

# Viginews

## CAS CLINIQUE

Syndrome  
de vasoconstriction  
cérébrale réversible

2

## PHARMACOLOGIE

Pharmacologie  
des CAFTORS

4

## EN DIRECT DES AGENCES

Actualités

5

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

Al Balkhi MH, Moragny J,  
Laville SM, et al. Medication-  
overuse headache:  
A pharmacovigilance study  
in France.

7

n°19  
10.2024



Bulletin commun des Centres Régionaux  
de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes

CHU  
ANGERS  
CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE

CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

RFCRPV  
CENTRES RÉGIONAUX  
DE PHARMACOVIGILANCE

# Cas clinique

## Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

### Cas clinique

Femme de 27 ans aux antécédents de migraine sans aura, de syndrome des ovaires polykystiques et de dépression traitée au long cours par venlafaxine.

Dans un contexte de relais de la venlafaxine LP 37,5 mg en LI 50 mg au cours du mois d'octobre 2023, la patiente a commencé à ressentir des céphalées d'allure migraineuse. Lors d'un rapport sexuel quelques jours plus tard, un épisode de céphalées postérieures irradiant en casque sans perte de connaissance est survenu brutalement. Au décours, elle a présenté une hémiparésie gauche avec anesthésie et confusion pendant 15 minutes évocatrice d'un accident ischémique transitoire. À noter une consommation de cocaïne 48h avant dans un contexte de *binge drinking*. Aux urgences, une angio-TDM a mis en évidence des irrégularités de calibre des artères intracrâniennes pouvant être compatibles avec un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR). Dans ce contexte, un traitement par nimodipine 60 mg, 4 fois par jour a été mis en place et poursuivi pendant 1 mois. La venlafaxine a été arrêtée. Un relais par une autre molécule moins pourvoyeuse de SVCR, la paroxétine à la dose de 20 mg par jour, a été décidé afin de limiter le risque d'une récurrence d'un événement neurovasculaire. Il n'y a pas eu de récurrences des céphalées.

### Discussion

Le SVCR se caractérise par des céphalées soudaines et une vasoconstriction cérébrale multifocale réversible<sup>(1)</sup>. Il a été progressivement décrit sous divers éponymes : syndrome de Call-Fleming, angiopathie du post-partum, vasospasme migraineux et angiopathie bénigne du système nerveux central.

### Données épidémiologiques<sup>(2)</sup>

Il peut toucher toutes les tranches d'âge, y compris les enfants et les jeunes adolescents. Cependant, il affecte principalement les adultes entre 20 et 50 ans, avec un pic autour de 42 ans. Il est plus fréquent chez

les femmes, particulièrement en post-partum. Chez les hommes, il se manifeste généralement une décennie plus tôt que la moyenne d'âge décrite chez les femmes.

### Clinique

La manifestation la plus courante est la survenue de céphalées en coup de tonnerre, dont l'apparition est soudaine et dont l'intensité maximale est atteinte en 1 minute. La douleur est volontiers bilatérale et diffuse, mais dans certains cas, elle peut être localisée<sup>(3)</sup>. Les épisodes de céphalées peuvent être récurrents sur une période d'1 à 3 semaines<sup>(3)</sup>, avec en moyenne quatre nouvelles crises dans les 4 semaines suivantes<sup>(4)</sup>.

Elle peut être la seule manifestation clinique mais peut aussi s'accompagner de nausées, de vomissements, d'une photophobie et d'une phonophobie<sup>(5)</sup>.

Des déficits neurologiques focaux (encéphalopathie, dysarthrie, aphasie, ataxie, dyslexie...) peuvent également survenir dans 8 à 43 % des cas et des crises d'épilepsie peuvent se produire chez jusqu'à 17 % des patients atteints de SVCR<sup>(1)</sup>.

Des cas sans céphalées ont également été rapportés. Ces patients atypiques présentent généralement des symptômes graves et évoluent vers un accident vasculaire cérébral, une encéphalopathie réversible postérieure sévère, des vertiges, une confusion mentale ou un coma<sup>(5)</sup>.

Certains patients peuvent conserver des déficits cliniques et présenter des complications, telles que des lésions ischémiques et des hémorragies cérébrales<sup>(6)</sup>.

La réalisation d'une tomographie crânienne et d'une imagerie par résonance magnétique de la tête permettent d'évoquer le diagnostic dans ce contexte clinique<sup>(3)</sup>. L'angiographie met en évidence une vasoconstriction artérielle cérébrale multifocale<sup>(1)</sup>, sévère et transitoire des vaisseaux de taille moyenne du cercle de Willis ou de la circulation extracrânienne<sup>(1)</sup>. Il est nécessaire de démontrer la réversibilité de la vasoconstriction cérébrale dans les 12 semaines pour confirmer le diagnostic<sup>(6)</sup>.

