

CT012013093  
16/12/2013  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr Evelyne Falip

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013093**

Séance du 10 décembre 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Franck ROUBY	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny ROCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU TAAM	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florelle BELLET	CRPV invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silviana LATES	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile CHOQUET	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayah DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Julie BATAILLE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	CRPV invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Evelyne FALIP	Directrice/Vice-présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siham KHITER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline DRUET	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Bénédicte HAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Caroline SEMAILLE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélie VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 10 décembre 2013.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
	Adoption du compte-rendu du 12 novembre 2013	Pour adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base d'acide tranexamique : point sur l'utilisation de la forme injectable (EXACYL®) dans les hémorragies du post-partum et le risque d'insuffisance rénale	Pour avis	Non
2.2	Point sur la pristinamycine (PYOSTACINE ®, PRISTAM®)	Pour avis	
2.3	Point d'étape dans le suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anti-coagulants oraux (PRADAXA®, XARELTO®)	Pour avis	
2.4	Suivi national de pharmacovigilance de STELARA® (ustékinumab)	Pour avis	
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>		

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base d'acide tranexamique : point sur l'utilisation de la forme injectable (EXACYL®) dans les hémorragies du post-partum et le risque d'insuffisance rénale</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Cochin et de Lille	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	

**Références documentaires**

Présentation et rapport d'expertise des CRPV de Paris Cochin et de Lille

**Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base d'acide tranexamique : point sur l'utilisation de la forme injectable (EXACYL®) dans les hémorragies du post-partum et sur le risque d'insuffisance rénale**

<b>Nom commercial</b>	EXACYL®
<b>DCI</b>	Acide tranexamique
<b>Formes pharmaceutiques et dosages</b>	Solution injectable à 0,5 g/ 5 ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Antifibrinolytiques (B02AA02)
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date d'AMM</b>	Visa en 1969 22/04/1987
<b>Date de commercialisation</b>	19/01/1971
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Sanofi Aventis France
<b>SMR</b>	Modéré

**1- Introduction / Contexte**

L'acide tranexamique est un antifibrinolytique agissant par inhibition spécifique et réversible de la conversion du plasminogène en plasmine. Ce médicament a obtenu un visa en 1969 puis une AMM nationale en 1986 pour la forme orale et en 1987 pour les formes injectables et buvables. Il est commercialisé en France depuis 1971, et indiqué dans le traitement de certains types d'accidents hémorragiques.

En 2008, l'AMM de l'aprotinine, un autre antifibrinolytique, a été suspendue dans l'ensemble des pays européens et en Amérique du Nord en raison de préoccupations de sécurité. Les résultats préliminaires d'un essai clinique randomisé contrôlé, l'étude « *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population* » (BART), avaient montré que, bien que l'utilisation d'aprotinine en chirurgie cardiaque était associée à des hémorragies moins graves que l'un des médicaments comparatifs, une augmentation de la mortalité toutes causes confondues à 30 jours était observée chez les patients ayant reçu de l'aprotinine, par rapport à ceux ayant reçu d'autres médicaments.

En France, l'acide tranexamique (ATX) s'est présenté comme la seule alternative au moment de la suppression de l'aprotinine (notamment en chirurgie cardiaque). L'acide aminocaproïque (AAC) qui a le même mécanisme d'action que l'ATX n'est plus sur le marché depuis 1991.

En mars 2010, l'Allemagne a formé une saisine au titre de l'article 31 pour réévaluer les bénéfices et les risques des médicaments antifibrinolytiques aprotinine, AAC et ATX dans toutes leurs indications approuvées. Cette réévaluation a conclu que la balance bénéfice/risque restait favorable pour l'ATX par voie injectable dans les indications suivantes :

« *Prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez les adultes et les enfants à partir de l'âge d'un an.* »

Les indications spécifiques incluent :

- Hémorragie causée par une fibrinolyse systémique ou locale telle que :
  - ménorragie et métrorragie ;
  - saignement gastro-intestinal ;
  - troubles urinaires hémorragiques, consécutifs à une chirurgie de la prostate ou des procédures chirurgicales affectant le tractus urinaire ;
- Chirurgie oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, tonsillectomie, extractions dentaires) ;
- Chirurgie gynécologique ou troubles d'origine obstétrique ;
- Chirurgie thoracique et abdominale et autre intervention chirurgicale majeure telle qu'une chirurgie cardiovasculaire ;
- Contrôle d'une hémorragie due à l'administration d'un agent fibrinolytique.

