérature française de 2013 qui retrouve un

risque plus élevé de MTEV sous anneau vaginal par rapport aux COC de 2<sup>ème</sup> génération, sur la base des données poolées de 2 études de cohorte (OR 1,7 [1,3 ; 2,3]). Les auteurs retrouvent aussi un risque de MTEV plus élevé pour les COC de 3<sup>ème</sup> génération par rapport aux COC de 2<sup>ème</sup> génération (OR 1,7 [1,4 ; 2]) [10].

TABLEAU 2		Synthèse des risques associés aux différents types de CHC	
Comparaison avec les CHC contenant du lévonorgestrel. CHC : contraception hormonale combinée; MTEV : maladie thromboembolique veineuse; EE : éthinylestradiol.			
Type de CHC	Composition de la CHC	Risque de MTEV <sup>7</sup> (IC 95%)	Risque de MTEV <sup>6</sup> (IC 95%)
3 <sup>e</sup> génération	Désogestrel ou gestodène + EE	1,7 (1,4-2,0)	Désogestrel: 1,8 (1,4-2,2) Gestodène: 1,7 (1,0-2,7)
Autre génération	Drospirénone + EE	1,7 (1,4-2,2)	1,6 (1,1-2,2)
Autre génération	Acétate de cyprotérone + EE	1,8 (1,4-2,3)	1,6 (1,1-2,2)
Anneau vaginal	EE + étonogestrel	1,7 (1,3-2,3)	-
Patch	EE + norgestimate	1,5 (1,2-1,8)	-

(Adapté de réf[3,7]).

#### AU TOTAL

Le Nuvaring® est décrit pour induire de rares embolies pulmonaires et MTEV. Le délai de survenue dans les quelques cas rapportés est assez variable et l'évolution est majoritairement favorable suite au retrait de l'anneau contraceptif et à la mise en place d'un traitement anticoagulant.

L'anneau vaginal contraceptif semble être associé à un risque thrombotique similaire à celui des COC de 3<sup>ème</sup> génération.

1. Pilules de 3e et 4e générations (contraceptifs oraux combinés) - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles.
2. Ip-121221-Contraceptifs-oraux (2).pdf
3. Krivokuca I and Lammers JW. Pulmonary embolism due to a contraceptive vaginal ring (NuvaRing). Vascular. 2015 Dec;23(6):639-40.
4. Santos A et al. Estrogen-Eluting Ring for Contraception and Possible Issues of Severe Pulmonary Emboli. Am J Case Rep. 2022; 23: e936256.
5. Dunne C et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a woman using the etonogestrel-ethinyl estradiol vaginal contraceptive ring: a case report. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32(3): 270-3.
6. Kolacki C and Rocco V. The combined vaginal contraceptive ring, nuvaring, and cerebral venous sinus thrombosis: a case report and review of the literature. J Emerg Med 2012; 42(4): 413-6.
7. Sidney Set al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception2013; 87(1): 93-100.
8. Lidegaard Ø et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ 2012; 344: e2990.
9. [https://www.revmed.ch/view/432829/3724617/RMS\\_580\\_1821.pdf](https://www.revmed.ch/view/432829/3724617/RMS_580_1821.pdf)
10. Plu-Bureau G et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27(1): 25-34.

## Sécukinumab et infarctus du myocarde

Mon patient de 71 ans, atteint d'une spondylarthrite et porteur de facteurs de risque cardiovasculaires (hérédité familiale sur le plan coronaire et vasculaire, tabagisme sévère depuis 27 ans, hypertension artérielle traitée, dyslipidémie non traitée devant une intolérance aux statines et à l'ézétimibe) a été hospitalisé pour infarctus du myocarde (IDM), d'évolution favorable. Un traitement par Cosentyx® (sécukinumab) avait été introduit 2 mois auparavant pour sa spondylarthrite. Son infarctus peut-il être en lien avec l'introduction de ce traitement ?



### QUELQUES RAPPELS SUR LE SECUKINUMAB

Le sécukinumab est un **anticorps monoclonal** indiqué chez l'adulte dans le **psoriasis** en plaques modéré à sévère, le **rhumatisme psoriasique**, la **spondylarthrite ankylosante** et l'**hidradénite suppurée**, et chez l'enfant (> 6 ans) dans le psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

Le sécukinumab **se lie de façon sélective à l'interleukine 17A (IL-17A)**, une cytokine naturelle qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales.

