

Guide de prescription

HPN

Hémoglobinurie
Paroxystique Nocturne

SHUa

Syndrome Hémolytique
et Urémique atypique

NMOSD

Maladie du spectre
de la neuromyéélite optique

MAg

Myasthénie Acquisée
généralisée réfractaire

SOMMAIRE

SOLIRIS®

Informations
importantes

PAGE 07

HPN

Hémoglobinurie
Paroxystique Nocturne

PAGE 17

SHUa

Syndrome Hémolytique
et Urémique atypique

PAGE 21

MAg

Myasthénie Acquisse
généralisée réfractaire

PAGE 25

NMOSD

Maladie du spectre
de la neuromyéélite optique

PAGE 27

Recommandations
vaccinales et
antibioprophylactiques

PAGE 29

QU'EST-CE QUE SOLIRIS® ?

SOLIRIS® est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9.

SOLIRIS® préserve les protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes, au déclenchement de la réponse immunitaire (aussi bien humorale que cellulaire) et à la clairance des complexes immuns.

Chez les patients atteints d'**Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)**, SOLIRIS® inhibe l'hyperactivation non contrôlée de la voie terminale du complément et l'hémolyse intravasculaire induite.

Chez les patients atteints de **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)**, SOLIRIS® inhibe l'hyperactivation de la voie terminale du complément en réduisant le processus de la microangiopathie thrombotique systémique chronique. Le SHUa est une maladie génétique caractérisée par une dysrégulation du système du complément – activé en permanence et normalement hautement régulé. Dans le SHU atypique, l'activation continue et non contrôlée du complément provoque une anémie hémolytique avec des schizocytes, une thrombopénie, une altération des cellules endothéliales, un processus inflammatoire et prothrombotique liés à la microangiopathie thrombotique systémique (MAT systémique) touchant de nombreux organes, microvaisseaux des reins, du cerveau, du cœur et de l'appareil digestif. SOLIRIS® se lie spécifiquement à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a (puissante anaphylatoxine) et empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. SOLIRIS® inhibe/contrôle la MAT médiée par la voie terminale du complément.

Chez les patients atteints de **Myasthénie acquise généralisée (MAG)** réfractaire, l'activation incontrôlée de la voie terminale du complément et les lésions morphologiques induites par le complément à la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire qui en résultent sont bloquées par le traitement par SOLIRIS®.

Chez les patients atteints de la **maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)**, l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément causée par les auto anti-corps dirigés contre l'aquaporine 4 (AQP4) provoque la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) et une inflammation médiée par la protéine C5a. Il en résulte une nécrose des astrocytes et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que la mort des oligodendrocytes et des neurones environnants. L'administration chronique de SOLIRIS® induit une inhibition immédiate, complète et durable de l'activité de la voie terminale du complément.

INDICATIONS DE SOLIRIS®

Soliris® est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).**
Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP).
- **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique)**
(voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP).

Soliris® est indiqué chez l'adulte pour le traitement de :

- **Myasthénie acquise généralisée (MAG)** réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP).
- **Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)** chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP).

La prescription de SOLIRIS® est réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en neurologie.



SOLIRIS® doit être administré par un professionnel de santé et sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques, rénaux, neuromusculaires ou neuro-inflammatoires.

La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients ayant bien toléré les perfusions administrées en milieu hospitalier. La décision d'un patient de recevoir les perfusions à domicile doit être prise après une évaluation par le médecin traitant et sur recommandation de celui-ci. Les perfusions à domicile doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié.

Les données de sécurité concernant les perfusions à domicile sont limitées. Des précautions supplémentaires au domicile sont recommandées, comme la disponibilité d'un traitement d'urgence pour les réactions à la perfusion ou l'anaphylaxie.

Pour une information complète, consultez les mentions légales de Soliris® disponibles en flashant ce QR Code ou directement sur www.alexionpharma.fr. Le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament est accessible directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>.



COMMENT SE PRESENTE CE GUIDE ?



Vous trouverez ci-après les informations de sécurité relatives à SOLIRIS® **toutes indications confondues**, ainsi que des informations pratiques pour l'instauration du traitement.

Une section spécifique à chacune des indications est identifiée par des onglets.

Les **recommandations vaccinales et antibioprophylactiques chez les patients traités par SOLIRIS®** se trouvent en fin de document.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SECURITE DE SOLIRIS® TOUTES INDICATIONS CONFONDUES

Du fait de son mécanisme d'action, SOLIRIS® augmente le risque de développer une infection grave et une septicémie, notamment une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

Il est donc nécessaire de prendre certaines mesures avant l'initiation du traitement par SOLIRIS® afin de réduire les risques d'infection et d'évolution défavorable d'une infection.

Il est indispensable d'assurer une prise en charge prophylactique du patient comme indiqué ci-dessous :

➤ **Vacciner** le patient contre *Neisseria meningitidis* **au moins 2 semaines avant la première perfusion de SOLIRIS®** à moins que le risque de retarder le traitement par SOLIRIS® ou le risque d'activation du complément amplifiée par la vaccination soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque.

➤ En cas de traitement en urgence, vacciner le patient ET le traiter par une antibioprofylaxie appropriée.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande la vaccination par **un vaccin quadrivalent méningococcique A,C,Y,W135 conjugué et un vaccin recombinant contre le méningocoque B** (selon l'âge du patient et les schémas respectifs des Autorisations de Mise sur le Marché des vaccins).

➤ **Le HCSP recommande également que les personnes vivant dans l'entourage proche du patient soient vaccinées contre les méningocoques A, B, C, Y, W.**

➤ **HPN et SHUa** : Si le patient a moins de 18 ans, le vacciner contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque au moins 2 semaines avant le début du traitement par SOLIRIS®, conformément aux recommandations vaccinales nationales valables pour chaque tranche d'âge.

➤ La vaccination peut sur-activer le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'**HPN**, le **SHUa**, la **MAg** ou la **NMOSD** peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, comme l'hémolyse (**HPN**), une microangiopathie thrombotique (MAT) (**SHUa**), une exacerbation de la myasthénie acquise (**MAg**) ou une poussée (**NMOSD**).

Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

- **Revacciner** le patient conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Pour plus d'information, veuillez-vous référer au calendrier vaccinal en vigueur en consultant le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
- La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. La vaccination peut également être contre-indiquée chez certains patients. **Pour tous les patients (vaccinés ou non), les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte.** Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par SOLIRIS®. La septicémie est une manifestation fréquente des infections à méningocoque chez les patients traités par SOLIRIS®.
- **Prescrire à votre patient une antibioprophylaxie adaptée et le traiter pendant toute la durée du traitement par SOLIRIS® et jusqu'à 60 jours après l'arrêt du traitement (voir l'onglet « recommandations vaccinales et antibioprophylactiques chez les patients traités par SOLIRIS® »).**

- **Compléter l'attestation écrite de vaccination/antibioprophylaxie** (jointe à ce guide) et la transmettre à la pharmacie, qui la complètera à son tour, pour transmission à Alexion. **Cette attestation est obligatoire avant toute commande de SOLIRIS®.** L'expédition de SOLIRIS® ne sera possible qu'après vérification par Alexion, sur la base d'une confirmation écrite, que le patient a bien reçu une vaccination antiméningococcique et/ou une antibioprophylaxie (conformément à l'AMM).

Formule d'attestation de vaccination/antibioprophylaxie pour SOLIRIS®. Le formulaire est divisé en plusieurs sections :

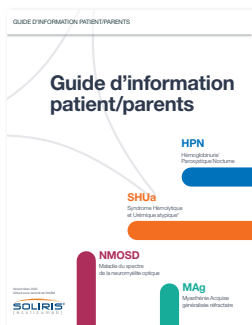
- 1. IDENTIFICATION DU PATIENT :** Nom, Prénom, Date de naissance, Sexe, Adresse, Téléphone, Email.
- 2. IDENTIFICATION DE LA PHARMACIE :** Nom, Adresse, Téléphone, Email.
- 3. IDENTIFICATION DE LA PRESCRIPTION :** Date de prescription, Nom du médecin, Spécialité, Adresse de la clinique/hôpital.
- 4. IDENTIFICATION DE LA PRESCRIPTION :** Date de prescription, Nom du médecin, Spécialité, Adresse de la clinique/hôpital.
- 5. IDENTIFICATION DE LA PRESCRIPTION :** Date de prescription, Nom du médecin, Spécialité, Adresse de la clinique/hôpital.

Le formulaire est à compléter par la pharmacie et à transmettre à Alexion.

- **Informier et sensibiliser** le patient et/ou les parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS® sur le risque d'infection méningococcique et d'autres infections graves :
 - Leur expliquer pourquoi une prise en charge prophylactique telle qu'elle est décrite précédemment est nécessaire
 - Leur apprendre à reconnaître les signes et symptômes d'infections potentiellement graves (ou septicémie) qui nécessitent une prise en charge médicale immédiate
 - Leur expliquer l'objectif de la carte de surveillance patient et pourquoi ils doivent la conserver sur eux en permanence
 - Les informer à propos de la prévention des infections à gonocoque
 - Leur donner des conseils pratiques sur la prévention contre les infections à Aspergillus

- Pour vous aider, un **kit d'initiation** de traitement contenant des informations importantes sur SOLIRIS® vous sera fourni, **afin que vous le remettiez à chaque patient et/ou parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS®.**

Ce kit d'initiation de traitement contient :




- le **Guide d'information patient/parents** : apporte au patient et/ou aux parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS® des informations relatives à la maladie, au traitement par SOLIRIS®, et aux mises en garde liées aux infections sévères.
- le document sur les « **informations importantes sur le traitement de votre enfant par SOLIRIS®** » est destiné aux parents/tuteurs légaux d'enfant atteint d'**HPN** ou de **SHUa** et aux personnes en charge de la garde de l'enfant traité.

- la **Carte de surveillance patient** : rappelle les différents symptômes qui nécessitent une prise en charge médicale immédiate, et précise que le patient mentionné sur la carte est traité par SOLIRIS® ; elle indique le nom et le numéro de téléphone du médecin prescripteur. Leur expliquer qu'ils doivent la conserver sur eux en permanence et la présenter à tout professionnel de santé qu'ils consultent.



- **Expliquer ces documents** au patient et/ou aux parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par **SOLIRIS®** pour qu'ils soient bien informés sur les bénéfices et les risques liés au traitement par Soliris®, ainsi que sur les risques d'infections potentiellement graves et leurs signes et symptômes :
 - Maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements
 - Maux de tête accompagnés de raideur de la nuque ou du dos
 - Fièvre
 - Eruption cutanée
 - Confusion
 - Douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux
 - Sensibilité à la lumière
- **Inform** le patient ou les parents/tuteurs légaux d'enfants des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir **une prise en charge médicale** immédiate en cas de suspicion d'infection.
- **S'assurer** que le patient et/ou les parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS® ont bien compris les informations transmises.
- S'il s'agit d'un patient atteint d'**HPN** ou de **SHUa**, les informer sur l'existence d'un registre (voir onglets spécifiques **HPN** et **SHUa**).

- **Planifier** et convenir avec le patient et/ou les parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par **SOLIRIS**[®] du calendrier des administrations.
- **Pendant le traitement, surveiller** le patient pour dépister tout signe précoce d'infection méningococcique, l'examiner immédiatement en cas de suspicion d'infection et le traiter par une antibiothérapie appropriée si nécessaire.



Sensibiliser les parents ou tuteurs légaux de nouveau-nés ou de nourrissons au fait que les symptômes typiques de maux de têtes, fièvre et raideur de la nuque peuvent être difficiles à déceler. Une diminution de l'activité, une irritabilité, des vomissements et un refus de s'alimenter sont d'autres symptômes auxquels il faut être vigilant chez les bébés.

- **Les avertir** sur les risques d'une interruption du traitement (voir paragraphe sur l'interruption du traitement dans la section spécifique à chacune des indications).

PROFIL DE SECURITÉ

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'eculizumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Le traitement par SOLIRIS® ne doit pas être initié, chez les patients :
 - Présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue
 - Sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis*, à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée

SUJETS ÂGÉS

SOLIRIS® peut être administré à des patients de 65 ans ou plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement aux personnes âgées, bien que l'expérience avec SOLIRIS® chez ce type de patients soit encore limitée.

POPULATION PÉDIATRIQUE

Chez l'enfant et l'adolescent atteints d'**HPN** inclus dans l'étude pédiatrique, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'**HPN**. L'effet indésirable le plus fréquent reporté dans la population pédiatrique était la céphalée.