Par ailleurs, le RCP européen de l'acide tranexamique a été modifié en 2012, suite aux conclusions européennes, afin d'inclure des mises en garde et précautions d'emploi relatives aux risques de coagulation intravasculaire disséminée, de troubles visuels, y compris l'altération de la vision en couleur, de thrombo-embolie, d'hématurie et de convulsions.

#### Rappels sur le RCP d'EXACYL® :

Posologies recommandées dans le RCP issu de l'arbitrage européen d'EXACYL® IV, dans l'indication « fibrinolyse générale » :

Chez l'adulte : «La posologie recommandée en général est de 1 g (1 ampoule de 10 ml ou 2 ampoules de 5 ml) par injection intraveineuse lente (= 1 ml/minute) toutes les 6 à 8 heures, équivalent à 15 mg/kg de poids corporel.»

L'acide tranexamique est éliminé à 95% sous forme active par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de l'acide tranexamique est contre-indiquée, en raison d'un risque d'accumulation du produit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la posologie de l'acide tranexamique doit être réduite en fonction du taux de créatinine sérique

#### Mise en place du suivi :

Le 26 Mai 2010, le CRPV Cochin Port Royal Saint Vincent de Paul a été chargé de réaliser un suivi national de l'EXACYL® dans le cadre de son utilisation en chirurgie pédiatrique.

Le 12 Février 2013, un cas marquant d'AVC ischémique sous EXACYL® est présenté au comité technique (indication méno-métrorragies). Le suivi a alors été étendu à l'ensemble des indications.

En février 2012, le CRPV de Lille s'est interrogé sur le lien entre acide tranexamique et insuffisance rénale aiguë (IRA) dans le contexte de la prise en charge de l'hémorragie du post-partum (HPP), suite à la notification d'un cluster de 5 observations.

En France, au cours de l'année 2013, de nouveaux cas d'IRA dont des nécroses corticales lors d'une utilisation de l'ATX dans l'Hémorragie du Post Partum (HPP) ont été recensés par les CRPV à l'échelle nationale et discutés au tour de table du comité technique de novembre 2013. A cette occasion, il a été demandé aux rapporteurs de présenter rapidement les données existantes sur les risques rénaux liés à l'utilisation de l'ATX dans l'HPP.

L'objectif de ce premier bilan de suivi est donc de faire un point spécifique sur le risque d'IRA/nécrose corticale associé à l'utilisation ATX (EXACYL® IV) dans l'HPP.

- **Rappels sur l'HPP :**

L'HPP est un saignement provenant du tractus génital survenant dans les 24h qui suivent l'expulsion fœtale par voie basse ou par césarienne. Elle s'observe dans 1% des accouchements, avec menace du pronostic vital dans environ 0,1% des cas.

L'HPP correspond à un :

-Saignement > 500 mL après un accouchement par voie basse (sévère si > 1L)



-Saignement > 1 L après une césarienne (sévère si > 1,5L)  
Elle s'accompagne d'une morbidité maternelle sévère : choc hémorragique, anémie sévère, complications des transfusions massives, insuffisance rénale, nécrose hypophysaire...etc (Ducloy-Bouthors 2007<sup>1</sup>).

Les facteurs de risque de l'HPP sont :

- hémorragie antepartum (rupture placentaire, placenta praevia, placenta accreta)
- travail prolongé ;
- multiparité
- antécédent de césarienne, de chirurgie utérine ou d'anomalie utérine ;
- grossesses multiples, macrosomie fœtale, polyhydramnios ;
- antécédent d'hémorragie du post-partum ;
- anomalies de la coagulation ;
- infection ;
- obésité ;
- âge maternel  $\geq$  35 ans

Les coagulopathies aigües obstétricales sont :

- soit des anomalies constitutionnelles de l'hémostase
- soit, le plus souvent, associées aux anomalies acquises de la coagulation telles que la prééclampsie et le HELLP Syndrome, l'hématome rétroplacentaire (HRP), la mort fœtale in utero (MFIU), ou l'embolie amniotique.