L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogénèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. **L'IL-17A est principalement produite par une sous-population de lymphocytes T auxiliaires (Th17)**. D'autres cytokines sont impliquées dans l'activation anormale de la voie immunitaire Th17 dans les maladies inflammatoires chroniques cutanées, articulaires et intestinales, comme l'IL-23, l'IL-12, l'IL-17F. D'autres médicaments biologiques ciblant la voie Th17 ont été développés comme l'ustékinumab (anticorps anti-IL-12/23) indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, du rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn. Les autres agents disponibles ciblant l'IL-17 sont l'ixékizumab, le bimékizumab et le brodalumab.

Le **sécukinumab** agit en ciblant l'IL-17A et en inhibant son interaction avec son récepteur, qui est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes. Par conséquent, le sécukinumab **inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs de lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires**.

### DONNEES SUR SECUKINUMAB ET IDM

#### Données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La survenue d'un IDM ou de toute autre complication cardiovasculaire **ne fait pas partie des effets indésirables (EI) attendus** du sécukinumab, c'est-à-dire mentionnés dans le RCP. A noter que les patients avec une maladie cardiovasculaire non contrôlée ont été exclus des essais cliniques de phase III.

La **survenue** d'événements cardiovasculaires majeurs (*major adverse cardiovascular events-MACE*; ex: IDM, AVC) constitue un des **risques importants potentiels évoqués dans le PGR** du Cosentyx®.

#### Données du suivi national pharmacovigilance

Le sécukinumab fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, ouvert en 2017.

Les 2 premiers rapports avaient identifié puis confirmé certains signaux, dont les MACE. Il avait été proposé de poursuivre le suivi en se limitant aux EI graves.

Le **3<sup>e</sup> rapport** [1] (couvrant la période du 01/01/2020 au 31/12/2020 et tous les cas d'EI graves (EIG) déclarés aux CRPV ou à la firme commercialisant le Cosentyx®), recensait **107 cas d'EIG**. Parmi ces cas, **11 % étaient des EIG cardiovasculaires**. **Un tiers** de ces cas correspondaient à des **accidents vasculaires artériels** (de type IDM, AVC, AIT/ suspicion d'AIT, angor ou ischémie aiguë). L'évolution a été **fatale dans un cas**. **Dans 75 % des cas**, les patients concernés présentaient un ou **plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires** (ex: HTA, tabagisme, ATCD d'IDM, obésité, athérosclérose).

#### Physiopathologie

L'**IL-17** intervient dans les pathologies vasculaires artérielles. Son **rôle dans l'athérome est controversé** avec des arguments en faveur d'un rôle pro- et antiathérogène [2-3]. L'IL-17A/F est exprimée à tous les stades de développement des plaques d'athérome, notamment dans l'athérosclérose avancée et les plaques compliquées. Un taux augmenté de cette cytokine a ainsi été associé avec la sévérité et la progression des lésions coronaires. Selon d'autres auteurs, l'IL-17 pourrait aussi avoir un rôle athéroprotecteur par l'induction de la prolifération de cellules musculaires lisses et de collagène stabilisant la plaque d'athérome. Des **MACE sont rapportés avec des anticorps monoclonaux comme l'ustékinumab**. Les auteurs évoquent une déstabilisation des plaques d'athérome par l'inhibition de la voie Th17 et donc une majoration du risque d'accident artériel thromboembolique chez les patients atteints d'athérosclérose [4]. Le **sécukinumab pourrait participer à la survenue d'événements thromboemboliques artériels en inhibant l'IL-17A**, qui interviendrait dans la formation de la chape fibreuse qui recouvre les plaques d'athérome et prévient leur rupture [5-6]. Cette explication est séduisante, **mais les études des anti-IL-17 chez l'animal sont contradictoires** et certains auteurs suggèrent la possibilité d'effets paradoxaux à la fois protecteur et inducteur en fonction du terrain.

#### Quelques données issues des études

Dans l'essai clinique de phase III MEASURE1, 5 patients ont présenté un MACE, il s'agissait de 4 IDM et d'un AIT qui ont été jugés comme non liés au traitement. Dans MEASURE2, 1 patient a présenté un IDM fatal, là encore jugé comme non relié au traitement, ces MACE étant tous survenus chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire [7]. Cependant, il existe une **augmentation du risque de MACE chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante**, ces pathologies étant, d'une part, associées à des facteurs de

risque cardiovasculaire et représentant d'autre part un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (inflammation systémique contribuant au développement de l'athérosclérose).