### Traitement

Une fois le diagnostic établi, le traitement inclut l'arrêt du facteur déclenchant s'il est connu<sup>(3)</sup>, la prescription de médicaments tels que les inhibiteurs calciques<sup>(7)</sup> et le traitement des complications qui peuvent être présentes chez un tiers des patients<sup>(3)</sup>. Un diagnostic et un traitement précoce sont essentiels pour réduire la mortalité. En ce qui concerne les inhibiteurs calciques, la nimodipine améliore les céphalées chez 64 à 83 % des patients<sup>(1-6)</sup>. Le vérapamil et la nicardipine<sup>(2)</sup> sont aussi utilisés.

### Physiopathologie<sup>(2)</sup>

Il est évoqué l'hypothèse d'un dérèglement transitoire dans le contrôle du tonus des vaisseaux cérébraux, qui entraîne une vasoconstriction multifocale. On sait que le contrôle du tonus vasculaire peut être affecté par plusieurs facteurs biochimiques immunologiques, parmi lesquels la dysfonction endothéliale, l'hyperstimulation sympathique et l'altération du muscle lisse vasculaire par le stress oxydatif.

Le syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) est une maladie qui peut survenir en même temps que le SVCR pour laquelle il est suggéré des mécanismes physiopathologiques qui se chevauchent. Ceci invite à envisager que le PRES et le SVCR constituent un continuum de troubles réversibles de la fonction vasculaire cérébrale<sup>(8)</sup>.

### Facteurs déclenchant

Les études les plus importantes suggèrent que 50 à 80 % des patients présentant un SVCR ont un facteur déclenchant retrouvé<sup>(1-5)</sup> (**Tableau 1**).

De nombreux médicaments sont régulièrement incriminés dans la survenue d'un SVCR : décongestionnants nasaux comme la pseudoéphédrine (**Encadré 2**), immunosuppresseurs, antidépresseurs, contraceptifs oraux, indométacine et dérivés de l'ergot de seigle (tartrate d'ergotamine, lisuride, méthylergométrine et bromocriptine).

**Encadré 2.****Pseudoéphédrine, point d'information de l'ANSM <sup>(13)</sup>**

En avril dernier, l'ANSM réitérait sa communication aux professionnels de santé de l'intérêt de l'éviction des médicaments à base de pseudoéphédrine en cas de rhume notamment en ajoutant le SVCR et le PRES comme effets indésirables susceptibles d'apparaître chez des patients sans facteurs de risque, ni antécédent médical, indépendamment de la dose et de la durée du traitement. À noter que l'utilisation simultanée de comprimés contenant de la pseudoéphédrine et d'un spray nasal contenant d'autres molécules vasoconstrictrices (oxymétazoline, éphédrine, naphazoline, tuaminoheptane) est un facteur de risque supplémentaire d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires.

**Références :**

1. Abkur TM, et al. Idiopathic reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). BMJ Case Rep. 2014;2014:bcr2014206913.
2. Ribas MZ, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: literature review. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2023;59(1):5.
3. Sheikh HU, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: updates and new perspectives. Curr Pain Headache Rep. 2014;18(5):1–6.
4. Perdices M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Neuropsychol Rehabil. 2018;28(2):223–33.
5. Arrigan MT, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important and common cause of thunderclap and recurrent headaches. Clin Radiol. 2018;73(5):417–27.
6. Song TJ, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(9):3519–29.
7. Spadaro A, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a narrative review for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2021;50:765–72.
8. Chen H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated spinal subdural hematoma: a case report. Medicine. 2020.
9. Zhao M, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Exacerbation After Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibitor Administration. Neurohospitalist. 2023 Oct;13(4):415-418.
10. Khan WJ, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Associated With Oxybutynin Use; a Brief Review of Pathophysiology. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2023 Jun 29;13(4):31-34.
11. Touil H, et al. Antidépresseurs et syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) : analyse de la base européenne de pharmacovigilance et de la littérature, Université de Lille. Thèse d'exercice de pharmacie, 2019.
12. Ducros A. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible en 2017. Pratique Neurol FMC 2017;8(2):80–5.
13. En cas de rhume, ne pas utiliser de médicaments à base de pseudoéphédrine (vasoconstricteurs par voie orale). ANSM, information de sécurité, publié le 08/04/2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/en-cas-de-rhume-ne-pas-utiliser-de-medicaments-a-base-de-pseudoephedrine-vasoconstricteurs-par-voie-orale>