Chez les patients atteints de **SHU atypique**, le profil de sécurité chez l'adolescent (âgé de 12 ans à moins de 18 ans) est cohérent avec celui observé chez l'adulte. Chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) inclus dans les études cliniques, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez l'adulte atteint de **SHU atypique**. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques apparaît similaire.

SOLIRIS® n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques présentant une **MAg**.

Le profil de sécurité n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents atteints de **NMOSD** et fait l'objet d'un développement clinique ultérieur.

INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

La sécurité et l'efficacité de SOLIRIS® n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Traitement par IgIV

Un traitement chronique par immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuses (IgIV) peut interférer avec le mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux, tels que l'eculizumab, induit par le récepteur Fc néonatal (FcRn) endosomal et donc diminuer les concentrations sériques d'eculizumab.

Traitement anticoagulant

Le traitement par SOLIRIS® ne doit pas modifier le traitement par anticoagulant.

Traitements immunosuppresseurs

En cas d'arrêt ou de diminution de la dose du traitement de fond immunosuppresseur, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes de poussée éventuelle de la **NMOSD**.

Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

Lorsque les traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques sont diminués, ou interrompus, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes d'exacerbation de la maladie.

RÉACTIONS À LA PERFUSION

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, l'administration de SOLIRIS® peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie). Toutefois, au cours des essais cliniques, aucun patient atteint d'HPN, de SHUa, de MAg ou de NMOSD n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par SOLIRIS®.

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion.

Si un effet indésirable se produit pendant l'administration de SOLIRIS®, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin.

- Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.
- Chez les patients présentant des réactions sévères à la perfusion, l'administration de SOLIRIS® doit être interrompue ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.

CÉPHALÉES

Lors des essais cliniques, certains patients ont présenté des céphalées après la perfusion de SOLIRIS®. Les céphalées avaient tendance à survenir après la première ou les deux premières perfusions, mais n'ont pas persisté par la suite. Ces céphalées répondent généralement à de simples analgésiques et ne nécessitent pas de traitement prophylactique.

INFECTIONS SYSTÉMIQUES

Infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*)

- Une infection de tout sérotype peut survenir. Ce risque justifie les mesures de vaccination et d'antibioprophylaxie présentées dans ce guide.
- La septicémie à méningocoque est l'effet indésirable le plus grave rapporté.

AUTRES INFECTIONS SYSTÉMIQUES

(autres que *Neisseria meningitidis*)

- Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par SOLIRIS® doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives (en particulier à *Neisseria* et des bactéries encapsulées).
- Des infections graves à *Neisseria sp.* (autres que *Neisseria meningitidis*), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées. Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes. Les médecins doivent informer les patients à propos de la prévention des infections à gonocoque.

- Des cas d'infection à *Aspergillus*, dont certains fatals, ont également été rapportés chez les patients traités par SOLIRIS®. Il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque associés comme l'utilisation à long terme de corticostéroïdes, les traitements immunosuppresseurs, une pancytopenie sévère, l'exposition à des chantiers de construction ou de démolition ainsi qu'une insuffisance pulmonaire ou une infection à *Aspergillus* préexistantes. Si un de ces facteurs de risque est identifié, il est recommandé de prendre des mesures appropriées avant de débiter le traitement par SOLIRIS® pour réduire le risque d'infection à *Aspergillus*.

Des conseils pratiques doivent être apportés au patient pour réduire le risque d'infection à *Aspergillus*.

IMMUNOGÉNICITÉ

Dans de rares cas, des réponses en anticorps ont été détectées chez les patients traités par SOLIRIS®. Il n'a pas été observé de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

EXCIPIENTS

SOLIRIS® contient 5 mmol de sodium par flacon. Ceci doit être pris en compte chez les patients nécessitant un régime à apports contrôlés en sodium.

Pour une information spécifique sur chaque indication,
veuillez vous référer aux sections identifiées par des onglets

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou *via* le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

MODE D'ADMINISTRATION

SOLIRIS® est présenté en flacon de 30 mL de solution à usage unique (300 mg d'eculizumab).

Avant administration, la solution SOLIRIS® doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et un changement de coloration.


La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.

SOLIRIS® ne doit être administré qu'en **perfusion intraveineuse** et doit être dilué à la concentration finale de 5 mg/mL avant l'administration en ajoutant comme diluant dans la poche pour perfusion : du chlorure de sodium à 0,9 %, du chlorure de sodium à 0,45 % ou du dextrose à 5 % dilué dans de l'eau.

La solution diluée est un liquide limpide et incolore sans particule visible en suspension.



NE PAS ADMINISTRER EN INJECTION INTRAVEINEUSE DIRECTE OU EN BOLUS

- 
- Laisser la solution diluée atteindre la température ambiante (18 °C- 25 °C) en l'exposant à l'air ambiant.
 - La solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe volumétrique. La durée totale de perfusion **ne doit pas dépasser 2 heures chez l'adulte et 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.**
 - Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de la lumière pendant son administration au patient.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ET DE CONSERVATION

- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.



NE PAS CONGELER

Les flacons de SOLIRIS® dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours au maximum.** À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

- Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

HPN

Hémoglobinurie
Paroxystique
Nocturne

POSOLOGIE

Le schéma posologique (tableau 1) comprend : **une phase initiale** suivie d'**une phase d'entretien**.

Avant le traitement	Phase initiale					Phase d'entretien				
≥ 2 semaines avant le début du traitement	Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> pour tous les patients	ADULTES Dose de SOLIRIS®	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg puis 900 mg tous les 14 jours + ou - 2 jours
	Nombre de flacons	2	2	2	2	3	-	3	-	3
Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> et pneumocoque pour les patients de moins de 18 ans	ENFANTS Dose de SOLIRIS® ≥ 40kg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg puis 900 mg tous les 14 jours + ou - 2 jours
	Nombre de flacons	2	2	2	2	3	-	3	-	3
	30 à <40kg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg	-	900 mg et toutes les 2 semaines par la suite
	Nombre de flacons	2	2	3	-	3	-	3	-	3
	20 à <30kg	600 mg	600 mg	600 mg	-	600 mg	-	600 mg	-	600 mg et toutes les 2 semaines par la suite
	Nombre de flacons	2	2	2	-	2	-	2	-	2
	10 à <20kg	600 mg	300 mg	-	300 mg	-	300 mg	-	300 mg et toutes les 2 semaines par la suite	-
	Nombre de flacons	2	1	-	1	-	1	-	1	-
	5 à <10kg	300 mg	300 mg	-	-	300 mg	-	-	300 mg et toutes les 3 semaines par la suite	-
	Nombre de flacons	1	1	-	-	1	-	-	1	-
Antibioprophylaxie										

Tableau 1 - Schéma posologique

- **L'administration aux doses et dates prévues** est essentielle pour le contrôle de l'hémolyse chronique.
- Les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion.