Un **travail publié en 2024** [8] a analysé **20 études** portant sur l'association entre inhibiteurs de l'IL-17A et comorbidités du psoriasis, en particulier les maladies cardiovasculaires, en évaluant la survenue de MACE chez les patients atteints de psoriasis traités par sécukinumab ou ixékizumab. À l'exception d'une étude, toutes les autres étaient des essais contrôlés randomisés multicentriques en double aveugle, avec des critères d'inclusion et d'exclusion clairement définis. Sur les 20 études, seules 4 présentaient un risque élevé de biais, principalement dû à des méthodes de randomisation insuffisamment détaillées, tandis que la majorité présentait un faible risque de biais. Les résultats de la méta-analyse n'ont montré **aucune différence significative dans l'incidence des MACE entre les patients traités par sécukinumab ou ixékizumab et ceux recevant un placebo**. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les deux traitements.

Ces résultats sont **concordants avec ceux de la méta-analyse d'essais cliniques de Rungapiromnan et al., publiée en 2017** [9], qui démontre que le sécukinumab et l'ixékizumab n'augmenteraient pas significativement le risque de MACE à court terme chez les patients adultes atteints de psoriasis, en excluant une relation dose-dépendante pour ces événements indésirables. Les auteurs estiment que les données actuelles indiquent que les biothérapies (y compris les inhibiteurs du TNF $\alpha$ ) n'ont pas d'impact significatif sur le risque de MACE à court terme chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaque (OR 1,45, IC 95 % 0,34-6,24). Cependant, ces conclusions doivent être interprétées avec prudence dans la mesure où les essais cliniques sont de faibles effectifs (manque de puissance ?), avec une durée de suivi très courte et avec des patients inclus présentant peu de facteurs de risque.

Parmi les publications récentes figure une **étude de disproportionnalité dans la base de pharmacovigilance mondiale Vigibase** portant sur les EI cardiaques des médicaments nouvellement approuvés pour le traitement du psoriasis (sécukinumab, brodalumab, tildrakizumab) [10]. L'objectif était de déterminer si les EI sont rapportés plus fréquemment qu'attendu dans la base. Pour ces 3 traitements confondus, la maladie coronaire a été l'EI le plus notifié (1438 cas dont 937 cas sous sécukinumab), suivie de la péricardite (572 cas dont 539 cas sous sécukinumab) et de la fibrillation auriculaire (384 cas dont 249 cas sous sécukinumab). **Pour le sécukinumab, la disproportionnalité n'était positive que pour la péricardite**. Pour rappel, les analyses de disproportionnalité ne permettent pas de conclure à un sur-risque ou à une association entre le médicament et l'EI. Ce sont des indicateurs d'un signal de pharmacovigilance potentiel, nécessitant d'être confirmé par d'autres données.

### Données de pharmacoépidémiologie

En **2022**, une **étude réalisée à partir des données médico-administratives du Système National des Données de Santé (SNDS)** [11] a montré un **léger sur-risque de MACE** chez les **nouveaux utilisateurs d'inhibiteurs d'IL-12/23 et IL-17** (hazard ratio 1.9, 95% CI 1.2, 3.0) versus les anti-TNF. Ces résultats pourraient être expliqués par l'effet cardioprotecteur des anti-TNF ou un effet propre des anti IL-12/23 et IL-17, ou les deux.

Plus récemment, Raby et al. [12] ont publié les résultats d'une **autre étude sur le SNDS**, dont l'objectif était de rechercher un effet déclencheur de MACE suivant l'initiation d'un anti IL-17.

**Il n'a pas été trouvé d'excès de MACE dans les 6 mois suivant l'introduction d'un anti-IL-17** [7]. Pour les auteurs, bien que rassurants, **ces résultats appellent à d'autres études sur le risque lié à l'exposition prolongée à ces traitements**.

#### AU TOTAL

Le lien entre sécukinumab et complications cardiovasculaires est toujours discuté. Toutefois, les données de pharmacovigilance indiquent un possible signal d'alerte, notamment avec 11 % d'effets cardiovasculaires graves rapportés dans les enquêtes, dont un tiers étaient des accidents vasculaires artériels, observés chez des patients à risque. Ainsi, comme le conseille le Club Rhumatismes et Inflammations, la prudence s'impose lors de l'utilisation des anti-IL-17 chez les patients ayant des facteurs de risques cardiovasculaires non contrôlés [7].

