

**Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire**
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

L'essentiel

NUMERO SPECIAL VACCINS CONTRE LA COVID-19

	Page
Généralités.....	2
Quels vaccins sont utilisés en France actuellement (au 26/02/2021) ?	3
1/ Comment ont-ils obtenu leur AMM ?	3
2/ Quelles sont les personnes prioritaires pour la vaccination ?	3
Caractéristiques des vaccins disponibles au 26/02/2021	4
Quelques réponses aux questions que vous pouvez vous poser :	5
1/ Quel vaccin pour quelle population ?	5
2/ Que faire si le patient est allergique à un aliment, à un médicament ?	5
3/ Quelles questions poser avant la vaccination en cabinet ?	5
4/ Quelle surveillance après la vaccination ?	6
5/ Que faire si le patient a déjà eu une infection symptomatique à SARS-CoV-2 avant la vaccination ?	6
6/ Que faire si le patient est sous anticoagulant ou présente des troubles de l'hémostase ?	6
7/ Que faire si le patient est immunodéprimé (sous immunosuppresseur ou autres) ?	6
8/ Que faire chez une femme enceinte ou qui débute une grossesse juste après la vaccination ?	6
9/ Que faire chez une femme qui allaite ?	7
10/ Les 3 vaccins ont-ils la même efficacité ?	7
11/ Dans quel délai le vaccin est-il efficace ?	7
12/ Que faire en cas de suspicion d'échec du vaccin ?	7
Quelles données de Pharmacovigilance ?	7
1/ Bilan français de pharmacovigilance au 18/02/2021	8
Cormirnaty® (rapporteurs CRPV Bordeaux et Marseille)	8
Vaccin AstraZeneca (rapporteurs CRPV Amiens et Rouen)	8
Moderna® (rapporteurs CRPV Lille et Besançon)	9
2/ Bilan de pharmacovigilance en Centre Val de Loire au 18/02/2021	9

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

Lévétiracétam (Keppra® et génériques) : Allongement de l'intervalle QT	10
Protamine Choay® : Mise en garde sur la posologie	10
Fluoroquinolones : Risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques	10
Esbriet® (pirféridone) : Risque d'hépatite grave	10
Gilenya® (fingolimod) : Risque d'hépatite sévère	10
Flucytosine (Ancotil®) : Rappel des recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)	11
Tecfidera® (diméthyl fumarate) : Cas de LEMP et lymphopénie légère	11
Dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®) : Acidocétose diabétique et fasciite nécrosante	11
Glilan® (5-ALA) : intervention chirurgicale retardée ou faux positifs et faux négatifs	12
Ac de nomégestrol (Lutényl®) et chlormadinone (Lutéran®) : Méningiome	12
Vitamine D chez l'enfant : Risque de surdosage avec les compléments alimentaires	12
Isotrétinoïne orale : Risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition pendant la grossesse	12

LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions : s'agit-il d'un effet indésirable ?
à quel médicament est-il du ?
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Pour nous joindre ☎ 02-47-47-37-37

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS

	Page
ASMR II :	
- Nouveaux médicaments : Vyndaquel®	13
- Extension d'indication : Kaftrio®, Kalydeco®	13
ASMR III :	
- Nouveaux médicaments : Nubeqa®, Recarbrio®, Zolgensma®	13
- Extension d'indication : Sirturo®, Soliris®, Spinraza®	13
ASMR IV :	
- Nouveaux médicaments : Hepcludex®, Itulazax®, Jorveza®, Palynziq®	13
Scenesse®, Synjardy®, Ultomiris®	14
- Extensions d'indication : Alunbrig®, Dupixent®, Mabthera®, Zinforo®	14
ASMR V :	
- Nouveaux médicaments : Adontex®, Ajoyv®, Aprexevo®, Costec®, Enerzair Breezhaler®, Entyvio®, Quofenix®, Reselip®, Tolak®, Veklury®	14
- Extensions d'indication : Cosentyx®, Dysport®, Ilaris®, Intelence®	14
Kineret®, Méthotrexate Accord®, Norditropine®, Remsima®, Revlimid®, Stelara®, Talz®	15
SMR insuffisant : Entyvio®, Jardiance®, Veklury®	15
Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie thérapeutique : Androcur®, Exacor®, Flécaïne®, Forxiga®, Invokana®, Isorythm LP®, Jardiance®, Kisqali®, Miacalcic®, Pradaxa®	15
Rythmodan®, Rythmol®, Serecor®, Sotalex®, Sylvant®, Tecentriq®, Trulicity®, Xigduo®, Zelboraf®	16

Pour les vaccins contre la COVID-19

Merci de limiter vos déclarations aux effets :

- graves (hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, décès)
- ou - plus intenses en sévérité qu'attendu
- ou - non mentionnés dans l'information du produit

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier (*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

Editorial (avec l'aimable autorisation de reproduction du Pr J Micallef, CRPV de Marseille)

La période est inédite... à plus d'un titre. Avec l'émergence d'une pandémie mondiale sans précédent dans son ampleur; avec la mise au point de vaccins en moins de 12 mois grâce aux recherches et aux connaissances scientifiques acquises avec deux précédents coronavirus, grâce à l'identification de la protéine S (Spike) comme antigène de choix, grâce à la mobilisation exceptionnelle de la recherche publique et privée, l'implication des volontaires pour réaliser les essais cliniques rapidement, les plateformes informatisées d'essais cliniques multicentriques (partage en temps réel de toutes les informations, suivi, résultats du critère de jugement principal, logistiques des visites, recueil des événements indésirables) et des équipes d'investigation dimensionnées, l'anticipation des firmes et des Etats pour le développement industriel de la production, sans oublier bien sûr les processus d'évaluation en continue (Rolling review) par les agences réglementaires d'évaluations...

A situation inédite, organisation sur mesure de la pharmacovigilance à la Française avec une mobilisation du réseau Français des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance avant même l'obtention des AMM pour répondre aux attentes légitimes des Français. Objectifs : réactivité et transparence sur les profils de sécurité de ces vaccins, et être en capacité chaque semaine de produire des rapports d'expertise en accès libre sur le site de l'ANSM.

Objectifs également de réactivité au sein des territoires en lien avec le grand public, les professionnels de santé et les établissements hospitaliers et médico-sociaux. Une communication sans précédent pour mieux et davantage expliquer que la pharmacovigilance est une chance et le pré-requis indispensable d'une politique sur le médicament... vaccin compris.

C'est cela la pharmacovigilance à la Française : de la haute couture ! Tant enviée à l'international : concrète et opérationnelle avec ses 2 valences complémentaires : son expertise pharmacologique associée à son expertise médicale et ses 2 dimensions indissociables (versant régional et national) en circuit court et direct avec les institutions.

Retrouvez dans ce numéro spécial « Vaccins anti-COVID-19 » les principales informations nécessaires à votre pratique et les faits marquants des premières semaines de suivi de pharmacovigilance de cette situation sans précédent.

Vaccins contre la COVID-19

AP Jonville-Bera

Depuis le 25 février, la vaccination des 50-64 ans atteints de comorbidités contre le SARS-CoV-2 est possible en ville par les médecins généralistes au sein de leur cabinet. Il nous a donc paru opportun de mettre à disposition, les principales informations sur les vaccins disponibles à ce jour. Cette synthèse a été réalisée à partir des données de la HAS et de l'ANSM à la date du 3/03/21.

Plus de 230 candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 sont actuellement en cours de développement. Plusieurs techniques (également appelées « plateformes vaccinales ») sont utilisées pour que ces vaccins induisent la fabrication d'anticorps contre la SARS-CoV-2. Parmi elles, 4 sont anciennes et déjà utilisées pour d'autres vaccins commercialisés (figure 1) comme le vaccin contre la grippe, la rage, le ROR, Mais les vaccins contre le SARS-CoV-2 issus de ces techniques ne sont pas encore commercialisés.