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

L'HPN étant une maladie chronique, le traitement par SOLIRIS® doit être poursuivi **durant toute la vie du patient**, à moins que l'interruption de SOLIRIS® ne soit cliniquement justifiée.

En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement par SOLIRIS®, les patients doivent être maintenus sous **surveillance pendant au moins 8 semaines, afin de déceler les éventuels signes et symptômes d'hémolyse intravasculaire grave** ou toute autre réaction.

Une **hémolyse grave** est mise en évidence par :

Taux sériques de LDH > taux de LDH avant traitement

+

Un des signes suivants :

- > Diminution de la taille du clone HPN > 25% en une semaine ou moins
- > Hb < 5 g/dl ou baisse Hb > 4 g/dl en une semaine ou moins
- > Angor
- > Modification de l'état mental
- > Augmentation de 50% du taux sérique de créatinine
- > Thrombose



En cas d'apparition d'une hémolyse grave, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés :

Transfusion sanguine
(concentrés érythrocytaires)

ou

Exsanguinotransfusion
si le clone HPN érythrocytaire
est > 50 % des érythrocytes
totaux (mesuré par cytométrie
en flux)

+

Anticoagulants

+

Corticostéroïdes

OU

Reprise du traitement
par SOLIRIS®

REGISTRE DES PATIENTS ATTEINTS D'HPN

Si vous le souhaitez, vous pouvez participer au **registre de suivi de patients atteints d'HPN traités ou non par SOLIRIS®**. Ce registre a pour but d'améliorer les connaissances sur l'HPN et d'assurer un suivi du profil de sécurité d'emploi de SOLIRIS®.

Vous devez informer les patients de l'existence de ce registre et pour tout patient acceptant de participer à ce registre, vous devrez lui remettre un **formulaire de consentement** éclairé qu'il vous retournera signé.

SHUa

Syndrome
Hémolytique
et Urémique atypique

POSOLOGIE

Le schéma posologique (Tableau 1) comprend une **phase initiale** suivie d'une **phase d'entretien**.

Avant le traitement	Phase initiale				Phase d'entretien					
≥ 2 semaines avant le début du traitement	Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> pour tous les patients	ADULTES Dose de SOLIRIS®	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1 200 mg	-	1 200 mg	-	1 200 mg puis 1200 mg tous les 14 jours + ou - 2 jours
	Nombre de flacons	3	3	3	3	4	-	4	-	4
Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> et pneumocoque pour les patients de moins de 18 ans	ENFANTS Dose de SOLIRIS® ≥ 40kg	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1 200 mg	-	1 200 mg	-	1 200 mg puis 1200 mg tous les 14 jours + ou - 2 jours
	Nombre de flacons	3	3	3	3	4	-	4	-	4
	30 à <40kg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg	-	900 mg et toutes les 2 semaines par la suite
	Nombre de flacons	2	2	3	-	3	-	3	-	3
	20 à <30kg	600 mg	600 mg	600 mg	-	600 mg	-	600 mg	-	600 mg et toutes les 2 semaines par la suite
	Nombre de flacons	2	2	2	-	2	-	2	-	2
	10 à <20kg	600 mg	300 mg	-	300 mg	-	300 mg	-	300 mg et toutes les 2 semaines par la suite	-
	Nombre de flacons	2	1	-	1	-	1	-	1	-
	5 à <10kg	300 mg	300 mg	-	-	300 mg	-	-	300 mg et toutes les 3 semaines par la suite	-
	Nombre de flacons	1	1	-	-	1	-	-	1	-
Antibioprophylaxie										

Tableau 1 - Schéma posologique

- **L'administration aux doses et dates prévues** est essentielle pour le contrôle de la microangiopathie thrombotique dans le SHU atypique.
- Les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion.

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

Le SHU atypique étant une maladie chronique, le traitement par SOLIRIS® doit être poursuivi **durant toute la vie du patient**, à moins que l'interruption de SOLIRIS® ne soit cliniquement justifiée.

Des complications de MAT ont été observées chez certains patients à partir de 4 semaines après l'interruption du traitement par SOLIRIS® et jusqu'à 127 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée uniquement si elle est médicalement justifiée.

Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par SOLIRIS®, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT. Après l'interruption du traitement par SOLIRIS®, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique.

Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par (i) deux des mesures suivantes ou la répétition d'une de ces mesures : baisse de la numération plaquettaire d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou à la valeur la plus élevée sous SOLIRIS®; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous SOLIRIS® ; ou augmentation des LDH sériques d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous SOLIRIS® ; ou (ii) l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

En cas d'apparition de complications sévères de MAT après l'arrêt du traitement par SOLIRIS®, il doit être envisagé : une reprise du traitement par SOLIRIS®, un traitement symptomatique avec PP ou EP/transfusion de PFC, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une dialyse pour la fonction rénale, une ventilation mécanique pour la fonction respiratoire ou un traitement anticoagulant.

REGISTRE DES PATIENTS ATTEINTS DE SHU atypique

Si vous le souhaitez, vous pouvez participer au **registre de suivi de patients atteints de SHU atypique traités ou non par SOLIRIS®**. Ce registre a pour but d'améliorer les connaissances sur le SHU atypique et d'assurer un suivi du profil de sécurité d'emploi de SOLIRIS®.

Vous devez informer les patients de l'existence de ce registre et pour tout patient acceptant de participer à ce registre, vous devrez lui remettre un **formulaire de consentement** éclairé qu'il vous retournera signé.

MAG

Myasthénie

Acquise généralisée
réfractaire

SCHÉMA POSOLOGIQUE (CHEZ L'ADULTE)

Le schéma posologique (Tableau 1) comprend une **phase initiale** suivie d'une **phase d'entretien**.

Avant le traitement	Phase initiale				Phase d'entretien					
≥ 2 semaines avant le début du traitement	Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> pour tous les patients	ADULTES Dose de SOLIRIS®	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1 200 mg	-	1 200 mg	-	1 200 mg puis 1200 mg tous les 14 jours + ou - 2 jours
	Nombre de flacons	3	3	3	3	4	-	4	-	4
Antibioprophylaxie										

Tableau 1 - Schéma posologique

- **L'administration aux doses et dates prévues** est essentielle pour le contrôle de la MAg réfractaire.
- Les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion.