1. <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/24/20220222-cada21v298-5fu-csp2021.pdf>
2. Taleb S et al. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(2): 258-64.
3. Gong F et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cell Immunol* 2015; 297(1): 33-9. .
4. Simon T et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34: 570-7.
5. Ahlehoff O et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015; 29(6): 1128-34.
6. Bissonnette R et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events With Biologic Therapy in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2017; 16(10): 1002-13..
7. [https://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17\\_nov2020/Anti\\_IL17\\_Cardio.pdf](https://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_Cardio.pdf).
8. Zhang Y et al. Effects of secukinumab and ixekizumab on major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1353893.
9. Rungapiromnan W et al. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017; 176(4): 890-901.
10. Al-Yafeai Z et al. Novel anti-psoriasis agent-associated cardiotoxicity, analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *Int J Cardiol* 2024; 402: 131819.
11. Pina Vegas L, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61(4): 1589-1599.
12. Raby M et al. Évènements cardiovasculaires graves précoces sous anti-IL-17: étude pharmaco-épidémiologique basée sur le système national des données de santé. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie – FMC* 2024; 4(8), Supplement: A67.

## Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de fer pour injection intraveineuse et au risque infectieux – CSP du 25.06.2024



Cette enquête [1], conduite par nos collègues du CRPV de Paris - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Hôpital Saint-Antoine a fait suite à la discussion de 2 cas marquants de choc septique chez des patients traités par fer injectable. Dans la mesure où ce risque est seulement évoqué en rubrique 4.4 « mise en garde et précautions d'emploi » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités de fer injectable, l'objectif était d'analyser les cas déclarés aux CRPV et aux laboratoires d'infections de novo et d'aggravations d'infections graves pour tous les fers injectables (IV), et d'effectuer une analyse bibliographique pour investiguer ce risque. L'objectif de cette analyse était de caractériser le profil des patients pour pouvoir renforcer si nécessaire l'information produit sur ce risque infectieux ou proposer un commentaire documenté dans le prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) afin de l'ajouter en rubrique 4.8 « effets indésirables-EI » du RCP.

### METHODE

Tous les cas graves déclarés aux CRPV et aux laboratoires, cumulés jusqu'au 31/12/2023, impliquant au moins un fer injectable (Ferinject®, Venofer®, Monover® et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique), codé comme suspect ou interactif et au moins un EI inclus dans le SMQ « Sepsis (large) », « Infections opportunistes (large) » ou le SOC « Infections/infestations » ont été analysés.

Les données d'exposition ont été évaluées à partir des chiffres de ventes fournies par les laboratoires.

Ces données ont été complétées par l'analyse des derniers rapports périodiques de sécurité (PSURs) et des Plans de Gestion des Risques (PGR).

L'analyse de la littérature a pris en compte les études évaluant le rôle du fer injectable dans la survenue et/ou l'aggravation des infections.

### RESULTATS ET DISCUSSION DU RAPPORTEUR

Au total, sur la période, 40 cas graves français d'infection rapportés au cours/décours d'un traitement par fer injectable ont été retenus pour l'analyse (12 Ferinject® et 28 Venofer® et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique) soit un taux de notification estimé inférieur à 1/10 000 patients traités par Ferinject® ou Venofer® et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique.

Parmi ces 40 cas, les EI infectieux ont entraîné le décès dans 10% des cas et ont mis en jeu le pronostic vital dans 10% des cas.

Il s'agissait dans 97,5% (39/40) des cas d'une infection bactérienne de novo. Il s'agissait le plus souvent d'un sepsis/choc septique (17 soit 42,5%), d'une lymphangite (10 soit 25%) ou d'une bactériémie (7 soit 17,5%). L'infection était documentée dans 16/40 cas (soit 40%). Les germes identifiés correspondaient à ceux classiquement retrouvés dans les infections nosocomiales.

Presque la moitié des patients avaient plus de 65 ans. Chez 15% des patients un contexte d'immunodépression était retrouvé et 10% des cas sont survenus dans un contexte de post-partum immédiat. Aucun facteur de risque infectieux n'a été identifié chez 22,5% des patients.

Dans la majorité des cas (58%), l'infection survenait dès la première injection.

L'infection était généralisée dans 24 cas (60%) (dont 8 cas associant des signes d'infections locorégionales), locorégionale dans 13 cas (32,5%) et touchait un autre site que le point d'injection dans 3 cas (7,5%).