Plateformes vaccinales déjà utilisées pour d'autres vaccins			
Virus entier inactivé Ex : vaccin contre la grippe, la rage		7 candidats dont 4 en phase III	Sinovac Wuhan Inst. Sinopharm Beijing Inst. Sinopharm Bharat Biotech
Virus vivant atténué Ex : vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole		1 candidat en phase I	
Protéine sous-unitaire (ces vaccins contiennent un fragment antigénique du SARS-CoV-2, notamment la protéine S) Ex : vaccins contre l'hépatite B, Zona		16 candidats dont 2 en phase III	Novavax Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical
Pseudo-particules virales (particules sub-virales sans génome obtenues par l'assemblage de protéines du SARS-CoV-2) Ex : vaccins contre le papillomavirus		2 candidats dont 1 en phase II/III	Medicago/GSK

Figure 1

Les 4 techniques récentes (figure 2) reposent sur 2 approches : l'utilisation de tout ou partie du virus, ou l'utilisation de son matériel génétique. Les 3 vaccins actuellement utilisés en France sont issus de 2 d'entre elles : un vecteur viral non répliatif pour le vaccin d'Astra Zeneca (ou ChAdOx-S1) et l'ARN messager codant pour la protéine S pour les vaccins de Pfizer et BioNtech (Cominarty®) et de Moderna (Vaccin ARN Moderna®).

Plateformes vaccinales récentes			
Vecteur viral répliquatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.		5 candidats en phase I et I/II	
Vecteur viral non répliquatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.		9 candidats dont 4 en phase III	Janssen (Ad26) CanSino (Ad5) AstraZeneca/Oxford U (ChAdOx1) Gamaleya Sputnik V (Ad26-Ad5)
ADN Fragment d'ADN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2		6 candidats en phase I/II et II	
ARN Fragment d'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 Capsule nanoparticules lipidiques		6 candidats dont 2 en phase III	Moderna BioNTech/Pfizer

← Vaccin Astra Zeneca

← vaccins Moderna et Comirnaty (Pfizer)

Figure 2

Quels vaccins sont utilisés en France actuellement (au 26/2/21)

A ce jour, 3 vaccins ont l'AMM et sont utilisés en France :

Vaccin	Plateforme	Description	Date de l'AMM
Comirnaty (Pfizer & BioNTech)	ARNm	ARNm codant pour la protéine S Solution à reconstituer	21/12/2020
Vaccin ARNm Moderna	ARNm	ARNm codant pour la protéine S	06/01/2021
AstraZeneca ChAdOx1-S [recombinant]	Vecteur viral non répliquatif	Vecteur d'adénovirus simien exprimant la protéine S	29/01/2021

Trois autres vaccins sont en cours d'évaluation par l'EMA : à vecteur viral non répliquatif (Janssen), proche de celui d'Astra Zeneca ; à ARNm codant pour la protéine S (CureVac®) proche de celui de Pfizer et Moderna et le dernier utilisant une technique « ancienne » à base de protéines virales (Novavax®).

1/ Comment ont-ils obtenu leur AMM ?

Dans le contexte de la pandémie et de l'urgence de santé publique, les AMM délivrées par la Commission Européenne sont dites « conditionnelles ». Une AMM conditionnelle permet l'autorisation de médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles. Cela est possible uniquement si les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque inhérent au fait que toutes les données ne soient pas encore disponibles. L'AMM conditionnelle rassemble tous les verrous de contrôles d'une AMM standard pour garantir un niveau élevé de sécurité pour les patients. Une fois qu'une AMM conditionnelle a été accordée, les laboratoires doivent fournir les données complémentaires provenant d'études nouvelles ou en cours dans des délais fixés par l'EMA pour confirmer le rapport bénéfice / risque positif. Une AMM conditionnelle est accordée pour un an et peut être renouvelée. Lorsque les autorités européennes ont reçu et évalué toutes les données complémentaires exigées, elle peut être convertie en une AMM standard.

2/ Quelles sont les personnes prioritaires pour la vaccination ?

La stratégie nationale arrêtée à ce jour identifie les personnes prioritaires suivantes (*liste HAS du 02/03/21*) :

- les personnes âgées >75 ans résidant en établissements (EHPAD, USLD, résidence autonomie),
 - les personnes âgées > 75 ans vivant à domicile
-les personnes en situation de handicap vulnérables hébergées en maisons d'accueil spécialisées et foyers d'accueils médicalisées.
-les professionnels de santé (quel que soit leur âge)
-les pompiers et les aides à domicile
- c) **quel que soit leur âge** les personnes considérées à **très haut risque** de Covid-19, en cas de :
- cancer ou maladie hématologique maligne en cours de traitement par chimiothérapie
 - maladie rénale chronique sévère, dont les patients dialysés
 - transplantation d'organe solide ou par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - poly-pathologies chroniques avec au moins deux insuffisances d'organes
 - certaines maladies rares (liste sur le site du ministère de la santé)
 - trisomie 21

- d) les personnes âgées **de 50 à 74 ans** avec **comorbidités** identifiées comme à risque :
- obésité (IMC >30), particulièrement chez les plus jeunes
 - pathologie respiratoire chronique susceptible de décompenser, notamment : BPCO, insuffisance respiratoire, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose
 - diabète (de type 1 et de type 2)
 - insuffisance rénale chronique dialysée
 - cancers et maladies hématologiques malignes actives et de moins de 3 ans
 - pathologies cardio-vasculaires : insuffisance cardiaque, HTA compliquée (notamment cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales) ; antécédent d'AVC, de coronaropathie ou de chirurgie cardiaque
 - cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins
 - Immunodépression congénitale ou acquise
 - troubles psychiatriques
 - maladie hépatique chronique en particulier la cirrhose
 - syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie
 - pathologies neurologiques : maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégié, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive, antécédent d'AVC, démence

Caractéristiques des vaccins disponibles au 26/2/21

	Comirnaty® tozinameran (Pfizer et BioNtech)	COVID-19 Vaccine Moderna (Moderna)	AstraZeneca ChAdOx1-S [recombinant]
plateforme	ARNm codant pour la protéine S	ARNm codant pour la protéine S	Vecteur viral non répliquatif
composition	30 microgrammes de vaccin à ARNm	100 microgrammes de vaccin à ARNm	Adénovirus chimpanzé codant pour la spike du SRAS-CoV-2
Conservation	-60°C à -80°C	15°C à -25°C	2 à 8°C
Après ouverture	6 heures entre +2°C et +25°C	6 heures entre +2°C et +25°C	6 heures à maximum +30°C 48 heures entre +2°C et +8°C
Présentation	Flacon multidoses (5 à 6 doses)	Flacon multidoses (10 doses)	Flacon multidoses (8 ou 10 doses)
Prêt à l'emploi	Non à diluer	Oui	Oui
Voie adm	Intra-musculaire	Intra-musculaire	Intra-musculaire
Nb de doses	2 doses espacées de 21 jours	2 doses espacées de 28 jours	2 doses espacées de 84 jours
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ; allergie au PEG,	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
Pcp Excipients	Polyéthylène glycol	Polyéthylène glycol	Polysorbate 80 (E 433), éthanol
Effets indésirables (d'après le RCP)	Effets « réactogènes locaux et systémiques » d'intensité légère ou modérée, résolus en quelques jours: asthénie (>60%), céphalées (>50%), myalgies et frissons (>30%), arthralgies (>20%), fièvre/œdème site d'injection (>10%).	Effets « réactogènes locaux et systémiques » d'intensité légère ou modérée, résolus en quelques jours: asthénie (70%), céphalées (65%), myalgies (62%), arthralgies (46%), frissons (45%), nausées vomissements (23%), œdème axillaire (20%), fièvre (15%), œdème au site d'injection (15%).	Effets « réactogènes locaux et systémiques » d'intensité légère à modérée résolus en quelques jours : céphalées (53 %), asthénie (53 %), myalgies (44 %), malaise (44 %), fièvre (34 %) (dont >38°C 8 %), frissons (32 %), arthralgies (26 %), nausées (22 %).
Très fréquents (> 10%)	Effets réactogènes systémiques: - moins fréquents chez les sujets les plus âgés (<65 ans vs > 65 ans) - plus fréquents après la seconde dose	Effets réactogènes systémiques: - moins fréquents chez les sujets les plus âgés (<65 ans vs > 65 ans) - plus fréquents après la seconde dose	Effets réactogènes systémiques: -Sd pseudo-grippal quelques fois très marqué durant 24 à 48h - moins fréquents chez les sujets les plus âgés (<65 ans vs > 65 ans) -plus rares et plus légers après la seconde dose
Fréquents (1 à 10%) Peu fréquents (0.1 à 1%)	Lymphadénopathie, insomnies, douleurs des extrémités	Lymphadénopathie* Éruption cutanée Urticaire au site d'injection Rash au site d'injection	Diarrhée, sueurs, vertiges, somnolence éruption
Rares	Paralysie faciale périphérique Anaphylaxie aiguë	Paralysie faciale périphérique Anaphylaxie aiguë Gonflement du visage (si ATCD de produit de comblement esthétique)	
Autres effets présents dans les essais cliniques	4 cas de paralysies faciales périphériques dans le groupe vacciné (contre 0 cas dans le groupe placebo)	3 cas de paralysies faciales périphériques dans le groupe vacciné (contre 1 cas dans le groupe placebo)	1 cas de myélite transverse et 1 cas de SEP (avec antécédent) sont dans le groupe vacciné et 1 cas de myélite transverse dans le groupe contrôle (vaccin méningocoque).