Des recommandations de prise en charge de l'HPP ont été élaborées par la HAS en 2004, en collaboration avec le Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF). Elles reposent sur l'administration de cristaalloïdes et colloïdes, d'utérotoniques (oxytocine), de sulprostone, et transfusion de culots globulaires, de plasma frais congelé et de concentrés plaquettaires. En cas de non efficacité, des techniques invasives chirurgicales sont nécessaires.

- **Rappels sur l'IRA obstétricale :**

L'IRA post-partum est principalement due à des états d'éclampsie/prééclampsie/HELLP syndrome, hémorragies obstétricales (HRP, HPP), MFIU, microangiopathie thrombotique (MAT).

Les hémorragies obstétricales constituent une cause non négligeable d'IRA, qui est la manifestation principale et la plus précoce de l'atteinte polyviscérale et de l'état de choc.

Le retentissement rénal avec lésions tubulo-interstitielles aigües et lésions de nécrose corticale bilatérale totale ou partielle s'observe lorsque l'état hémodynamique a été très longtemps perturbé et que les troubles de la coagulation ont été particulièrement sévères. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est alors majeur.

## **2- Méthode**

L'analyse a porté sur :

- tous les cas d'atteinte rénale rapportés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) dans l'indication HPP depuis le début de la commercialisation jusqu'au 3 décembre 2013.
- les données françaises du laboratoire portant sur la période du 01/01/2010 et le 31/08/2013, ainsi que les cas issus des PSUR depuis 2008.

## **3- Résultats**

Aucun cas d'atteinte rénale dans un contexte d'HPP n'a été reçu des laboratoires.

Au niveau de la BNPV, 23 cas d'atteinte rénale ont été rapportés avec l'acide tranexamique dans l'indication HPP, parmi lesquels 13 cas ont été signalés en 2013.

Caractéristiques des patientes :

- Age des patiente > 35 ans : n = 10
- Grossesse gémellaire: n= 10
- Césarienne : n=14, dont 10 en urgence, sous anesthésie générale pour Souffrance Fœtale Aigüe (SFA)

<sup>1</sup> A.-S. Ducloy-Bouthors, N. Provost-Hélou, M. Pugeoise, A. Tournoy, J.-C. Ducloy, J. Sicot, S. Depret, D. Subtil, F. Fourrier. Prise en charge d'une hémorragie du post-partum. *Réanimation*. Volume 16, Issue 5, September 2007, Pages 373-379

- Anomalies d'insertion placentaire (placenta accreta) : n= 1
- Embolie Amniotique: n= 2
- Pré-éclampsie : n=12
- HELLP avant accouchement : n=1
- Hématome Rétro Placentaire : n= 4, dont 2 morts fœtales in utero
- HPP massive (>1L, état de choc) pour toutes sauf deux patientes (900 ml de pertes sanguines).

#### Caractéristiques de l'IRA :

- Nécrose corticale : n=12 (6 vues à l'IRM et 4 à la ponction biopsie rénale)
- IRA sans diagnostic de nécrose corticale : n=11
  - Nécrose tubulaire : n=4
  - IRA : n=7

#### -Contexte :

- CIVD : n=11
- HELLP post-accouchement : n=10
- MAT évoquées : n=4

#### -Hémodialyse : n=19

#### Doses d'ATX utilisées:

- Doses non connues : n=6
- ≥ 4 g: n= 7
- 2-4 g en dose totale : n= 8
- < 2g: n= 2

#### Association avec facteurs de coagulation

- ATX + Fibrinogène : n=17 (dont ATX + Fibrinogène + Facteur VIIa : n= 5)
- ATX + Facteur VIIa : n=6 (dont ATX + Fibrinogène + Facteur VIIa : n= 5)
- ATX + Facteur XI : n=1
- ATX + PPSB : n=1

A noter, toutes les patientes ont reçu de l'oxytocine, sulprostone, culots globulaires, plasma frais congelé, concentrés plaquettaires, cristalloïdes et colloïdes.