**Tableau 1.****Causes du syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (adapté d'après <sup>(12)</sup>)**

<b>Fin de grossesse et post-partum précoce</b>	Substances vasoactives, pré-éclampsie, éclampsie, éclampsie tardive, HELLP ( <i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i> )
<b>Drogues licites ou illicites</b>	Cannabis/marijuana, cocaïne, ecstasy, (met)-amphétamines, lysergic acid diethylamide (LSD), khat Patches de nicotine, cigarette électronique Intoxication alcoolique aiguë
<b>Médicaments et substances vasoconstricteurs</b>	Antidépresseurs (ISRS, IRSNa, IMAO) Alpha-sympathomimétiques : décongestionnant nasal (phénylpropanolamine, pseudoéphédrine, éphédrine), norépinéphrine, amphétamines Tryptans Dérivés de l'ergot de seigle : méthylergométrine, bromocriptine, lisuride Ginseng, boisson énergétique
<b>Tumeurs sécrétant des catécholamines</b>	Phéochromocytome, tumeur carcinoïde bronchique, tumeur du glomus
<b>Affections cervicales, crâniennes ou cérébrales aiguës</b>	Traumatisme, chirurgie crânienne ou cervicale, endartériectomie carotidienne, procédure endovasculaire Dissection des artères carotides ou vertébrales Thrombose veineuse cérébrale, hypotension intracrânienne, méningite
<b>Immunosuppresseurs, produits sanguins, maladies auto-immunes et hématologiques</b>	Immunoglobulines intraveineuses, transfusion, cyclophosphamide, tacrolimus, érythropoïétine, cyclosporine, interféron alpha, fingolimod, interféron bêta-1a Transplantation Syndrome des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombocytopénique, anémie réfractaire, lupus érythémateux disséminé
<b>Stimulations sympathiques endogènes</b>	Activité sexuelle, effort physique, émotion, manœuvres de Valsalva (toux, étirement, défécation), miction, contact avec l'eau
<b>Divers</b>	Hypercalcémie, porphyrie, hématome sous-dural spinal, dysrèflexie autonome, intoxication à la phénytoïne, altitude, descente en avion

Des case-report de SVCR incriminent d'autres médicaments : frémenezumab, un anticorps antagoniste du peptide relié au gène calcitonine <sup>(9)</sup>, oxybutinine <sup>(10)</sup>...

Une étude dans la base européenne de pharmacovigilance <sup>(11)</sup> a relevé, en octobre 2018, 53 cas de SVCR, après exclusion des doublons, impliquant des médicaments antidépresseurs. Au total, 15 cas ont été décrits avec la famille des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), 34 avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et 4 cas avec d'autres antidépresseurs.

Les antécédents de migraine s'avèrent également être un facteur de risque pertinent, avec une prévalence rapportée dans la littérature de 9,8 à 42 % <sup>(5)</sup>. Par ailleurs, les antécédents de migraine augmentent le

risque d'hémorragie dans le SVCR <sup>(3)</sup>. Certains traitements de la migraine, notamment les triptans et les dérivés de l'ergot de seigle (**Tableau 1**) étant des facteurs de risque de SVCR, le traitement anti-migraineux doit être adapté en cas de SVCR <sup>(3)</sup>.

**→ En pratique**

**Le SVCR est un syndrome associant des céphalées soudaines typiquement en coup de tonnerre et une vasoconstriction des artères cérébrales réversible. Les causes de survenue du SVCR sont nombreuses. Certains médicaments, notamment les médicaments vasoconstricteurs, peuvent être responsables de l'apparition de ce syndrome.**

# Pharmacologie des CAFTORS

Écrit en collaboration avec Pascaline Priou, pneumologue CHU Angers et Françoise Troussier, pneumo-pédiatre CHU Angers

La mucoviscidose est une maladie auto-somique récessive, due à des mutations du gène *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) codant pour la protéine transmembranaire CFTR. La mutation sur la protéine F508del est la plus courante (83,2 % des patients, 40,5% à l'état homozygote).

La protéine CFTR est un transporteur (de type ATP-binding cassette) qui fonctionne comme un canal anionique. Elle est exprimée sur la membrane apicale des cellules épithéliales dans plusieurs glandes exocrines et participe au transport actif des ions chlorure et bicarbonate.