Quelques réponses aux questions que vous pouvez vous poser :

1/ Quel vaccin pour quelle population ?

Conformément à sa stratégie de priorisation des populations à vacciner, la HAS recommande :

Qui	Où	Quel vaccin
personnes > 75 ans résidant en établissements (EHPAD, USLD, résidence,...)	Au sein de l'établissement	Vaccin à ARNm Comirnaty® (Pfizer) ou COVID-19 Vaccine (Moderna)
personnes > 75 ans et plus à domicile	Au centre de vaccination	
personnes avec une pathologie à haut risque (quel que soit l'âge) (cf liste supra en 2b)	Au centre de vaccination avec une prescription du médecin	
patients de 50 à 74 ans avec comorbidité (cf liste supra en 2c)	Au cabinet médical	Vecteur viral non répliquatif AstraZeneca
professionnels de santé et médico-social < 65 ans	Au sein de leur établissement	
personnes < 75 ans en situation de handicap, vulnérables, hébergées en maisons et foyers d'accueils médicalisés.	Au sein de l'établissement	
personnes de 65 ans à 74 ans sans comorbidités	Au cabinet médical	
personnes de 18 à 65 ans sans comorbidités*	Au cabinet médical	

* si femme enceinte à haut risque (sur avis médical avec prescription) préférer un vaccin à ARNm (cf ci-dessous Q9)
D'après les recommandations HAS du 2/2/21 et du 02/03/21*

Mais cette priorisation des différents vaccins sera éventuellement revue en fonction des données des études cliniques (comme cela a été fait pour le vaccin Astra-Zeneca lorsque les données ont été disponibles chez les >65 ans) et que d'autres vaccins auront obtenu une AMM.

2/ Que faire si le patient est allergique à un aliment, à un médicament, ... ?

Avec ces vaccins, les réactions d'hypersensibilité immédiates sont très rares. Certains patients ayant présenté ce type de réaction avaient des antécédents allergiques sévères (choc anaphylactique). Pour les vaccins à ARNm (Comirnaty® et Moderna®), le rôle du polyéthylène glycol (PEG) entrant dans la constitution des nanoparticules entourant l'ARNm est discuté. Mais, l'allergie immédiate IgE médiée au PEG est exceptionnelle et ne concernerait que les PEG ayant un poids moléculaire > 1000 kd.

-Les patients présentant une allergie respiratoire (pollens, acariens...), alimentaire ou médicamenteuse, y compris dans leurs formes sévères peuvent être vaccinés, avec l'environnement adéquat.

-L'avis d'un allergologue est requis avant la vaccination pour les personnes :

a/ ayant déjà fait une réaction sévère après un vaccin ou un traitement injectable

b/ ayant eu une réaction anaphylactique ou réaction immédiate (toute gravité) après une dose précédente d'un vaccin anti COVID-19 ;

c/ ayant un antécédent de réaction anaphylactique ou de réaction immédiate à l'un des composants

-Les seules contre-indications sont :

-Pour la 1^{ère} injection : un antécédent de réaction anaphylactique au PEG (pour Comirnaty® et Moderna®) ou au polysorbate (pour Comirnaty®, Moderna® et Pfizer®)

-Pour la 2^{ème} injection : la survenue après la 1^{ère} injection du vaccin contre la COVID-19 de manifestations évoquant une réaction anaphylactique sévère (respiratoire, cutanée, digestive ou hémodynamique) confirmée ou fortement suspectée.

3/ Quelles questions poser avant la vaccination en cabinet ?

L'objectif est de vérifier que la personne peut être vaccinée normalement (cf site <https://vaccination-info-service.fr>).

Les questions en résumé sont les suivantes :

- Avez-vous eu la COVID ?
si oui cf ci-dessous en Q5
- Avez-vous été vacciné contre la grippe récemment ?
Dans ce cas attendre un délai minimum de 15 jours
- Souffrez-vous d'allergies graves ?
si oui cf ci-dessus Q2
- Avez-vous de la fièvre ou d'autres symptômes ?
Dans ce cas, la vaccination doit être repoussée
- Avez-vous été en contact avec un cas confirmé dans les 7 derniers jours ?
Dans ce cas, la vaccination doit être repoussée et un test réalisé pour confirmer ou non une infection. Si le test est négatif, la vaccination pourra alors avoir lieu
- Etes-vous enceinte ou envisagez-vous de débiter une grossesse ?
si oui cf ci-dessous en Q8

4/ Quelle surveillance après la vaccination ?

Il est recommandé de surveiller les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Par ailleurs, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié à la prise en charge d'une réaction anaphylactique. Chez certains patients (en particulier terrain allergique) la surveillance recommandée est prolongée à 30 minutes.

5/ Que faire si le patient a déjà eu une infection symptomatique à SARS-CoV-2 avant la vaccination ?

D'après les recommandations de HAS du 11/02/2021 et DGS du 02/03/21:

Chez les **personnes ayant fait une infection datée par le SARS-CoV-2** (symptomatique ou non) prouvée par une PCR ou test antigénique, il est recommandé :

- si le patient est **immunocompétent** :

- de réaliser la vaccination au-delà de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois
- ne proposer **qu'une seule dose**, quelle que soit l'antériorité, car les patients ont déjà élaboré à l'occasion de l'infection une mémoire immunitaire. La dose unique de vaccin jouera ainsi un rôle de rappel, car la réponse immunitaire à la vaccination des personnes ayant déjà été infectées est de type anamnétique.

- si le patient présente une **immunodépression avérée** (en particulier traitement immunosuppresseur) ou s'il est en **EHPAD ou USLD**, il faut réaliser, après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2, le **schéma à 2 doses**. Dans les situations d'infection prolongée, un avis spécialisé est nécessaire pour la vaccination.

-Les personnes présentant une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1^{ère} dose de vaccin et n'ayant pas encore reçu la 2^{nde} ne doivent pas recevoir cette 2^{nde} dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 6 mois et pas avant 3 mois après l'infection.

6/ Que faire si le patient est sous anticoagulant ou présente des troubles de l'hémostase ?

La HAS souligne que la vaccination par voie IM est possible chez les patients sous anticoagulants avec un INR dans la cible thérapeutique, à conditions de **respecter certaines précautions** : recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome.

Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si, de l'avis du médecin référent, l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque. Il **ne faut pas pratiquer d'injection par voie sous-cutanée** chez les patients sous anticoagulants et chez les patients présentant un trouble de l'hémostase, car cette voie pourrait exacerber la réactogénicité locale et l'immunogénicité induite n'a pas été évaluée.

7/ Que faire si le patient est immunodéprimé (sous immunosuppresseur ou autres) ?

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (avis en ligne du 15 février 2021) indique que ces situations ne constituent pas une contre-indication à la réalisation d'un vaccin à acide nucléique ou d'un vaccin vectorisé viral non réplicatif puisqu'ils sont dénués de pouvoir infectieux. Dans certaines situations, il peut être raisonnable de décaler la vaccination chez les individus en poussée de leur maladie auto-immune. La plupart des immunodépressions et des traitements immunosuppresseurs risquent par contre d'impacter négativement l'efficacité des vaccins pour les réponses immunitaires à la fois humorales et cellulaires. La description de Covid-19 chroniques chez des patients souffrant de déficit immunitaire humoral ou recevant un anticorps monoclonal anti-CD20 suggère que la réponse humorale est probablement nécessaire au contrôle de l'infection virale. On peut craindre que ces patients acquièrent une immunité acquise post-vaccinale insuffisante. Des essais cliniques et des études de cohorte sont en cours ou à venir afin de mieux préciser l'immunogénicité et la tolérance des vaccins disponibles en France dans ces catégories de personnes à risque d'une moindre réponse immunitaire, y compris chez les personnes très âgées. Plusieurs Sociétés savantes ont émis des recommandations concernant l'indication et les modalités de vaccination des patients concernés (Société Française de Rhumatologie, Institut National du Cancer,...).