Parmi les 40 cas d'infection, 8 thromboses associées étaient rapportées dans des contextes d'infections locorégionales.

Le fer faciliterait la survenue d'infection en agissant par deux mécanismes : 1) l'injection directe de fer dans la circulation induirait une augmentation des niveaux de fer non lié à la transferrine, le rendant ainsi disponible aux micro-organismes, ce qui favoriserait leur prolifération [2] ; 2) le fer injectable entraînerait une altération des fonctions immunitaires, via notamment un stress oxydatif intracellulaire significatif [3-6].

### CONCLUSIONS DU RAPPORTEUR

Les cas d'infections bactériennes graves rapportés avec le fer injectable sont rares mais sévères (10% de décès et 10% de mise en jeu du pronostic vital). Ils surviennent majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque (immunodépression, âge supérieur à 65 ans) (78%). Dans les cas d'infection locorégionale, une thrombose associée était fréquemment retrouvée. Par ailleurs, dans 2 cas l'infection grave était une fasciite nécrosante compliquant une nécrose suite à une extravasation. En revanche, les cas d'infection généralisée n'étaient pas toujours associés à la présence de signes infectieux locorégionaux.

La force du signal et le niveau de risque sanitaire sont considérés comme modérés, ils ne modifient ni la balance bénéfice/risque ni la place du fer injectable dans la stratégie thérapeutique.

Dans les suites de cette analyse, il est important de sensibiliser les professionnels de santé (médecins, infirmiers) et les patients sur ce risque d'infection bactérienne/aggravation d'infections, sur les possibles facteurs favorisants (tels que l'âge et l'immunodépression), la nécessité de rechercher la présence éventuelle d'antécédent infectieux ou de signes d'infections sous-jacentes avec l'initiation du traitement et sur la nécessité de ne pas réintroduire dans l'immédiat le fer injectable en présence de manifestations évocatrices d'une infection (telles que fièvre, lymphangite, veinite...).

### DISCUSSION EN CSP ET CONCLUSION

Les discussions ont principalement porté sur :

- Les actions proposées par l'ANSM pour partager les résultats de ce travail au niveau européen et discuter d'une éventuelle modification de l'information produit ;
- Le bon usage des médicaments à base de fer et l'utilisation croissante des fers injectables, ainsi que l'évolution de l'usage du fer depuis les recommandations de l'OMS de 2021 (Patient Blood management). Dans les cas analysés, il n'était pas

possible de savoir si la voie orale aurait pu être utilisée à la place de la voie injectable ;

- La possible **sous-notification des cas d'infections** dans un contexte d'administration de fer injectable (difficulté de faire le lien) ;

- La **faisabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique** (aucune étude de ce type publiée à l'heure actuelle) ;

- La **nécessité de vérifier la bonne pose de la perfusion pour limiter les veinites pouvant se compliquer d'infection**.

Les membres du CSP sont **favorables à la fermeture de l'enquête de pharmacovigilance**, à ce que le **signal de risque infectieux soit remonté au niveau européen** afin de renforcer si nécessaire l'information sur ce risque, et à la nécessité de **sensibiliser les professionnels de santé à la survenue éventuelle de ces complications**.

1. <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/23/20240625-cr-csp-psubuexbu.pdf>

2. Shah A et al. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2016; 20(1): 306.

3. Fishbane S et al. Intravenous iron exposure and outcomes in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(11): 1837-9.

4. Fishbane S et al. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(2): 255-9.

5. Maynor L and Brophy DF. Risk of infection with intravenous iron therapy. Ann Pharmacother 2007; 41(9): 1476-80.

6. Patruta SI and Hörl WH. Iron and infection. Kidney Int Suppl 1999; 69: S125-130.

**Remerciements** : CRPV Paris - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Hôpital Saint-Antoine

## 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  
2 rue Henri Le Guilloux  
35033 RENNES CEDEX 9  
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 / FORMULAIRE**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU de Brest - Hôpital du Morvan  
2 avenue Foch  
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 Anne KITTLER, Directrice Générale par intérim du CHU Rennes.

**Comité de Rédaction** : Camille ANDRE, Eric BELLISSANT, Morgan CERCOS, Thu An DANG, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Joséphine LEVIVIER, Charlotte MONDESIR, 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 juin 2025.

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : [RFCRPV](http://RFCRPV)