En cas de dysfonction de la protéine CFTR, il existe un déséquilibre ionique avec la déshydratation des surfaces épithéliales et la production de sécrétions anormalement visqueuses. Ainsi, les patients présentent des atteintes au niveau de plusieurs organes, entre autres :

- **les poumons** : mucus trop visqueux, diminution de la clairance mucociliaire favorisant des obstructions bronchiques et des infections chroniques ; dilatations des bronches kystiques ;
- **le tractus gastro-intestinal** : stase intestinale, pancréatites aiguës pouvant évoluer vers une insuffisance pancréatique, entraînant une malabsorption des graisses, des vitamines liposolubles, et des nutriments, voire un diabète ; stéatose hépatique, diarrhées ;
- **le canal déférent** : infertilité ;
- **le canal sudoral** : sueur anormalement salée.

La prise en charge classique associe kinésithérapie respiratoire, antibiothérapie, extraits pancréatiques et supplémentation en vitamines liposolubles.

Les médicaments modulateurs du canal CFTR (« -caftor »), premiers traitements étiologiques de la mucoviscidose, ont révolutionné la prise en charge de la mucoviscidose (Figure 1). Ils se sont montrés efficaces dès les premières semaines de traitement avec un maintien sur le long terme, en particulier sur la fonction respiratoire : amélioration en moyenne de 14 % du VEMS, prise de 4 kg, disparition des impactions mucoïdes au scanner, diminution de l'épaisseur des parois bronchiques et franche diminution des cures antibiotiques.

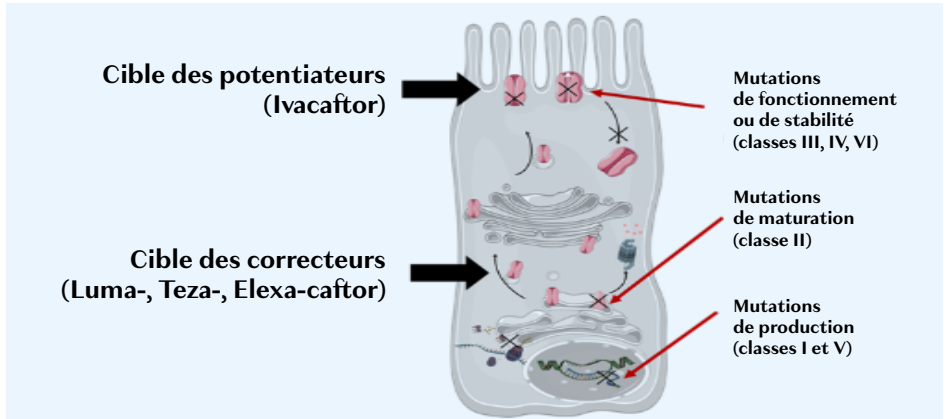


Figure 1 : impact des mutations sur la protéine CFTR et approches pharmacologiques actuelles. Collège National de Pharmacologie médicale, adapté de Pranke I et al. *Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. Front Pharmacol. 2019 Feb 27;10:121*

**Potentiateur de CFTR (ivacaftor)** : il vise à lutter contre un défaut fonctionnel ou une instabilité des protéines CFTR déjà situées au niveau de la membrane (mutations III, IV et VI), en augmentant la probabilité d'ouverture du canal aux ions chlorures.

**Correcteurs de CFTR (lumacaftor, tezacaftor, élexacaftor)** : ils améliorent la maturation de la protéine et son trafic intracellulaire, et diminuent leur dégradation (par le protéasome) (notamment pour les mutations de classe II). Ils majorent donc leur expression à la membrane apicale.

La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation d'un potentiateur de CFTR en monothérapie (ivacaftor) ou en association avec un ou deux correcteurs de CFTR (lumacaftor, tezacaftor ou élexacaftor), afin d'augmenter la quantité et l'activité des protéines CFTR à la surface membranaire.

## Médicaments commercialisés

Selon les indications, le statut des patients vis-à-vis de la mutation F508del et l'âge, les médicaments suivants sont disponibles dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) ou d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) : KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/élexacaftor) ; ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) ; SYMKEVI® (tezacaftor/ivacaftor) ; KALYDECO® (ivacaftor), en monothérapie ou en association avec KAFTRIO® ou SYMKEVI®.

## Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables d'intérêt ou à surveiller :

- Élévation des enzymes hépatiques, de la bilirubine, des CPK.
- Hypertension intracrânienne, en particulier chez les enfants. Plusieurs mécanismes sont évoqués : une augmentation de la biodisponibilité de la vitamine A chez les patients traités, via une meilleure absorption ; un possible effet direct sur la production ou la réabsorption du LCR au niveau du plexus choroïde. Un suivi des taux de vitamine A et une adaptation de la supplémentation vitaminique sont recommandés.
- Effets psychiatriques : des cas de dépression (incluant idées suicidaires et tentatives de suicide), des troubles du sommeil, ont été rapportés, survenant généralement au cours des trois premiers mois de traitement par «caftor», chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Une amélioration des symptômes a été observée dans certains cas après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Des cas de troubles psychiatriques chez les enfants ont également été rapportés. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées (propriétés agonistes sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> des métabolites, modulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>...).