La HAS indique qu'aucune donnée ne permet d'estimer l'efficacité du vaccin Astra Zeneca chez les immunodéprimés, qui pourraient présenter une diminution de la réponse au vaccin. Cependant, il n'y a pas d'arguments pour penser que le rapport bénéfique-risque puisse être défavorable chez ces personnes. La prudence inciterait cependant à privilégier, au moins dans un premier temps, les vaccins ARNm chez les patients non immunocompétents.

8/ Que faire chez une femme enceinte ou qui débute une grossesse juste après la vaccination ?

Les femmes enceintes qui présentent des comorbidités (cf supra) semblent présenter un risque accru de développer une forme sévère de la COVID-19. Cependant, le manque de données cliniques de sécurité durant la grossesse invite à la prudence quant aux recommandations de vaccination dans ce contexte. On note cependant que les études conduites chez l'animal avec les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Moderna®), n'ont pas montré de conséquence néfaste sur le déroulement de la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les études chez l'animal sont en cours pour

le vaccin à adénovirus Astrazeneca®. Au vu des données actuelles, la vaccination est à évaluer chez les femmes enceintes au cas par cas, en prenant en compte la présence d'une comorbidité et les contacts éventuels avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle. Par mesure de précaution, si la vaccination est décidée, il est recommandé de privilégier, en raison des données plus nombreuses, les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Moderna®) (et syndromes pseudo-grippaux plus souvent très fébriles avec le vaccin AstraZeneca).

-Si une femme enceinte a mal toléré sa première dose de vaccin, quel que soit le vaccin, il est conseillé de différer la deuxième dose après la fin de la grossesse.

-Si une première dose a été administrée alors que la grossesse était encore méconnue, il n'existe aucun élément inquiétant à ce jour pour la mère et pour l'enfant à naître, quel que soit le vaccin. Si la première dose a été bien tolérée, le schéma vaccinal peut être normalement poursuivi.

Pour toute femme enceinte vaccinée, merci de le signaler au Centre Régional de Pharmacovigilance.

9/ Que faire chez une femme qui allaite ?

Il n'existe pas d'étude sur le passage dans le lait ou chez la femme allaitante mais sur la base des mécanismes biologiques, il n'y a pas d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaités par une femme vaccinée. La vaccination, dans ce contexte, surtout s'il existe des facteurs de risque, doit être discutée en étroite concertation avec son médecin, sa sage-femme ou son gynécologue.

10/ Les 3 vaccins ont-ils la même efficacité ?

A la date du 17/2/21, la synthèse de la HAS indique que les deux vaccins Comirnaty® et COVID-19 Vaccine Moderna® sont efficaces sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques et des formes sévères. Ils ne présentent pas de différence d'efficacité en fonction du sexe, de la présence de certaines co-morbidités ou de l'âge. Ces 2 vaccins ont le même niveau d'efficacité chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Les données d'efficacité en fonction des variants sont en cours de documentation.

Le Covid-19 Vaccine AstraZeneca® est efficace sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques. Les données récentes ont confirmé son efficacité chez les personnes âgées > 65 ans.

La HAS indique que l'on ne sait pas encore pour les 3 vaccins :

- si la vaccination a un effet sur les formes asymptomatiques, la transmission du virus et la contagiosité; la vaccination ne permet pas pour l'instant de s'affranchir des gestes barrières ;
- la durée de protection conférée par les vaccins n'est pas établie à ce jour. Des doses de rappel ne sont pas recommandées à ce jour.

11/ Dans quel délai le vaccin est-il efficace ?

Le délai pour obtenir l'efficacité attendue du vaccin est de 7 jours après 2ème dose (ou après la 1^{ère} dose si le patient est immunocompétent et a déjà eu une infection à SARS-CoV2).

Par ailleurs, l'efficacité de la vaccination sur les formes asymptomatiques et la transmission n'étant pas connue à ce jour, la vaccination ne permet pas pour l'instant de s'affranchir des gestes barrières.

La survenue éventuelle de cas d'inefficacité (échec du vaccin) est surveillée.

12/ Que faire en cas de suspicion d'échec du vaccin ?

L'échec de la vaccination se définit par l'apparition chez une personne ayant été vaccinée de manière appropriée selon les recommandations en vigueur d'une infection **Covid-19 symptomatique plus de 14 jours après 2^{ème} dose** (date du prélèvement) (ou après la 1^{ère} dose si le patient est immunocompétent et a déjà eu une infection à SARS-CoV2).

Les cas d'échec du vaccin doivent tous être documentés et déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance.

La confirmation d'un échec au vaccin doit comprendre :

- a/ une confirmation clinique, c'est-à-dire des signes cliniques de l'infection Covid-19
- et b/ une confirmation biologique : recherche par PCR sur prélèvement buccal ou nasal.

Afin de documenter au mieux l'infection virale, il est nécessaire de préciser si la recherche du variant a été effectuée ou non, ainsi que son résultat (nom du variant si possible par son code d'identification).

Quelles données de Pharmacovigilance ?

Au moment de l'AMM seuls les effets indésirables (EI) fréquents (>1/1000) sont connus. Le nombre insuffisant de patients inclus dans les essais cliniques ne permet donc pas de dépister les EI rares, et leur durée trop courte ne permet pas de dépister les EI retardés. L'ANSM a donc mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée des EI des vaccins anti-Covid-19. Ce dispositif s'intègre dans le plan de gestion des risques coordonné par l'Agence Européenne du Médicament. L'objectif est d'évaluer en continu leur sécurité afin d'être en capacité de s'assurer de leur innocuité ou de prendre rapidement les mesures qui s'imposeraient, et de permettre, si nécessaire, au Ministère chargé de la Santé d'adapter la stratégie de vaccination. Par ailleurs, elle doit permettre de garantir leur efficacité en enregistrant les cas d'inefficacité vaccinale. Cette surveillance repose sur l'enregistrement et l'analyse par les Centres Régionaux de

Pharmacovigilance (CRPV), des EI déclarés par des professionnels de santé et les patients, que ceux-ci soient confirmés (comme une réaction locale au point d'injection) ou seulement suspectés d'être en lien avec le vaccin en raison de la chronologie de survenue. L'ANSM a mobilisé plusieurs CRPV pour ce suivi qui permet de surveiller en temps réel le profil de sécurité de chacun des vaccins. Chaque vaccin autorisé fait l'objet d'un rapport hebdomadaire rédigé par un binôme de CRPV :

- Suivi de Comirnaty : CRPV de Marseille et Bordeaux
- Suivi de Moderna : CRPV de Lille et Besançon
- Suivi de Astra Zeneca : CRPV de Rouen et Amiens

Les CRPV de Tours et de Dijon assurent la coordination du suivi de l'ensemble des vaccins.

Au sein des dizaines de cas qu'ils reçoivent quotidiennement, les 31 CRPV s'attachent à documenter le plus précisément possible les cas graves (circonstances de survenue, données cliniques, principaux diagnostic éliminés,...) et à détecter tout effet nouveau (non listé dans le RCP) afin de le transmettre en priorité comme éventuel « signal » à l'ANSM. Les CRPV rapporteurs rédigent chaque semaine un rapport comprenant une analyse et une synthèse des EI déclarés. Ces rapports sont discutés lors d'un comité de suivi hebdomadaire piloté par l'ANSM regroupant les CRPV coordonnateurs et en charge des expertises. Tout signal potentiel y est analysé et les suites à donner sont discutées collégalement. Si un signal de sécurité est validé, des mesures adaptées à la nature du risque seront mises en place afin de le prévenir ou le réduire. Chaque semaine à l'issue du comité suivi, le rapport de pharmacovigilance de chaque vaccin ainsi qu'une fiche synthétique sont publiés ([https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Suivi-hebdomadaire-des-cas-d-effets-indesirables/(offset)/5)).

1/Bilan français de pharmacovigilance au 18/02/2021

Au 18 février, 6450 cas d'effet indésirable confirmés ou suspectés ont été déclarés aux 31 CRPV : 5331 cas après Comirnaty®, 971 après Astra Zeneca® et 148 après Moderna®, pour un total d'environ 3 513 000 vaccinations.

• Comirnaty® (rapporteurs CRPV Bordeaux et Marseille):

Au 18 février, 5 331 cas d'effets indésirables ont été enregistrés et analysés par les 31 CRPV. La majorité des effets indésirables sont non graves et attendus (20% graves ou médicalement significatifs). L'analyse montre également que les effets réactogènes (fièvre, fatigue, maux de tête) sont plus fréquemment rapportés après la seconde dose. En revanche, les effets d'hypersensibilité et d'anaphylaxie apparaissent moins nombreux qu'après la première dose. L'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate sévères (anaphylaxie grade III) est inférieure à 1 cas pour 100 000 (8 cas/3 10⁶ injections).