Dans les études cliniques menées dans la MAg, les patients ont poursuivi les traitements immunosuppresseurs et anticholines- térasiques pendant le traitement par SOLIRIS®.

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

La MAg réfractaire étant une maladie chronique, le traitement par SOLIRIS® doit être poursuivi **durant toute la vie du patient**, à moins que l'interruption de SOLIRIS® ne soit cliniquement justifiée.

La MAg réfractaire étant une maladie chronique, l'utilisation de Soliris dans le traitement de la MAg réfractaire n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique. En cas d'arrêt du traitement par SOLIRIS®, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'exacerbation importante de la maladie ou de rechute.

NMOSD

Maladie du spectre
de la neuromyéélite
optique

SCHÉMA POSOLOGIQUE (CHEZ L'ADULTE)

Le schéma posologique (Tableau 1) comprend une **phase initiale de 4 semaines** suivie d'une **phase d'entretien**.

Avant le traitement	Phase initiale				Phase d'entretien					
≥ 2 semaines avant le début du traitement	Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vaccination contre <i>Neisseria meningitidis</i> pour tous les patients	ADULTES Dose de SOLIRIS®	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1 200 mg	-	1 200 mg	-	1 200 mg puis 1200 mg tous les 14 jours + ou - 2 jours
	Nombre de flacons	3	3	3	3	4	-	4	-	4
Antibioprophylaxie										

Tableau 1 - Schéma posologique

Les patients qui recevaient un immunosuppresseur comme traitement de fond au moment de l'inclusion dans les études cliniques menées dans la NMOSD ont poursuivi ce traitement pendant le traitement par SOLIRIS®.

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

L'utilisation de SOLIRIS® dans le traitement de la NMOSD n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique et l'effet de l'arrêt du traitement par Soliris n'a pas été caractérisé. En cas d'arrêt du traitement par SOLIRIS®, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'une exacerbation importante de la maladie ou de rechute.

Recommandations vaccinales et antibioprophylactiques chez les patients traités par SOLIRIS[®] (eculizumab)

(issues de l'avis actualisé du Haut Conseil de la santé publique
daté du 10/07/2014)



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab (Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion)

10 juillet 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a rendu en 2012 deux avis successifs relatifs à la vaccination méningococcique conjuguée ACWY et à l'antibioprophylaxie des patients traités par Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion (éculizumab) [1,2]. La mise à disposition récente du vaccin Bexsero® nécessite une actualisation de ces avis.

Le Soliris® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 20 juin 2007 dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN ou maladie de Marchiafava-Micheli) [3], les preuves du bénéfice clinique de Soliris® étant limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions selon le libellé d'AMM en vigueur [4]. Une extension d'indication de cette AMM a été accordée le 22 septembre 2011 au traitement des sujets adultes et enfants atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) [4,5]. Le titulaire d'AMM de la spécialité Soliris® est actuellement le laboratoire Alexion Europe SAS.

L'éculizumab, principe actif de Soliris®, est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG2/4k. C'est un inhibiteur de la fraction terminale du complément qui se lie spécifiquement à la protéine de la fraction C5 du complément avec une affinité élevée, inhibe ainsi son clivage en C5a et C5b et empêche la formation du complexe de la fraction terminale C5b-9 [3].

Les déficits en fractions du complexe d'attaque membranaire du complément de C5 à C9 prédisposent à un risque élevé de méningocoques récidivants, non seulement vis-à-vis des cinq sérogroupes de *Neisseria meningitidis* majoritairement incriminés dans les infections invasives humaines, A, B, C, Y et W, mais également vis-à-vis des sérogroupes plus rares, tels que X, 29E, Z, ou des phénotypes non groupables, habituellement rencontrés uniquement chez des porteurs asymptomatiques immunocompétents ou responsables de méningites et/ou septicémies chez des patients immuno-déficients [6,7] (Niveau 3)¹.

Trois patients parmi 193 atteints d'HPN et traités par éculizumab ont développé des infections invasives à méningocoque [8]. Un autre cas d'IIM de séro groupe W a été décrit sous Soliris® chez une patiente qui avait été vaccinée avec le vaccin tétravalent non conjugué Mencevax® [9].

En effet, du fait de son mécanisme d'action qui crée un déficit quasi expérimental en fraction terminale du complément, on peut estimer que l'éculizumab expose les sujets traités à un risque comparable à celui des sujets naturellement déficitaires en complément (Niveau 3). De ce fait, des mesures de prévention des IIM apparaissent comme nécessaires chez ces patients. Celles-ci peuvent être de deux types : la vaccination anti-méningococcique et l'antibioprophylaxie. Le but de ces mesures est d'éviter la survenue d'une IIM lors d'un traitement par éculizumab et pas seulement un portage de souche de méningocoque.

¹ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

Concernant la vaccination anti-méningococcique, le Haut Conseil de la santé publique a, dans son avis du 12 juillet 2012, recommandé la vaccination des personnes qui reçoivent un traitement anti-C5 par un vaccin quadrivalent méningococcique A,C,Y,W135 conjugué. Cette vaccination doit être effectuée selon les AMM respectives des deux vaccins tétravalents conjugués disponibles (à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix®, de 2 ans pour le Menveo®) et aux dépens des vaccins non conjugués (vaccin méningococcique A+C® polyosidique et vaccin quadrivalent non conjugué Mencevax® qui n'est plus disponible en France à ce jour) (Grade B) [1]. Cet avis est en concordance avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui indique, dans la rubrique 4.4 (Avertissements et précautions d'emploi), que tous les patients doivent être vaccinés au moins deux semaines avant de débiter le traitement, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur et précise que les vaccins méningococciques tétravalents A,C,Y,W135 sont fortement recommandés, de préférence conjugués [3]. Ce RCP précise que chez les patients atteints de SHUa pour lesquels le traitement est débuté moins de deux semaines avant la vaccination, une antibioprophylaxie doit être administrée jusqu'à deux semaines après la vaccination [3].

Le Haut Conseil de la santé publique a par la suite recommandé que le vaccin Bexsero® soit administré aux personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment celles traitées par éculizumab (Soliris®) [10].