## Interactions médicamenteuses

Les « caftor » sont principalement métabolisés par les cytochromes P450 3A avec des métabolites actifs. Par conséquent, l'association avec des inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée, et la posologie doit être diminuée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs enzymatiques (antifongiques azolés, certains macrolides, inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques bradycardisants).

Enfin, l'ivacaftor est un inhibiteur faible du CYP3A4, du CYP2C9 et de la glycoprotéine P, alors que le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A4.

## Grossesse et allaitement

Une augmentation de la fertilité a été observée sous « caftor », rapidement après l'initiation du traitement, grâce à la restauration de l'équilibre des sécrétions des muqueuses (glaires cervicales). Ceci peut conduire à la survenue de grossesses non planifiées, en cas d'absence de contraception.

Le passage placentaire et dans le lait des « caftor » est avéré, avec une exposition importante. Les RCP des différents médicaments mentionnent que, par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme le justifie pour

l'ORKAMBI®. Concernant l'allaitement, les RCP mentionnent qu'une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement ; le bénéfice du traitement chez la femme doit être mis en regard du bénéfice de l'allaitement chez l'enfant.

Les données (pharmacovigilance et littérature) totalisent environ 180 grossesses exposées et ne vont pas, à ce jour, dans le sens d'un effet malformatif majeur des « caftor ».

Les données expérimentales évoquent une toxicité potentielle des « caftor » par action sur les CFTR, notamment au niveau pulmonaire avec une morphogénèse déficiente des ramifications pulmonaires au stade pseudo-glandulaire, ainsi qu'à la formation de kystes épithéliaux ce qui pourrait éventuellement conduire à des anomalies fonctionnelles respiratoires.

Les « caftor » traversent la barrière hémato-encéphalique de manière limitée mais notable et l'expression des CFTR commence dès la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée dans le cerveau du fœtus, ce qui soulève la question d'une éventuelle toxicité neuro-psychiatrique chez le bébé à naître.

Des cas d'effets hépatiques transitoires, et de cataractes ont également été décrits chez des enfants exposés in utero et via l'allaitement.

Des recommandations émises en 2022 par des experts américains soutiennent l'utilisation, si nécessaire, des modulateurs

de CFTR pendant la grossesse (Jain et al.), devant leur efficacité majeure.

En France, une surveillance spécifique est mise en place pour tout bébé exposé aux « caftor » durant la grossesse ou l'allaitement.

### Références bibliographiques consultées le 4 septembre 2024 :

ANSM. Comité Reproduction, grossesse et allaitement - Formation « Pharmacologie et Clinique ». Compte-Rendu de réunion du 06 octobre 2023. <https://ansm.sante.fr/evènements/comite-reproduction-grossesse-et-allaitement-formation-pharmacologie-et-clinique>

ANSM. Mucoviscidose : le point sur l'accès des patients non porteurs de la mutation F508del à l'association des comprimés pelliculés Kaftrio et Kalydeco <https://ansm.sante.fr/actualites/mucoviscidose-de-nouveaux-patients-vont-pouvoir-beneficier-de-lassociation-des-medicaments-kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-et-kalydeco-150-mg>

Bardin E et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. Eur J Med Chem. 2021;213:113195.

Choong E et al. Therapeutic Drug Monitoring of Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor in Cystic Fibrosis: Where Are We Now? Pharmaceutics. 2022;14(8):1674.

Collège National de Pharmacologie Médicale. Modulateurs de CFTR. 24/05/2023 : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>

Coudert P et al. De nouveaux espoirs de traitements dans la mucoviscidose. Actualités Pharmaceutiques, 60(604),2021; 46-50.

Pranke I et al. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. Front Pharmacol. 2019 Feb 27;10:121

Raksha J, et al. "Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations." Journal of Cystic Fibrosis 21.3 (2022): 387-395

Sermet-Gaudelus I et al. Behavioural and sleep issues after initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in preschool-age children with cystic fibrosis. Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):117-120.

Vaincre la mucoviscidose. Registre Français de la Mucoviscidose - Bilan des données 2022

## EN DIRECT DES AGENCES

## Actualités

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM, entre le 22 mars et le 03 septembre 2024, que nous reproduisons telles quelles dans un souci de transmission/diffusion de l'information délivrée par les agences à la communauté médicale.