#### Evolution des IRA sans nécrose corticale (n=11 : 4 diagnostics de nécrose tubulaire aiguë + 7 IRA sans précision):

- Évolution favorable des IRA sans précision: n=7 dont 4 sans hémodialyse et 3 ayant nécessité une hémodialyse
- Evolution pour les nécroses tubulaires aiguës : n=4 dont 3 évolutions lentement favorables et 1 avec persistance de l'atteinte rénale à 1 mois.

#### Evolution des nécroses corticales (n=12)

- Patiente perdue de vue : n=1
- Patientes présentant une IR sévère aux dernières nouvelles (entre 3 semaines et 4 mois): n= 3
- Patientes présentant une IR modérée à distance: n= 6 (3 : nouvelles à moins d'1 an et 3 : nouvelles à plus d'1 an)

<sup>2</sup> Albronda t. ;Ggokemeyer j. d. m. ; Van haefen t. w. Transient acute renal failure due to tranexaminic acid therapy for diffuse intravascular coagulation. *Netherlands Journal of Medicine*. 1991, vol. 39, n°1-2, pp. 127-128

<sup>3</sup> Fernández Lucas M., Liaño F, Navarro J.F., Sastre J.L, Quereda C, Ortuño J. Acute Renal Failure Secondary to Antifibrinolytic Therapy. *Nephron* 1995;69:478-479

<sup>4</sup> Ja-Ryong Koo, Young-Ki Lee, Yong-Seop Kim, Won-Yong Cho, Hyoung-Kyu Kim and Nam-Hee Won. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant* ( 1999) 14: 750-752

<sup>5</sup> Ali Riza Odabaş, Ramazan Çetinkaya, Yılmaz Selçuk, Hasan Kaya and Ünsal Coşkun. Tranexamic acid induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol. Dial. Transplant*. (2001) 16 (1): 189-190.

<sup>6</sup> Levin MD, Betjes MG, V d Kwast TH, Wenberg BL, Leebeek FW.- Acute renal cortex necrosis caused by arterial thrombosis during treatment for acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2003 Jun;88(6):ECR21

<sup>7</sup> Ji Yoon Sung, Eul Sik Jung, Shung Han Choi, Dongsu Shin, Hyun Hee Lee, Wookyung Chung and Jae Hyun Chang. A Case of Acute Kidney Cortex Necrosis Caused by Tranexamic-Acid. *Korean J Med*. 2012 Apr;82(4):503-506. Korean.

<sup>8</sup> Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, Brigitte Jude, Alain Duhamel, Françoise Broisin, Cyril Huissoud, Hawa Keita-Meyer, Laurent Mandelbrot, Nadia Tillouche, Sylvie Fontaine, Françoise Le Goueff, Sandrine Depret-Mosser, Benoit Vallet, for The EXADELI Study Group. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical Care* 2011, 15 :R117

<sup>9</sup> Haleema Shakur, Diana Elbourne, Metin Gülmezoglu, Zarko Alfirovic, Carine Ronsmans, Elizabeth Allen and Ian Roberts. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010, 11:40

<sup>10</sup> E. Ortmann, M. W. Besser and A. A. Klein. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br. J. Anaesth.* (2013) 111 (4): 549-563.

- Dossiers très récents (n=2), dont une patiente toujours sous hémodialyse 3 semaines après, et une patiente dont l'hémodialyse a été arrêtée 3 semaines après l'événement initial.

#### Bibliographie:

Au niveau bibliographique, 6 publications d'IRA associées à l'utilisation de l'acide tranexamique ont été retrouvées, dont 4 nécroses corticales dans une indication autre que l'HPP (*Albronda 1991<sup>2</sup>, Fernandez Lucas 1995<sup>3</sup>, Koo 1999<sup>4</sup>, Odabas 2001<sup>5</sup>, Levin 2003<sup>6</sup>, Sung 2012<sup>7</sup>*).