L'efficacité préventive des vaccins méningococciques nécessite à la fois la présence d'anticorps bactéricides et de complément. Ainsi, chez les personnes déficitaires en complément, les vaccins risquent de ne pas avoir leur efficacité optimale. Ainsi, la vaccination de l'entourage proche (personnes vivant ou gardées sous le même toit) des personnes déficitaires par le vaccin tétravalent A,C,Y,W135 apparaît une mesure complémentaire utile. Malgré l'absence de données démontrant à ce jour un effet notable du vaccin Bexsero® sur le portage et la transmission des méningocoques B, il semble logique d'étendre cette mesure au vaccin Bexsero® afin de couvrir l'ensemble des sérogroupes.

Concernant l'antibioprophylaxie, aucune étude évaluant son efficacité au long cours sur la survenue d'IIM chez les patients traités au long cours par éculizumab n'est disponible à ce jour. Par contre, des cas d'IIM ont été décrits chez des sujets sous éculizumab qui étaient vaccinés contre les méningocoques [8]. La demi-vie de l'écilizumab est estimée à 297 h soit 12,4 jours [5]. En conséquence, en tenant compte de la nécessité d'atteindre cinq demi-vies pour l'élimination du produit, on peut estimer que l'antibioprophylaxie devrait être maintenue au moins 60 jours après l'arrêt de l'écilizumab.

Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Soliris® précise que « la vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque », il ne mentionne pas d'antibioprophylaxie continue chez ces patients. Outre des recommandations spécifiques pour les patients atteints de SHUa, pour lesquels si le traitement par Soliris® est débuté moins de deux semaines avant la vaccination une antibioprophylaxie doit être administrée jusqu'à deux semaines après la vaccination (cf. supra), le RCP précise que les « recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte » [5].

Les premières utilisations de Soliris® chez les sujets adultes atteints d'HPN en France ont été encadrées par des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) dès décembre 2006, accompagnées de recommandations sur un traitement antibiotique prophylactique pendant toute la durée du traitement [11]. Le choix de cette antibioprophylaxie a été inspiré par celui recommandé en France chez les patients drépanocytaires [12] ou aspléniques ainsi qu'en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans le but de prévenir les infections à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A, ceci étant en conformité avec l'AMM des spécialités administrées par voie orale à base de phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V). Ainsi, l'antibioprophylaxie recommandée comportait soit la pénicilline V (un million d'unités internationales deux fois par jour chez l'adulte) soit un macrolide en cas d'allergie établie à la pénicilline. Lors de l'obtention de l'AMM de Soliris® en 2007, ces recommandations ont été reconduites par l'ANSM [11]. Depuis l'obtention de l'extension d'indication de l'AMM de Soliris® en septembre 2011 aux adultes et aux enfants atteints de SHUa, ces recommandations ont été

reprises par le HCSP dans son avis du 9 novembre 2012 et étendues à l'adulte et l'enfant qui reçoivent un traitement par éculizumab, et ce, pendant toute la durée du traitement [2].

Le choix de la pénicilline V s'appuyait sur son spectre d'activité antibactérienne. L'activité de la pénicilline V sur le méningocoque est jugée comparable à celle sur le pneumocoque et les pourcentages de souches de sensibilité réduite à la pénicilline sont similaires. Par ailleurs, le spectre de la pénicilline V est considéré comme étroit avec un faible potentiel de pression de sélection, propriété indispensable pour un traitement au long cours. Ce choix était également conforté par le recul de l'expérience du traitement prolongé par pénicilline V chez les patients drépanocytaires ou aspléniques ainsi qu'en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans le but de prévenir des infections à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A. En outre, le nombre de patients présentant en France une HPN ou un SHUa, et concernés par la prophylaxie antibiotique, représente un faible collectif de malades.

Le choix des macrolides en cas d'allergie prouvée à la pénicilline V a été fait malgré le niveau de sensibilité réduite des méningocoques aux macrolides en France (environ 30 % pour la spiramycine) et a pris en considération la rareté (moins de 1 %) des allergies vraies à la pénicilline et en conséquence, le faible nombre de patients concernés. Classiquement, pour la prévention des rechutes de RAA, il est prescrit de l'érythromycine à la dose de 250 mg deux fois par jour (soit environ le quart de la dose curative habituelle). Mais il est apparu difficile de ne proposer formellement que cette seule thérapie, d'autres molécules de la famille des macrolides pouvant être utilisées (azithromycine, roxithromycine). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'avait pas souhaité apporter de précision ni sur le choix du macrolide, ni *a fortiori* sur les schémas d'administration du macrolide, vu la faiblesse des données qui sous-tendaient ces conseils thérapeutiques [11]. Toutefois, suite à des publications récentes relatives à des décès cardiovasculaires sous azithromycine et clarithromycine [13-16], l'Agence européenne du médicament travaille sur ce signal. Le risque identifié d'allongement de l'intervalle QT sous des macrolides doit être pris en compte chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT ou chez ceux qui présentent une maladie cardiaque sous-jacente. Compte tenu que ces situations sont à gérer au cas par cas, il est recommandé qu'un avis d'expert spécialisé soit requis.

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique

- **confirme son avis du 12 juillet 2012 qui recommandait la vaccination par un vaccin quadrivalent méningococcique A,C,Y,W135 conjugué, des personnes qui reçoivent un traitement par éculizumab (Soliris®). Cette vaccination doit être effectuée selon les AMM respectives des deux vaccins tétravalents conjugués disponibles (à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix®, de 2 ans pour le Menveo®) ;**
- **recommande chez ces patients la vaccination par le vaccin recombinant contre le méningocoque B (Bexsero®) à partir de l'âge de 2 mois et selon les schémas de l'AMM ;**
- **recommande que les personnes vivant dans l'entourage proche du patient soient vaccinées contre les méningocoques A,B,C,Y,W ;**
- **estime, sur la base des données disponibles :**
 - **que l'intérêt et le rationnel des choix antibiotiques proposés en prophylaxie (pénicilline V, macrolides en cas d'allergie) ne sont pas remis en cause ;**
 - **que ces antibiotiques, qui doivent continuer à être préconisés chez l'adulte, sont également préconisés chez l'enfant.**

Il recommande ainsi :

- **un traitement antibiotique prophylactique pendant toute la durée du traitement par éculizumab (Soliris®) ; ce traitement devra être poursuivi jusqu'à 60 jours après l'arrêt de celui-ci (Grade B) ;**

- une administration de ces antibiotiques quel que soit l'âge du patient, selon les modalités suivantes :
 - Pénicilline V
 - Chez l'adulte : 2 millions d'unités internationales/jour, en 2 prises quotidiennes ;
 - Chez l'enfant :
 - jusqu'à 10 kg : 100 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes,
 - de 10 kg à 40 kg : 50 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes,sans dépasser 2 millions d'unités internationales par jour.
 - En cas d'allergie établie à la pénicilline, un traitement par macrolide sera prescrit, le cas échéant après avis d'un expert.