Pour le VIGINEWS dématérialisé, vous pouvez cliquer sur le lien en vert pour consulter l'intégralité des informations.

### Pharmacovigilance

→ **Campagne vaccinale contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : les données recueillies après la première dose confirment le profil de sécurité du vaccin GARDASIL 9®**

Les données disponibles à ce jour confirment que le profil de sécurité de l'ensemble des vaccins utilisés contre le HPV est bien établi après plus de 15 ans d'utilisation et 300 millions de doses administrées dans le monde : ils sont sûrs et efficaces.

Depuis octobre 2023, 46 cas d'effets indésirables ont été déclarés à la suite d'une vaccination contre les cancers HPV dans le cadre de la campagne vaccinale dans les collèges.

Chez les personnes vaccinées ayant déclaré un effet indésirable dans le cadre de la campagne, l'âge moyen est de 12,3 ans. Ces effets déclarés sont principalement survenus chez des garçons. Si les données de vaccination par sexe ne sont pas disponibles à ce jour, cela peut néanmoins témoigner d'une proportion plus grande des injections chez les garçons pendant la campagne, contrairement à la période précédente où les jeunes filles



étaient historiquement plus vaccinées que les garçons.

L'analyse des cas montre qu'il s'agit majoritairement d'effets post-vaccinaux connus et non graves de GARDASIL 9®. Il s'agit par exemple de réactions au site d'injection du vaccin (rougeurs, douleurs et/ou inflammation), de céphalées, de sensations de vertige, de troubles gastro-intestinaux, de fièvre ou de fatigue. Tous ces effets peuvent apparaître rapidement après la vaccination et durent peu de temps.

Durant cette période, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié : cela signifie qu'il n'y a pas eu de nouveau risque soupçonné d'être en lien avec le vaccin. La surveillance renforcée mise en place par l'ANSM se poursuit tout au long de la campagne vaccinale avec une vigilance particulière sur les effets indésirables graves et inattendus (non listés dans le résumé des caractéristiques du produit ou la notice).

En raison d'un risque de malaise et de syncope parfois sans symptômes pré-synopaux, en particulier chez les adolescents, les personnes recevant le vaccin doivent être surveillées pendant 15 minutes après l'injection du vaccin.

→ **CAR-T cells (thérapie génique) : identification d'un risque de cancers secondaires liés aux cellules T**

Le PRAC a confirmé que des cancers secondaires liés aux cellules T peuvent survenir après un traitement par CAR-T cells.

Il est question d'une tumeur maligne secondaire (cancer secondaire) lorsqu'un patient atteint d'un cancer (présent ou passé) développe un deuxième cancer différent du premier cancer.

Le comité a évalué les données relatives à 38 cas de cancers secondaires liés aux cellules T, rapportés parmi environ 42 500 patients traités avec des CAR-T cells. Des prélèvements biologiques ont été testés dans la moitié des cas, révélant la présence de la construction génétique des CAR-T cells dans 7 cas. Cela suggère, pour ces derniers cas, que les CAR-T cells ont pu jouer un rôle dans le développement de ces cancers secondaires.

Des cas ont été rapportés dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration de CAR-T cells. Les patients traités avec ces médicaments doivent être surveillés tout au long de leur vie pour détecter la présence éventuelle de cancers secondaires.

→ **COLPRONE®, DEPO PROVERA® et SURGESTONE® : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome**

Ces nouvelles recommandations ont été établies avec le comité scientifique temporaire (CST) constitué de professionnels et associatifs qui accompagne l'ANSM dans le suivi du risque de méningiomes associés aux progestatifs. Elles font suite aux résultats d'une nouvelle étude conduite par EPIPHARE qui a montré que l'utilisation prolongée de promégestone (SURGESTONE®, 0,5 mg, 0,250 mg, 0,125 mg, comprimé), de médrogestone (COLPRONE® 5 mg, comprimé) ou d'acétate de médroxyprogestérone (DEPO PROVERA® 150 mg / 3 ml, suspension injectable) est associée à un surrisque de méningiome.

A contrario, les résultats pour les stérilets au lévonorgestrel 13,5 et 52 mg, ne montrent pas de surrisque de méningiome. De même, l'exposition à la progestérone (par voie orale, intra-vaginale et cutanée) (UTROGESTAN® et génériques) et à la dydrogestérone (DUPHASTON®, CLIMASTON®) n'a pas été associée significativement à un surrisque de chirurgie de méningiome. Cette étude, réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie, n'a pas permis de déterminer un risque de méningiome pour le dienogest (VISANNE® et génériques) car il est remboursé uniquement depuis 2020. Des études complémentaires sont donc à envisager.