Par ailleurs, on retrouve plusieurs anciennes publications d'IRA associées à l'acide aminocaproïque (même mécanisme d'action que l'acide tranexamique).

De nombreuses publications ont été retrouvées avec l'utilisation de l'acide tranexamique en chirurgie cardiaque, sans argument pour un effet toxique rénal direct du produit (doses élevées et IR basale).

Concernant plus spécifiquement l'utilisation de l'ATX dans l'HPP, on retrouve :

- EXADELI: essai contrôlé, randomisé en ouvert portant sur l'utilisation d'ATX en cas d'HPP avec pertes sanguines supérieures à 800 ml après accouchement par voie basse, à de fortes doses : 4 g en dose de charge (soit une dose de 60 mg/kg), puis une dose d'entretien de 1g/h pendant 6 heures (*Ducloy-Bouthors et al, 2011<sup>8</sup>*). Une réduction des pertes sanguines et de la morbidité maternelle a été constatée (sur de petits effectifs). Aucune atteinte rénale n'a été rapportée dans cet essai (n=72), mais depuis 2009, l'utilisation de fortes doses d'ATX s'est accompagnée d'une augmentation de survenue des IRA. De ce fait, la question d'une potentielle toxicité dose-dépendante de l'ATX s'est posée, d'autant plus que ces fortes doses n'ont pas forcément de justification.
- Une autre étude est en cours : l'étude WOMaN (World Maternal Antifibrinolytique). Il s'agit d'une étude internationale randomisée en double aveugle versus placebo, visant à évaluer l'administration précoce d'ATX 1 g, éventuellement renouvelable une fois si les saignements sont persistants chez des patientes avec une HPP. Cette étude internationale prévoit de recruter 15 000 femmes, et les résultats devraient être rendus en 2015 (*Shakur et al, 2010<sup>9</sup>*).

Selon une méta-analyse ayant repris toutes les études sur l'utilisation de l'ATX en chirurgie cardiaque traumatique, orthopédique, gynécologique, hépatique et en neurochirurgie (*Ortmann et al, 2013<sup>10</sup>*), il en ressort qu'il n'y a, actuellement, pas de preuve pour justifier l'utilisation de TXA à des doses de charge de plus de 10 mg/kg en IV, avec des doses d'entretien de 10%, c'est-à-dire de 1mg/kg/heure, et ce quel que soit le type de chirurgie.

#### **4- Conclusion et discussions des rapporteurs**

Au total, 23 dossiers issus de la BNPV ont été analysés. Les patientes présentent le plus souvent des facteurs de risque de souffrance rénale majeure (HELLP Syndrome, prééclampsie-éclampsie, MAT) et des troubles de la coagulation associés. Dans la majorité des cas, l'ATX a été administré à des doses supérieures à 2 g.

Ces patientes ont reçu par ailleurs une quantité importante de dérivés du sang (culots globulaires, plasma frais, cristalloïdes et colloïdes), qui constituent également des facteurs de risque d'atteinte rénale.

Cependant, devant les cas récents d'IRA graves après HPP signalés sur une courte période, dont 12 nécroses corticales, on peut s'interroger sur un lien éventuel avec l'administration de fortes doses d'ATX pour la prise en charge de l'HPP.

Les rapporteurs sont donc amenés à poser plusieurs questions au CTPV

- L'acide tranexamique peut-il constituer un facteur de risque d'atteinte rénale supplémentaire, ou avoir un rôle aggravant potentialisateur dans l'apparition d'IRA d'évolution sévère, notamment en cas d'administration tardive ?
- Existe-t-il un effet-dose ? Les doses supérieures à 2 g sont-elles justifiées dans la prise en charge de l'HPP ? A ce titre, les rapporteurs rappellent que, sans attendre les résultats de l'étude WOMAN, une proposition de schéma d'administration de l'ATX dans la prise en charge de l'HPP a été effectuée par un groupe de travail pluridisciplinaire de la région Nord-Pas de Calais (*Ducloy-Bouthors, Communication septembre 2013*), qui recommande ainsi :
  - une dose initiale de 1g = 2 ampoules en 10 minutes
  - Renouveler 30 minutes plus tard 1g une fois si le saignement persiste
  - Ne pas administrer de dose d'entretien
  - Ne pas renouveler la dose si
    - oligoanurie <30mL/1heure avant ou pendant l'hémorragie
    - HELLP syndrome