Parmi les cas inattendus les plus fréquemment rapportés figurent :

- des **augmentations de la pression artérielle** (75 cas codés graves), symptomatiques ou non (céphalées, malaise,...), de survenue quelques fois retardée (de quelques jours), mais d'évolution rapidement favorable en quelques heures à quelques jours, spontanément ou après initiation ou adaptation du traitement antihypertenseur. Ainsi, devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges,...), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.

- des **troubles du rythme cardiaque** (56 cas), à type de tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, Les données actuellement disponibles montrent que pour la plupart des cas, ces effets indésirables ont été transitoires et rapidement réversibles, probablement en rapport avec l'acte vaccinal. Quelques troubles du rythme sont également survenus à distance de la vaccination, dont certains graves, mais dans une population très âgée ayant des facteurs de risque.

- des **paralysies faciales périphériques** (25 cas) (déjà identifiées dans l'essai clinique de phase III où la répartition déséquilibrée de ces paralysies avec 4 dans le groupe vacciné versus 0 dans le groupe placebo a conduit à mentionner cet effet indésirable dans le RCP) ont été également rapportées, survenant avec un délai compris entre 30 minutes et 9 à 10 jours, et souvent de courte durée (< 15 jours).

- de cas de **zona** (91 cas) avec un délai médian de survenue de 1 à 7 jours, de localisation variée (ophtalmique, intercostale, dorsale,..) dont 5 sur le bras dans vacciné. La notification d'un nombre relativement élevé de cas, justifie la poursuite d'un suivi spécifique.

Deux types d'effets ont été qualifiés de signaux et sont partagés au niveau européen, en raison du nombre de cas rapporté et du lien possible avec la vaccination : les élévations de la pression artérielle et les troubles du rythme. La survenue de ces effets indésirables ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du vaccin.

• Vaccin AstraZeneca (rapporteurs CRPV Amiens et Rouen) :

Au 18 février, 971 cas d'effets indésirables ont été enregistrés et analysés par les 31 CRPV. Parmi les cas rapportés, 93% correspondent à des cas de syndromes pseudo-grippaux qui surviennent en majorité (72%) dans les 24 heures. Ils sont souvent de forte intensité (fièvre élevée, courbatures, céphalées) et 34% ont été considérés comme médicalement significatifs en raison de la présence d'une fièvre élevée (>39°) ou d'une incapacité de travail. Ces manifestations sont surtout fréquentes chez les sujets jeunes. Ces cas confirment l'existence d'un signal potentiel, déjà identifié le 11 février. Au regard de ces effets attendus et transitoires mais pouvant perturber le fonctionnement des services de soin, l'ANSM rappelle sa recommandation de vacciner de façon échelonnée le personnel d'un même service. En cas de fièvre et/ou

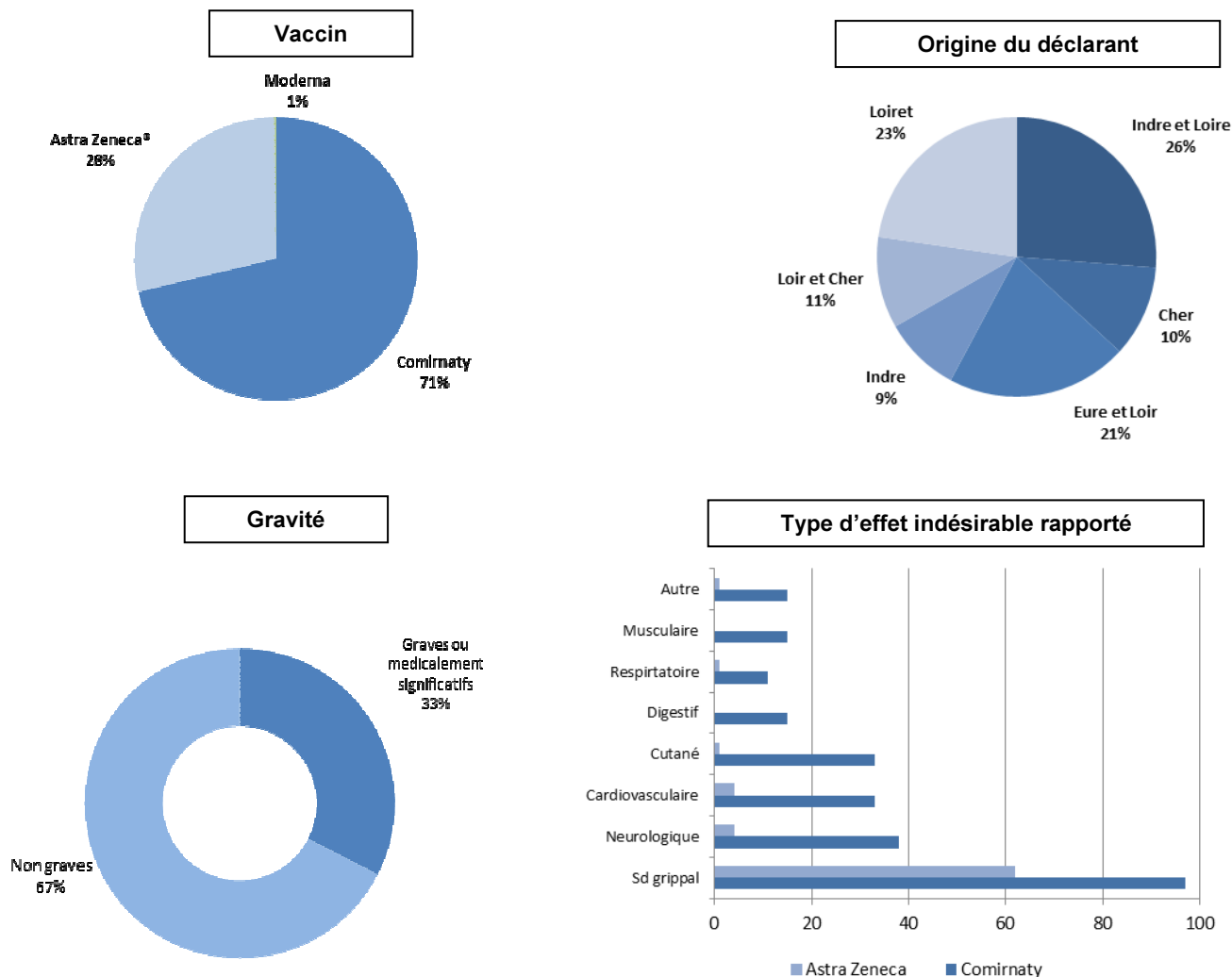
de douleurs, l'ANSM conseille de privilégier l'utilisation du paracétamol à la dose la plus faible et le moins longtemps possible. A ce jour, il n'y a pas d'autre signal identifié avec le vaccin AstraZeneca.

• **Moderna® (rapporteurs CRPV Lille et Besançon) :**

Au 18 février, 148 cas d'effets indésirables (dont 9% graves ou médicalement significatifs) ont été enregistrés et analysés par les 31 CRPV. Dans la plupart des cas (121 cas), il s'agit d'effets réactogènes, locaux ou systémiques, sans caractère de gravité et d'évolution rapidement favorable. Un grand nombre de cas concernent des réactions locales non graves de survenue retardée, 7 à 15 jours après la vaccination (36,5% des EI totaux). Par ailleurs, comme pour le vaccin Comirnaty®, des élévations de la pression artérielle sont rapportées (3 cas). Ces effets seront surveillés attentivement. A ce jour, il n'y a pas de signal de sécurité confirmé avec le vaccin Moderna.

2/Bilan de pharmacovigilance en Centre Val de Loire au 18/02/2021

Au 26 février, **653 cas d'effet indésirable confirmés ou suspectés** ont été déclarés au CRPV Centre Val de Loire avec ces vaccins, pour un total d'environ 117 878 patients ayant reçu au moins 1 dose (dont 52 844 avec 2 doses).



Les effets indésirables graves ou inattendus doivent être déclarés sans délai à votre CRPV, idéalement par téléphone si l'effet est grave (hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, séquelles ou décès) ou via le formulaire en ligne sur notre site. Si vous utilisez le portail des signalements, il est indispensable de prendre le temps de faire une description clinique précise de la pathologie et des examens complémentaires réalisés.