Les recommandations d'utilisation et de surveillance pour COLPRONE® et DEPO PROVERA® sont détaillées sur le [site de l'ANSM](#).

→ **Acétate de glatiramère : des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois voire des années après l'instauration du traitement**

**Erreurs médicamenteuses**

→ **La liste des *never events* est actualisée**

La nouvelle liste des *never events*, événements liés à des erreurs médicamenteuses évitables et graves, a été publiée dans le [Bulletin officiel santé du 31 mai 2024](#). Cette mise à jour fait suite à des signalements d'erreurs impliquant des médicaments à marge thérapeutique étroite que l'ANSM continue de recevoir et pour les-

quelles elle a identifié de nouvelles situations à risques. Quatre nouveaux *never events* ont été ajoutés (surdosage en lidocaïne par voie intraveineuse, erreur d'utilisation de la colchicine, erreur d'utilisation de la méthadone et mauvais usages de fluoropyrimidine) et certains déjà inscrits ont été modifiés et/ou complétés (erreur de schéma d'administration du méthotrexate, erreur de médicaments utilisés en anesthésie ou réanimation, erreur de programmation de dispositifs d'administration).

**Bon usage**

→ **Modification des conditions de prescription et de délivrance de certaines *biothérapies* utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques**

Désormais, certaines biothérapies administrées par voie sous-cutanée dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, pneumologie, allergologie, oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie, peuvent être initiées en ville par les médecins spécialistes concernés.

En 2019, l'ANSM avait supprimé l'obligation d'une réévaluation annuelle auprès d'un spécialiste hospitalier pour certaines biothérapies, permettant ainsi leur renouvellement en ville par des médecins spécialistes. Aujourd'hui, cette nouvelle modification permet que la prescription de certaines biothérapies puisse être initiée en ville. Elle est fondée sur l'expérience acquise dans leur utilisation et prend en compte leur profil de sécurité. Cette décision a été prise après consultation des conseils nationaux professionnels, des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des associations de patients. Elle ne s'applique qu'aux biothérapies pour lesquelles le traitement est administré par voie sous-cutanée.

De plus, pour les patients présentant des pathologies complexes et/ou imbriquées (ex : asthme et psoriasis), une concertation interprofessionnelle, si possible dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), est recommandée afin de pouvoir décider de la biothérapie la plus adaptée.

À compter du 17 avril, la liste des biothérapies concernées par cette modification et qui pourront être initiées en ville sont disponibles sur le [site ANSM](#).

→ **Tramadol : moins de comprimés dans les boîtes pour un meilleur usage**  
 Depuis plusieurs années, le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) observe une augmentation des signalements d'abus et de dépendance avec le tramadol, en particulier dans un contexte de mésusage. Afin de réduire ces risques, l'ANSM a limité en 2020 la durée de prescription à 12 semaines.

En complément, l'ANSM a demandé en janvier 2023 aux laboratoires qui commercialisent des médicaments à base de tramadol de mettre à disposition des boîtes de 10 ou 15 comprimés ou gélules, adaptées aux traitements de courte durée. Les

conditionnements plus importants, adaptés à des traitements de plus longue durée, restent disponibles.

Utilisé dans le traitement de certaines douleurs modérées et sévères, le tramadol est l'antalgique opioïde le plus prescrit en France. Comme tous les autres opioïdes, il peut exposer à des risques d'abus, de mauvais usage, de dépendance et de surdosage. Ces risques existent particulièrement lorsqu'il est mal utilisé, c'est-à-dire à des doses supérieures aux doses recommandées ou sur une durée prolongée, ou en dehors de ses indications (par exemple comme sédatif pour mieux dormir, ou pour réduire l'anxiété), mais aussi lorsqu'il est pris aux doses recom-

mandées et/ou sur une courte période. La dépendance au tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement : nervosité, agitation, anxiété, insomnie, tremblements, sudation, diarrhée. Cela peut conduire un patient à prolonger la prise de tramadol alors qu'il n'a plus de douleur ou que celle-ci est d'intensité légère. L'enquête d'addictovigilance sur le tramadol montre la persistance des signalements d'abus et de dépendance dans des contextes de mésusage ou d'usage détourné.