-Sepsis

- Effectuer une surveillance clinique de la diurèse et une surveillance biologique de l'hémostase et des marqueurs de la fonction rénale de façon répétée pendant la prise en charge de l'hémorragie.
- l'ANSM doit-elle informer, sur la base de ces données, sur les risques rénaux potentiels de l'utilisation de l'ATX à fortes doses dans la prise en charge de l'HPP ?

Autres questions soulevées :

- Quel est le rôle de l'association ATX avec les facteurs de la coagulation ?
- Y a-t-il une interférence avec les anomalies de la coagulation du post-partum ?
- Quelle est la chronologie d'administration par rapport à la cascade des événements ? (notamment, quel est l'état de la fonction rénale au moment de l'administration de l'ATX ?)

Selon les rapporteurs, des avis d'experts néphrologue, hématologue, anesthésiste réanimateur et obstétricien sont indispensables pour discuter de ces dossiers très spécialisés.

Les rapporteurs notent enfin qu'il n'existe pas de consensus depuis 2004 sur la prise en charge des HPP : recommandations de l'HAS, groupe de travail avec les sociétés savantes (CARO, SFAR, CNGOF, ANSM), celles-ci ne mentionnant pas l'utilisation de l'ATX.

### **5- Discussions du Comité technique de pharmacovigilance**

Le comité technique confirme les inquiétudes des rapporteurs sur les risques rénaux potentiels liés à l'utilisation de fortes doses d'ATX. Dans leur ensemble, les données suggèrent un risque possiblement majoré pour des doses de plus de 2 g.

Le comité technique souligne cependant les difficultés d'interprétation des données de la notification spontanée, en notant que le Voluven (hydroxyéthylamidon) et d'autres colloïdes utilisés peuvent également participer à l'atteinte rénale, et que l'acide tranexamique a été associé dans plus de la moitié des cas à du Fibrinogène, facteur de risque également.

La question de la contre-indication en cas de microangiopathie thrombotique, de purpura thrombopénique thrombocytopénique, de CIVD ou autre trouble de la coagulation pouvant constituer un facteur aggravant se pose également.

Les recommandations et les pratiques de prise en charge de l'HPP qui existent sont différentes selon les équipes, avec des protocoles d'utilisation spécifique à chaque service. Certaines équipes n'utilisent plus les fortes doses d'ATX depuis 2012. Dans d'autres équipes, les recommandations préconisent l'administration de doses de charge puis des doses d'entretien pouvant être tardives et aboutissant à des doses totales importantes. Une harmonisation des pratiques est donc nécessaire.

A noter que l'arbitrage européen portant sur les formes IV d'acide tranexamique a abouti à la mise à jour des RCP, avec notamment la modification de la contre-indication suivante :

*« Etats fibrinolytiques consécutifs à une coagulopathie de consommation, à l'exception d'états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave aiguë. »*

Par ailleurs, une mention spécifique concernant la coagulation intravasculaire disséminée a été ajoutée en rubrique 4.4 :