*L'objectif du suivi de pharmacovigilance n'est pas de faire une synthèse exhaustive de l'ensemble des effets indésirables survenus dans la population vaccinée. Il est inutile de déclarer les effets bénins déjà connus (car identifiés lors des essais cliniques, donc d'incidence connue) comme la fièvre, les réactions locales, les myalgies, le syndrome grippal, ... Notre mission est de mettre en évidence des effets indésirables graves et/ou nouveaux, médicalement pertinents (ayant conduit à une consultation, hospitalisation, ...). **Donc merci de ne pas déclarer les effets bénins attendus, car cela engorge le système de pharmacovigilance et retarde la détection de potentiels signaux.***

Pour en savoir plus sur les vaccins :

-https://www.has-sante.fr/cms/c_2742985/fr/vaccination ;

-[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/(offset)/3)

**Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)
et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)
F. Beau-Salinas – AP Jonville-Bera – C Lengellé**

ANSM - Octobre 2020

**Lévétiracétam (Keppra® et génériques) :
Allongement de l'intervalle QT.**

Le lévétiracétam est indiqué dans divers types d'épilepsie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Suite à une revue récente des cas d'arythmies cardiaques, de torsades de pointe et d'allongements de l'intervalle QT rapportés avec le lévétiracétam, le PRAC (EMA) a conclu que le lévétiracétam était associé à un risque d'allongement de l'intervalle de QT. L'ANSM recommande aux professionnels de santé d'être prudents : Lors de la prescription de lévétiracétam chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT ; En cas de prise concomitante de médicament connu pour prolonger l'intervalle QT ; En cas de pathologie cardiaque à risque ou de perturbation électrolytique. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les notices des spécialités concernées seront prochainement mis à jour.

Protamine Choay® : Mise en garde sur la posologie après remise sur le marché de lots conformes

Le 22 juillet 2020 un problème de qualité de Protamine Choay® 1000 UAH/ml solution injectable (protamine sulfate) nécessitait d'augmenter la posologie de protamine de l'ordre d'1/3 en cas d'utilisation des lots concernés. Sanofi vient de mettre sur le marché des lots d'une activité conforme aux spécifications de ce médicament et procède, en accord avec l'ANSM, au rappel des 17 lots non conformes en cours de validité sur le marché (numéros ci-dessus). Pour les lots conformes (207710A, 207720A, 207730A, 209740A ou 210270A) distribués, la posologie habituelle doit être utilisée.

ANSM - Novembre 2020

Fluoroquinolones : Risque de réurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Une étude épidémiologique a rapporté une augmentation du risque de réurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients traités par une fluoroquinolone par voie systémique par rapport aux patients prenant un autre antibiotique (amoxicilline ou azithromycine). En outre, dans une étude expérimentale l'exposition à la ciprofloxacine entraînait une dégradation du collagène dans les myofibroblastes aortiques provenant de patients atteints de pathologies aortiques, dont la réurgitation aortique. La dégradation du collagène a également été suggérée dans la survenue des tendinopathies et des ruptures d'anévrisme de l'aorte associées aux fluoroquinolones. En accord avec l'EMA et les firmes, l'ANSM informe que : Chez les patients à risque de réurgitation ou insuffisance des valves cardiaques (maladie congénitale ou préexistante des valves cardiaques, troubles du tissu conjonctif à type de Marfan ou d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, HTA, polyarthrite rhumatoïde ou endocardite infectieuse), les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé

d'autres options thérapeutiques ; En cas de prescription chez un patient à risque, le médecin doit informer le patient de consulter immédiatement en cas de dyspnée aiguë, de palpitations cardiaques ou d'œdème des membres inférieurs ; Dans la mesure où leur utilisation peut entraîner des effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles (persistants plus de 30 jours après l'arrêt de la FQ de type musculo-squelettiques, neuro-psychiatriques, neurologiques, sensoriels), l'utilisation des fluoroquinolones est généralement restreinte aux infections pour lesquelles les autres antibiotiques habituellement recommandés sont jugés inappropriés. Les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après avoir soigneusement évalué les bénéfices attendus et les risques.

**Esbriet® (pirfénidone) :
Risque d'hépatite grave**

La pirfénidone est indiquée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Depuis la mise sur le marché, un contrôle du bilan hépatique avant traitement puis régulièrement pendant le traitement doit être réalisé, la poursuite ou non du traitement dépendant du résultat de ces bilans, éventuellement avec adaptation de la posologie. Cependant, des hépatites graves, incluant des cas d'évolution fatale, ont été rapportées, la majorité étant apparus dans les premiers mois du traitement. Ainsi, en cas de traitement par Esbriet® : Un bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) doit être réalisé avant l'initiation d'un traitement puis 1 fois/mois pendant les 6 premiers mois de traitement puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement ; Un examen clinique et un bilan hépatique doivent être rapidement réalisés en cas de symptômes évoquant une hépatite (fatigue, anorexie, douleurs abdominales, urines foncées, ictère) ; Une augmentation des transaminases > 3 N nécessite une réduction de dose ou une interruption transitoire du traitement. ; Esbriet® doit être définitivement arrêté en cas de transaminases >3 N et < 5 N avec hyperbilirubinémie ou symptômes d'hépatite et si Transaminases ≥ 5 N.

**Gilenya® (fingolimod) :
Risque d'hépatite sévère.**

Gilenya® est indiqué en monothérapie en traitement de formes très actives de sclérose en plaques rémittente récurrente chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans. Des anomalies du bilan hépatique ont été très fréquemment mises en évidence dans les essais cliniques et ont amené à des recommandations de contrôle régulier du bilan hépatique et parfois d'arrêt du traitement par fingolimod. Récemment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et des cas de lésions hépatiques cliniquement significatives (élévation marquée des enzymes hépatiques et de la bilirubine) ont été rapportés, dans un délai de survenue variable (allant de J10 après la 1ère dose jusqu'à une utilisation prolongée). Le laboratoire Novartis, en accord avec

l'EMA et l'ANSM, informe de la survenue de ces cas sévères et de la mise à jour des recommandations de surveillance de la fonction hépatique et d'arrêt du traitement par fingolimod. Dorénavant : Des tests de la fonction hépatique, comprenant la bilirubine sérique, doivent être effectués avant le début du traitement, pendant (1, 3, 6, 9, 12 mois de traitement puis régulièrement) et jusqu'à 2 mois après l'arrêt ; En l'absence de symptôme clinique, si $3N < \text{transaminases} < 5N$ sans augmentation de la bilirubine, une surveillance plus fréquente doit être instaurée, incluant la bilirubine sérique et les phosphatases alcalines ; si $\text{transa} \geq 5N$, ou $\geq 3N$ avec augmentation de la bilirubine sérique : le fingolimod doit être arrêté. Si les taux sériques reviennent à la normale, le fingolimod peut être réintroduit après une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque. ; En présence de symptômes cliniques évocateurs d'hépatite : les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être contrôlés rapidement et le fingolimod doit être arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée. Le traitement ne doit pas être repris à moins qu'une autre étiologie plausible ne puisse être établie.

Flucytosine (Ancotil®) : Rappel des recommandations en cas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

La flucytosine est indiquée dans les mycoses systémiques sévères, dont des candidoses, cryptococcoses, chromomycoses et certaines formes d'aspergillose. Pour mémoire, un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé pour adapter la posologie et limiter le risque d'effets indésirables dose-dépendants (risque accru de toxicité, notamment hématologique) surtout en cas d'insuffisance rénale (élimination essentiellement rénale sous forme inchangée). De plus, la flucytosine est également partiellement métabolisée en 5-fluorouracile (5 FU), dont le catabolisme dépend de la DPD. Un déficit de l'activité enzymatique de la DPD entraîne un risque accru de toxicité (en particulier hématologique et digestive : stomatite, diarrhée, ...) sévère, voire mettant en jeu le pronostic vital, l'intensité de la toxicité étant corrélée à l'ampleur du déficit en DPD (déficit complet chez 0,01 à 0,5% et partiel chez 3 à 8% de la population caucasienne).

Afin de ne pas retarder la thérapie antimycosique, le dépistage d'un déficit en DPD n'est pas indispensable avant l'initiation d'un traitement par flucytosine, cependant : en cas de déficit total en DPD connu, la **flucytosine est contre-indiquée** ; en cas de déficit partiel en DPD, il existe un risque accru de toxicité grave ; en cas de signe de toxicité, l'arrêt de la flucytosine doit être envisagé ; en cas de toxicité suspectée ou confirmée, la mesure de l'activité de la DPD peut être réalisée afin de confirmer cette hypothèse.