Dès le 1<sup>er</sup> décembre 2024, le tramadol comme la codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

*Al Balkhi MH, Moragny J, Laville SM, et al. Medication-overuse headache: A pharmacovigilance study in France. Therapie. 2024 Feb 24;S0040-5957(24)00032-5.*

Les céphalées par abus médicamenteux (CAM) font partie des troubles neurologiques parmi les plus coûteux pour l'Assurance Maladie, notamment avec une augmentation des arrêts de travail. Elles sont définies comme un type de céphalée qui se développe lorsqu'un individu utilise des médicaments de manière constante et excessive pendant une période prolongée de plus de trois mois.

Cette étude française menée sur la base nationale de pharmacovigilance porte sur l'analyse rétrospective des effets indésirables médicamenteux associés aux céphalées de surconsommation, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance de janvier 2000 à juin 2023. Sur 2 674 cas de céphalées, 2 542 cas ont été retenus après exclusion des intoxications volontaires et des overdoses accidentelles. Après la recherche de 7 mots-clés dans le commentaire de la déclaration (abus, aggravation, antalgique, chronique, quotidien, retrait, consommation), 234 cas répondant à la définition des CAM ont été retenus. Au total, 473 médicaments suspects ont été mis en cause. Dans près de la moitié des cas, un seul traitement était considéré comme suspect et parmi eux 60% des patients ne prenaient pas d'autres médicaments.

Dans 84,2 % des cas CAM se manifestaient uniquement par des céphalées per-

sistantes, et dans 15,8 % des cas, étaient associés des confusions, étourdissements, nausées, insomnies et anxiétés. Plus de la moitié des notifications ont été classées comme graves, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, mais aucune n'a donné lieu à un décès, à une mise en jeu du pronostic vital ou à une incapacité/invalidité.

Les médicaments suspectés ont été arrêtés dans 64,1 % des cas (150/234) avec un sevrage médicamenteux réussi dans 84,6 % des cas (127/150), ce qui représente 54,3 % de la population de cette étude (127/234). Une évolution défavorable est notée dans 25,6 % des cas (9,8 % avec un échec de sevrage et 15,8 % avec un traitement non interrompu). D'après les auteurs, la présence de troubles addictifs pourrait expliquer l'absence d'interruption des traitements.

Les analgésiques ont été les plus fréquemment signalés (63 %) : triptans et dérivés de l'ergot (23,7 %), opioïdes seuls ou en association (19,9 %), et paracétamol seul ou en association (16,5 %). Les principaux opioïdes étaient le dextropropoxyphène (38,3 %), la codéine (35,1 %) ou le tramadol (23,4 %). La morphine ne constituait que 3,2 % des opioïdes. Les opioïdes étaient associés au paracétamol dans 76,6 % des cas. Les AINS représentaient 12,7 % des médicaments impliqués

pour lesquels la plupart des patients souffraient de migraine préexistante.

Les antiépileptiques et les psychotropes représentaient 6,6 % et 6,1 % des médicaments impliqués.

Les principales limites soulignées par les auteurs concernent la sous-notification et l'absence de données dans les commentaires permettant de classer certains cas de céphalées en CAM. Par ailleurs, le lien médicament-CAM était considéré comme incertain dans 2/3 des notifications.

→ **Cette étude illustre le risque de survenue de céphalées par abus médicamenteux en particulier chez les patients traités au long cours pour des migraines/céphalées de tension par des triptans, des dérivés ergotés, des opioïdes, paracétamol ou des AINS. Le traitement comprend l'arrêt des médicaments, associé à des conseils et à un accompagnement pour aider au sevrage et à la prévention des rechutes. Ceci pourrait réduire les coûts socio-économiques attribués à la fois au coût des médicaments et aux arrêts de travail pour maladie.**



## CRPV de Nantes

### Comité de rédaction :

**Dr Gwenaëlle VEYRAC**, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

**Dr Anne-Lise RUELLAN**, Praticien hospitalier

**Dr Caroline JOYAU**, Praticien attaché

**Dr Emmanuel GACHINIARD**, Praticien Hospitalier Contractuel

## CRPV de Angers

### Comité de rédaction :

**Pr Marie BRIET**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV

**Dr Laurence LAGARCE**, Praticien hospitalier

**Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN**, Praticien hospitalier

**Dr Guillaume DRABLIER**, Praticien hospitalier

**Dr Marina BABIN**, Assistante spécialiste

**Mme Myriam MELLOU**, interne en pharmacie

## Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables



**Vous exercez dans le 44 ou 85**

**CRPV NANTES**

9 quai Moncoussu, 44 093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : [pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)

Email sécurisé : [Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr](mailto:Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr)

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



**Vous exercez dans le 49, 53 ou 72**

**CRPV ANGERS**

4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : [pharmacovigilance@chu-angers.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr)

Email sécurisé : [Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr](mailto:Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr)

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>