Dans tous les cas, les patients sous traitement par éculizumab (Soliris®) doivent être informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et symptômes d'infection à méningocoque, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge immédiate. Ils reçoivent un guide d'information patient et une carte de « surveillance patient ». En cas de suspicion d'infection, une antibiothérapie appropriée doit être instaurée.

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par le site internet de l'ANSM².

Le CTV a tenu séance le 19 juin 2014 : 16 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 1 abstention, X vote contre.

La CSMT a tenu séance le 10 juillet 2014 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

² <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A,C,Y,W135 Nimenrix® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. 12 juillet 2012.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf (consulté le 2/06/2014).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab (Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion). 9 novembre 2012.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=305> (consulté le 2/06/2014).

[3] European Medicines Agency. European Public Assessment Report Soliris® eculizumab.

Disponible sur

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 2/06/2014).

[4] SOLIRIS®. Summary of product characteristics.

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf (consulté le 2/06/2014).

[5] European Medicines Agency. Assessment Report Soliris® eculizumab. 22 september 2011, 114 pages.

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf (consulté le 02/06/2014) (consulté le 2/06/2014).

[6] Fijen CA, Kuijper EJ, Tjia HG, Daha MR, Dankert J. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and Neisseria-related bacteria. *Clin Infect Dis.* 1994; 18(5): 780-84.

[7] Fijen CAP, Kuijper EJ, Dankert J, Daha MR, Caugant DA. Complement Characterization of Neisseria meningitidis Strains Causing Disease in Complement-Deficient and Complement-Sufficient Patients. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36(8): 2342.

[8] Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R: FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist* 2008, 13(9): 993-1000.

[9] Struijk GH, Bouts AH, Rijkers GT, Kuin EA, ten Berge IJ, Bemelman FJ: Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant* 2013, 13(3): 819-20.

[10] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero®. 25 octobre 2013.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386> (consulté le 2/06/2014).

[11] ANSM. Commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Réunion N° 428 du 11 octobre 2007, 7 pages.

Disponible sur

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f08919efba6c0176d994af87f58972fa.pdf (consulté le 06/11/2012).

[12] Haute Autorité de santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf (consulté le 06/11/2012).

[13] Schembri S, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013; 346. f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.

Disponible sur <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f1235> (consulté le 2/06/2014).

[14] Ray WA, et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(20): 1881-90.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003833> (consulté le 2/06/2014).

[15] Svanström H et al. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2013; 368(18): 1704-12.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1300799> (consulté le 2/06/2014).

[16] Rao GA, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014;12(2): 121-27. doi: 10.1370/afm.1601.

Disponible sur <http://www.annfammed.org/content/12/2/121.full.pdf+html> (consulté le 2/06/2014).

Annexe - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Études cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : HAS. Elaboration de recommandations de bonne pratique. Fiche méthodologique, décembre 2010.

Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/bat_fs_redaction_rpc_cv_050111.pdf (consulté le 2/06/2014).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 10 juillet 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

EXTRAIT DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante - infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant.

Novembre 2011, disponible sur www.infectiologie.com

ALLERGIE À LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90 % des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêta-lactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ? Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés, et le test de provocation sous surveillance hospitalière.

Quelles sont les questions à poser à l'interrogatoire devant toute suspicion d'allergie à la pénicilline ?

Il faut au minimum connaître: la durée entre la prise et l'apparition des symptômes (recherche notamment d'une réaction immédiate dans l'heure suivant la dernière prise), les caractéristiques des manifestations cliniques (recherche notamment de signes évocateurs d'anaphylaxie : malaise, hypotension, signes digestifs à type de diarrhée, vomissements, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-oedème, bronchospasme, trouble du rythme cardiaque..., recherche de réactions cutanées graves telles que décollement cutané, atteintes muqueuses, atteintes multi-organes), les autres médicaments prescrits de façon concomitante avec l'historique de l'administration (prise au long cours, prescription récente en même temps que l'antibiotique...), l'évolution à l'arrêt de l'antibiotique (guérison à l'arrêt lors d'allergie véritable), l'existence d'une nouvelle prise (après ou avant la réaction) d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline, une céphalosporine et si oui quelle en a été le résultat ?, la raison de la prescription d'antibiotique (afin de savoir si les manifestations cliniques ne sont pas liées à la maladie elle-même, exemple : éruption sous amoxicilline lors d'une angine à EBV, infection à mycoplasme), l'âge de survenue.

Quels sont les signes en faveur d'une allergie IgE dépendante aux pénicillines ?

- > Antécédent de prise de la même molécule sans problème,
- > Une réaction immédiate, survenant moins d'1 heure après la nouvelle prise,
- > L'association à des signes d'anaphylaxie avec urticaire et/ou un angio-oedème.

Il existe une contre indication à la prescription de pénicillines dont l'amoxicilline chez ces patients. Une consultation en allergologie est recommandée.

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes.

Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

› La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (7 à 8 jours) associant amoxicilline et acide clavulanique. L'examen attentif du carnet de santé met souvent en évidence des prises ultérieures de pénicilline qui ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable. Toutefois, rarement de vraies allergies de type IV peuvent s'exprimer ainsi.

Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou cliniquement anaphylactique sont les « prick tests » et les tests intradermiques à lecture immédiate. Ils ne sont validés que pour les pénicillines. Ces tests ont une bonne valeur prédictive surtout s'ils sont positifs. Dans une étude récente, sur 290 patients, la sensibilité de ces tests était de 70 % avec une spécificité de 97 % en utilisant quatre déterminants antigéniques. Leur pratique et interprétation répondent à des recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie.

Tout test cutané à lecture immédiate positif fait dans les règles de l'art, même si la réaction initiale était peu intense, est une contre-indication à la réintroduction de la molécule.