Tecfidera® (diméthyl fumarate) : Cas de LEMP y compris en cas de lymphopénie légère

Tecfidera® (diméthyl fumarate) est indiqué en traitement des adultes atteints de sclérose en plaques rémittente récurrente. Une lymphopénie est fréquente et les cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) précédemment rapportés concernaient des patients avec une lymphopénie modérée à sévère. Cependant, dans une revue récente, 3 des 11 cas de LEMP sont survenus alors que la lymphopénie était légère (lymphocytes $\geq 0,8 \times$

10⁹/l). Le laboratoire Biogen, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe d'une actualisation des recommandations qui sont désormais : Contre-indication en cas de LEMP suspectée ou confirmée ; Ne pas initier de traitement en cas de lymphopénie sévère ($< 0,5 \cdot 10^9/l$) ; En cas de lymphopénie préexistante, évaluer de façon approfondie les causes possibles avant d'instaurer le traitement ; En cas de lymphopénie, une vigilance accrue et la prise en compte de potentiels facteurs de risque supplémentaires de LEMP sont désormais recommandées (durée du traitement de 1 à 5 ans, importante diminution des lymphocytes T CD4 et surtout CD8, traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur préalable) ; Conseiller aux patients d'informer leur entourage ou leurs soignants de leur traitement et des symptômes évocateurs de LEMP (dont le patient pourrait ne pas avoir conscience) ; Interrompre le traitement en cas de lymphopénie sévère persistant plus de 6 mois ; Arrêter définitivement le traitement en cas d'apparition de LEMP. Pour mémoire, une mesure des lymphocytes doit être réalisée avant d'instaurer le traitement puis tous les 3 mois et le bénéfice/risque du traitement par Tecfidera® doit être réévalué en cas de lymphopénie $\geq 0,5$ et $< 0,8 \times 10^9/l$ pendant plus de 6 mois.

ANSM - Décembre 2020

Dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®) :

Acidocétose diabétique et fasciite nécrosante

La dapagliflozine (Forxiga®) et Xigduo® (associée à mefformine) est un inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type II (SGLT2). Des cas d'acidocétose diabétique sont rapportés, parfois atypiques (la glycémie n'étant que légèrement augmentée). Des cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) sont également rapportés, chez des hommes et des femmes. Suite à une évaluation par l'EMA, il est désormais recommandé : de rechercher immédiatement une acidocétose, quelle que soit la glycémie, en cas de nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence ; de la stopper immédiatement en cas de suspicion ou de diagnostic d'acidocétose. Sa reprise après une acidocétose n'est pas recommandée (sauf si un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé) ; de l'utiliser avec prudence en cas de facteur prédisposant à l'acidocétose (*) ; d'informer les patients des symptômes pour prendre un avis médical immédiat ; de l'arrêter en cas d'intervention chirurgicale lourde ou de pathologie médicale aiguë grave. Sa reprise peut être envisagée lorsque les taux de corps cétoniques sont normaux et après stabilisation de l'état du patient. La fasciite nécrosante du périnée peut mettre en jeu le pronostic vital, elle peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal : les patients doivent être informés des symptômes précoces (douleurs intenses, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement génital ou périnéal avec fièvre et malaise) et de l'importance de consulter immédiatement un médecin ; si une fasciite est suspectée, la dapagliflozine doit être arrêtée et un traitement rapide (antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

(*) faible réserve des cellules bêta fonctionnelles, absorption alimentaire réduite, déshydratation sévère, doses d'insuline réduites ou besoins accrus en insuline.

Gliolan® (5-ALA) : CAT en cas d'intervention chirurgicale retardée ou faux positifs et faux négatifs

L'ANSM communique sur le Gliolan® (acide 5-aminolévulinique, 5-ALA), indiqué chez l'adulte dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin de grades III et IV. Le 5-ALA doit être administré par voie orale 2 à 4 heures avant l'anesthésie. Si l'intervention chirurgicale est retardée de plus de 12 heures alors que l'administration de 5-ALA a déjà eu lieu, on ne sait pas s'il persiste une fluorescence suffisante dans les cellules tumorales et on ne dispose pas de données sur la sécurité d'emploi ni la spécificité de la fluorescence d'une réadministration de 5-ALA le même jour. De plus, des cas de fluorescence en l'absence de cellule de gliome de haut grade et de tissus non fluorescents dans le champ chirurgical ont été rapportés. Le laboratoire Médac GmbH, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que : Lorsque l'intervention chirurgicale est retardée de plus de 12 heures alors que le 5-ALA a déjà été administré, l'intervention doit-être reprogrammée au lendemain ou ultérieurement. Une nouvelle dose de 5-ALA peut alors être prise 2 à 4 heures avant l'anesthésie ; Une fluorescence peut être observée même sans présence de cellules de gliome (faux positif) (métastase, inflammation, infection de SNC fongique ou bactérienne, lymphome, modification tissulaire réactionnelle au nécrotique). Par ailleurs, des tissus non fluorescents dans le champ chirurgical ne permettent pas d'exclure la présence de cellules tumorales (faux négatifs) dans une zone d'infiltration de faible densité.

ANSM - Janvier 2021

Ac de nomégestrol (Lutényl®) et de chlormadinone (Lutéran®) : Risque de méningiome.

Le traitement par acétate (Ac.) de nomégestrol et Ac. de chlormadinone est associé à un sur-risque de méningiome. A la suite de l'avis d'un comité d'experts, de nouvelles recommandations sont émises par l'ANSM. Ainsi, désormais :

-Les indications et durée de traitement sont restreintes:

2) Une surveillance par IRM est à réaliser, quel que soit l'âge de la patiente :

- en cas de signes évocateurs de méningiome pendant ou après le traitement
- à 1 an, puis 5 ans après la 1ère IRM, puis tous les 2 ans pendant le traitement
- à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).

ANSM - Février 2021

Vitamine D chez l'enfant : Risque de surdosage avec les compléments alimentaires

Plusieurs cas d'hypercalcémie sévère, compliquées de lithiase ou de néphrocalcinose sont rapportés chez des nourrissons en lien avec une supplémentation en vitamine D sous forme de compléments alimentaires.

L'ANSM alerte les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à l'administration de compléments alimentaires à base de vitamine D notamment chez les nourrissons. Pour prévenir ce risque, l'ANSM demande de : privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires ; contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte) ; ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D.

	Ac. Nomégestrol 5 mg (Lutényl® et génériques)	Ac .chlormadinone 5 et 10 mg (Lutéran® et génériques)
Indications avec rapport bénéfice/risque FAVORABLE <i>Chez la femme en âge de procréer lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées</i>	-Hémorragies fonctionnelles -Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire -Mastopathie sévère	-Endométriose fonctionnelles -Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire -Mastopathie sévère
Le traitement devra être le plus court possible ET le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an		
Situations pour lesquelles le bénéfice/risque est considéré DEFAVORABLE	NE PAS UTILISER en cas de : -Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène -Irrégularités du cycle -Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) -Mastodynies non sévères -Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé)	

Une mise à jour des recommandations nationales concernant les doses de vitamine D destinées aux enfants est actuellement en cours, à savoir 400 UI par jour de 0 à 18 ans chez l'enfant en bonne santé sans facteur de risque, et 800 UI par jour de 0 à 18 ans chez l'enfant présentant un facteur de risque.

Médicament	Dose de vitamine D par goutte
Adrigyl	1 goutte = 333 UI de vitamine D3
Deltius	1 goutte = 200 UI de vitamine D3
ZymaD	1 goutte = 300 UI de vitamine D3

Isotrétinoïne orale : Risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition pendant la grossesse

L'ANSM alerte les professionnels de santé et les patientes sur le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez l'enfant à naître lié à la prise d'isotrétinoïne orale pendant la grossesse. Ce risque est en cours d'investigation. Pour mémoire, les médicaments à base d'isotrétinoïne orale ne doivent jamais être utilisés chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer si les conditions du plan de prévention de grossesse ne sont pas remplies. La prise d'isotrétinoïne orale pendant la grossesse est associée à un risque de plus de 30% de survenue de malformations, telles que des anomalies du cerveau, du visage ou du cœur, chez l'enfant exposé in utero. En plus du risque de malformations déjà connu, une revue des données disponibles sur le risque de troubles neuro-développementaux sans malformations visibles a été réalisée suite à la déclaration au réseau national des centres de pharmacovigilance d'une suspicion de troubles autistiques chez un jeune enfant exposé

pendant la grossesse à l'isotrétinoïne et né sans malformation visible. Au regard de ces éléments, les membres du CSP se sont prononcés en faveur d'un risque potentiel, avec ou sans malformation associée. Les résultats de cette revue des données seront partagés à l'EMA ; ce risque potentiel n'étant pas, à ce jour, confirmé au niveau européen. Les documents

d'information (notice et RCP) des médicaments à base d'isotrétinoïne orale mentionnent des malformations fœtales, notamment les anomalies du système nerveux central, sans identifier particulièrement les troubles neuro-développementaux qui sont souvent associés à ces malformations.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis de la CT doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>. Les avis mis en ligne entre le 01/08/2020 et le 31/12/2020 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- **Vyndaqel®** (tafamidis) indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie ATTR-CM. ASMR II dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine héréditaire ou sauvage avec cardiomyopathie.

Extension d'indication :

- **Kaftrio®** (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale (voir rubrique 5.1 du RCP1).
- **Kalydeco®** (ivacaftor) indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg comprimé dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR avec une mutation à fonction minimale.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Nubeqa®** (darolutamide) indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

- **Recarbrio®** (imipénème/cilastatine/relebactam) indiqué dans le traitement des infections dues à des Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

- **Zolgensma®** (onasemnogene abeparvovec) dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Extension d'indication :

- **Sirturo®** (bedaquiline) dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg), lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

- **Soliris®** (eculizumab) dans la maladie du spectre de la neuromyélie optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie et étant en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

- **Spinraza®** (nusinersen) dans l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Hepcludex®** (bulévirtide) dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) uniquement chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

- **Itulazax®** 12 SQ-Bet® (extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau) chez les patients adultes pour le traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau.

- **Jorveza®** (budésônide) dans le traitement de l'oesophagite à éosinophiles chez les adultes, uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP.

- **Palynziq®** (pegvaliase) chez les patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine

supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

- **Scenesse®** (afamélanotide) Implant sous-cutané biodégradable dans la prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyrie érythropoïétique.

- **Synjardy®** (empagliflozine/metformine) indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline, les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

- **Ultomiris®** (ravulizumab) dans le traitement de l'hémogloburie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

Extension d'indication :

- **Alunbrig®** (brigatinib) en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif), non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.

- **Dupixent®** (dupilumab) traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

- **Mabthera®** (rituximab) indiqué chez l'enfant de 2 ans à moins de 18 ans en association aux glucocorticoïdes, pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de ≥ 2 à < 18 ans) atteints de GPA (maladie de Wegener) et de PAM, sévères et actives.

- **Zinforo®** (ceftaroline) dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) chez les enfants de la naissance à 2 mois.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Adontex®** solution pour bain de bouche (digluconate de chlorhexidine) Traitement d'appoint des affections parodontales liées au développement de la plaque bactérienne (gingivites et/ou parodontites), et des soins pré et postopératoires en odontostomatologie. Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

- **Ajovy®** (frémanezumab) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

- **Aprexevo®** (irbésartan/amlodipine) dans le traitement de l'hypertension artérielle.

- **Costec®** (dorzolamide/timolol) dans le traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.

- **Enerzair Breezhaler®** (indacatérol/bromure de glycopyrronium/furoate de mométasone) traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

- **Entyvio®** (vedolizumab) traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNFα (2ème ligne et 3ème ligne de traitement) et traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNFα (3ème ligne de traitement).

- **Quofenix®** 300 mg (*délaflaxacine*) dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et uniquement en deuxième intention c'est à dire lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d'allergie, ou de mode d'administration.

- **Reselip®** (ézétimibe/atorvastatine) dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte.

- **Tolak®** (5-fluorouracile) dans le traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte.

- **Veklury®** (remdesivir) uniquement dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et aux posologies de l'AMM. Le maintien des conclusions de cet avis est conditionné à la soumission de données à J28 notamment des données de mortalité de l'étude américaine ACTT dès leur disponibilité.

Extension d'indication :

- **Cosentyx®** (sécukinumab) dans le traitement de la SPA axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.

- **Dysport®** (toxine botulinique de type A) dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

- **Ilaris®** (canakinumab) dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA) chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien et par corticoïdes systémiques..

- **Intelence®** (étravirine) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience

humaine de type 1 chez les enfants de 2 à 6 ans prétraités par des antirétroviraux.

- **Kineret®** (anakinra) dans le traitement des patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale uniquement en cas de résistance, intolérance ou contre-indication à la colchicine.
- **Méthotrexate Accord®** dans le traitement de la maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines.
- **Norditropine®** (somatotropine) uniquement chez les enfants atteints du syndrome de Noonan avec un retard de croissance défini par une taille actuelle < -2 SDS.
- **Remsima®** (influximab) dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu aux corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive) ; dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel (corticoïdes et 6-MP) ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué ; dans le traitement de la SPA active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel ; dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les csDMARD1 a été inadéquate.
- **Revlimid®** (lénalidomide) en association avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).
- **Stelara®** (ustekinumab) dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans.
- **Taltz®** (ixékizumab) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel ; dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Entyvio®** (vedolizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère.
- **Jardiance®** (empagliflozine) chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé.
- **Veklury®** (remdesivir) chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Androcur®** (acétate de cyprotérone) Avis défavorable au remboursement dans l'hirsutisme chez les femmes ménopausées.
- **Androcur®** (acétate de cyprotérone) SMR devient modéré dans l'hirsutisme uniquement chez les femmes non ménopausées dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants ; dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.
- **Exacor®** (cibenzoline) Avis défavorable au remboursement dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires et des troubles du rythme ventriculaire (pour plus de précisions cf. AMM).
- **Flécaine®** (flécaïnide) Avis favorable au maintien du remboursement uniquement dans : La prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ; La prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) ; La prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs d'un défibrillateur implantable et atteints de TVPC.
- **Forxiga®** (dapagliflozine) a un ASMR mineur, au même titre que la canagliflozine et l'empagliflozine.
- **Invokana®** (canagliflozine) avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique.
- **Isorythm LP®** (disopyramide) Avis défavorable au remboursement dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires, ainsi que dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
- **Jardiance®** (empagliflozine) SMR important dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique.
- **Kisqali®** (ribociclib) ASMR mineure en association au létrozole ou à l'anastrozole et à un agoniste de la LH-RH par rapport à une hormonothérapie seule dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
- **Miacalcic®** (calcitonine de saumon) SMR désormais insuffisant (auparavant il était faible) dans les indications : maladie de Paget et hypercalcémie d'origine maligne.
- **Pradaxa®** (dabigatran) SMR désormais important dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les

patients atteints de FANV au regard des nouvelles données disponibles notamment des résultats des études observationnelles.

- **Rythmodan®** (disopyramide) SMR désormais insuffisant dans les indications de l'AMM.
- **Rythmol®** (propafénone) SMR désormais Insuffisant dans le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires et dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs d'un défibrillateur implantable.
- **Rythmol®** (propafénone) SMR désormais Modéré dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- **Serecor®** (hydroquinidine) SMR désormais insuffisant excepté chez les patients atteints du syndrome de Brugada.
- **Serecor®** (hydroquinidine) SMR modéré dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires uniquement chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada, et dans la prévention des chocs cardiaques uniquement chez les patients porteurs d'un défibrillateur implantable atteints d'un syndrome de Brugada.
- **Sotalol®** (sotalol) SMR devenu insuffisant dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie ; la prévention des récurrences de tachycardies ventriculaires

- **Sylvant®** (siltuximab) SMR important dans l'indication de l'AMM.
- **Tecentriq®** (atezolizumab) en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, ASMR IV par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.
- **Trulicity®** (dulaglutide) ASMR IV, au même titre que le liraglutide (Victoza®), dans la prise en charge de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- **Xigduo®** (dapagliflozine/metformine) ASMR IV dans la prise en charge du diabète de type 2 pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline, déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.
- **Zelboraf®** (vemurafenib) ASMR V en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF.



Le Centre Régional de pharmacovigilance Centre Val de Loire appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance <https://www.rfcrpv.fr>



Suivez-nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais également sur Twitter @reseau_crpv

ISSN : 2610-4512

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

Rédacteurs : AP Jonville-Béra, MS Agier, F Beau-Salinas, C Lengellé, A Maurier, EM Thillard (CRPV Tours)

Relecteurs : AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Mars 2021

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de L'Indre.