Les tests cutanés aux céphalosporines ne sont utiles que vis-à-vis du même composé testé (ils ne sont pas interprétables d'une molécule à l'autre).

Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine (figure 1)

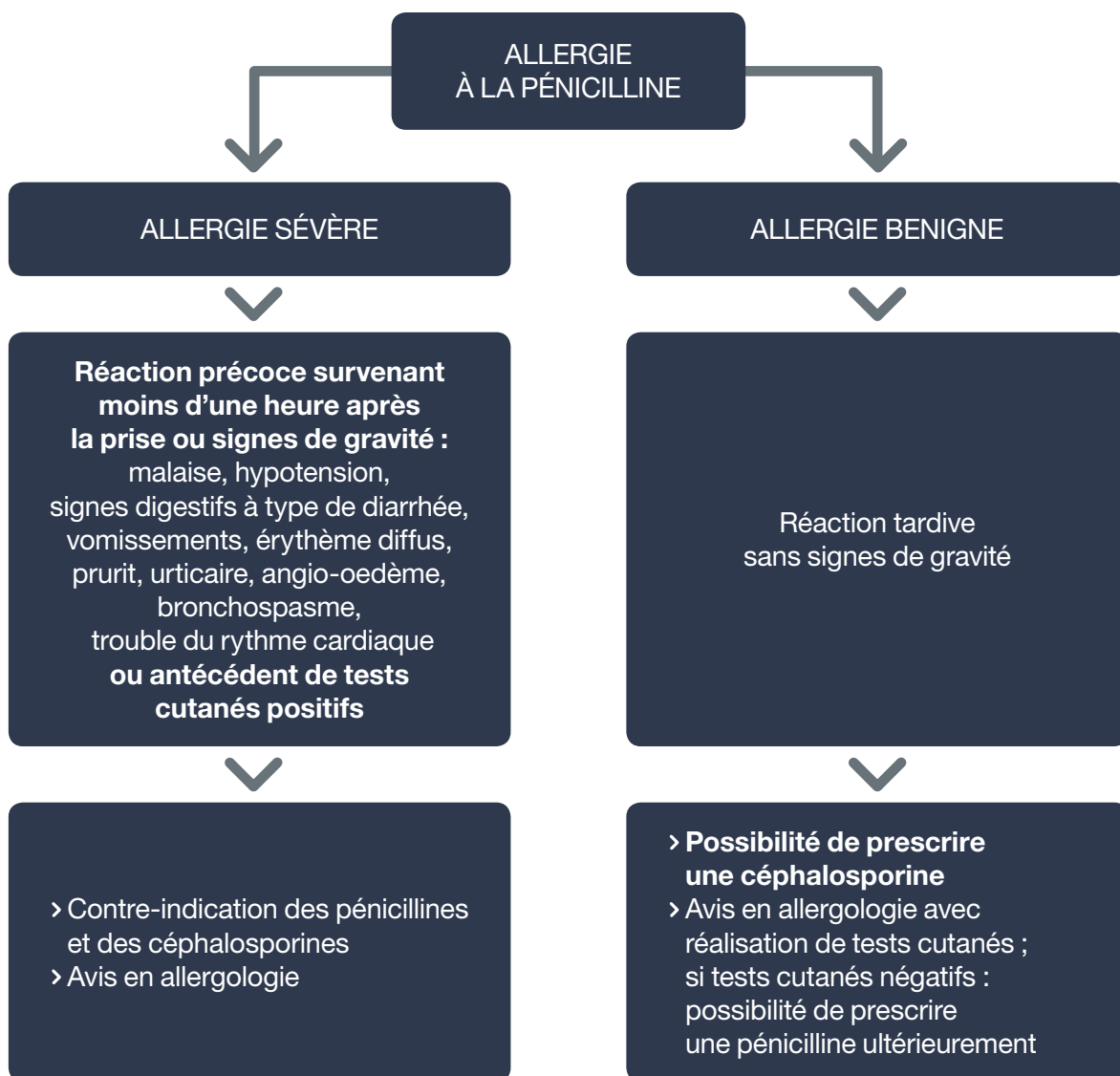
Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10 %), et encore moins importante pour les céphalosporines de 2^e et 3^e générations que pour celles de 1^{ère} génération.

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine. Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contreindiquer en ambulatoire cette classe d'antibiotique en cas d'allergie sévère à la pénicilline (et/ou s'il existe des tests cutanés positifs pour les pénicillines). Dans tous les autres cas et notamment, lors d'allergie à la pénicilline sans signe de gravité, la prescription de céphalosporine de 2^e ou 3^e génération peut être proposée.

Allergie aux céphalosporines

Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02 %). Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 3^e génération. Les réactions cutanées à type de rash, exanthème et prurit sont évaluées entre 1 à 3 %. A ce jour, il n'existe pas de tests cutanés validés pour les céphalosporines. Sur un plan pratique, un patient qui a eu une réaction sévère ou précoce à type de rash urticarien, angio-oedème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie, ne doit pas prendre une nouvelle fois une céphalosporine. Le risque de réaction croisée entre les différentes générations de céphalosporine est inconnu. La prescription de pénicilline chez un patient aux antécédents d'allergie sévère aux céphalosporines est possible si les tests cutanés à lecture immédiate pour la pénicilline sont négatifs, ce qui suppose de les avoir réalisés. Pour les réactions dites tardives et bénignes, certains auteurs proposent la prescription d'une pénicilline ou d'une céphalosporine d'une autre génération. Cependant, ces recommandations restent controversées.

Figure 1 : Allergie à la pénicilline



Pour une information complète, consultez les mentions légales de Soliris® disponibles en flashant ce QR Code ou directement sur www.alexionpharma.fr. Le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament est accessible directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>.



Alexion Pharma France traite les données personnelles relatives aux patients recevant SOLIRIS® et aux professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge thérapeutique, aux fins de gestion et de réduction du risque lié à l'utilisation de SOLIRIS®. Vous pouvez accéder et rectifier vos données, limiter leur traitement ou définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Le traitement de vos données relevant d'une obligation d'Alexion, vous ne pouvez pas vous y opposer ou demander l'effacement de vos données. Pour exercer vos droits : Privacy@alexion.com. Pour en savoir plus sur le traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.alexionpharma.fr.

SOLIRIS®
(e c u l i z u m a b)

ALEXION

Medinfo.EMEA@alexion.com
pharmacovigilance.france@alexion.com
reclamationqualite.france@alexion.com