*« Dans la majorité des cas, les patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée ne doivent pas être traités par l'acide tranexamique (voir rubrique 4.3). L'administration d'acide tranexamique doit être restreinte aux personnes présentant une activation prédominante du système fibrinolytique avec hémorragie grave aiguë. Le profil hématologique se caractérise approximativement comme suit : diminution du temps de lyse des euglobulines; allongement du temps de Quick ; réduction des taux plasmatiques de fibrinogène, facteurs V et VIII, fibrinolysine issue du plasminogène et alpha-2 macroglobuline ; taux plasmatiques normaux de P et du complexe P (complexe prothrombinique), c'est-à-dire les facteurs II (prothrombine), VIII et X ; taux plasmatiques accrus de produits de dégradation du fibrinogène ; une numération normale des plaquettes sanguines. Ce qui précède suppose que l'état pathologique sous-jacent ne modifie pas lui-même les divers éléments de ce profil. En présence de tels cas aigus, une dose unique de 1 g d'acide tranexamique est souvent suffisante pour contrôler l'hémorragie. L'administration de l'acide tranexamique en cas de coagulation intravasculaire disséminée ne doit être envisagée que si des installations de laboratoire d'analyses hématologiques appropriées et un personnel qualifié sont disponibles. »*

Ces nouveaux RCP sont en cours d'implémentation au niveau national.

A noter que l'arbitrage européen n'a pas porté spécifiquement sur l'indication hémorragie du post partum, indication qui n'est pas précisée dans le libellé du RCP.

Une réunion de consensus entre les différentes sociétés savantes (CNGOF, SFAR, CARO), l'ANSM et la HAS est nécessaire, afin de mettre au point des recommandations communes tenant compte des nouveaux RCP européens.

Par ailleurs, la SFAR, qui a été en contact avec le groupe de travail de Lille, est d'accord sur le principe d'une révision des recommandations, car ce n'est pas seulement l'ATX qui leur pose problème mais également l'utilisation de plus en plus répandue de fortes doses de fibrinogène.

#### **6- Conclusions du comité technique de pharmacovigilance**

Il est nécessaire d'accompagner l'implémentation des nouveaux RCP issus de l'arbitrage européen d'une communication rapide auprès des professionnels de santé en rappelant les nouvelles recommandations de posologies et en mentionnant l'existence de plusieurs cas récents d'IRA possiblement favorisées par l'utilisation de fortes doses (> 2g) d'acide tranexamique dans l'HPP.

Il sera important pour cela de se rapprocher des différentes sociétés savantes.

En parallèle, il est demandé de saisir la HAS afin de revoir les recommandations de prise en charge globales de l'HPP en tenant compte notamment des résultats de l'arbitrage européen portant sur les hydroxyéthylamidons.

**L'avis du Comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

#### **Note post-CT :**

Les RCP européens ont été implémentés au niveau national le 09 décembre 2013.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point sur la pristinamycine (PYOSTACINE<sup>®</sup>, PRISTAM<sup>®</sup>)</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Cochin et de Dijon	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	

### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Paris Cochin

Présentation du CRPV de Dijon

### Point sur la pristinamycine (PRISTAM<sup>®</sup>, PYOSTACINE<sup>®</sup>)

Spécialité contenant uniquement le principe actif suivant (DCI):	pristinamycine
Nom commercial	PYOSTACINE <sup>®</sup> / PRISTAM <sup>®</sup>
Forme pharmaceutique commercialisée	comprimé pelliculé sécable 500 mg comprimé pelliculé 250 mg
Classe pharmacologique	J01FG01
Famille pharmaco-thérapeutique	Antibiotique - Streptogramines (synergistines)
Service médical rendu (SMR)	Avis de la commission de transparence du 17 octobre 2012 : SMR Important dans les indications restreintes suite à la réévaluation de la balance bénéfice/risque finalisée en juillet 2012
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire de l'AMM	Sanofi-Aventis
Dates de l'AMM	1983-1995

### Introduction

Suite à l'hospitalisation d'un patient pour un syndrome de DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) imputé à la pristinamycine, le CRPV de Cochin a analysé, à partir de la base nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les effets indésirables de la pristinamycine, particulièrement les affections cutanées et hématologiques. En parallèle, un travail a été mené par le CRPV de Bourgogne sur le risque hémorragique lié à l'interaction médicamenteuse potentielle de la pristinamycine avec les antivitamines K. Ces travaux seront soumis pour publication.

### Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Au vu des cas d'effets indésirables graves cutanés rapportés et compte tenu du court délai de survenue observé pour certaines de ces réactions, le Comité Technique soutient la proposition du rapporteur de lister, dans le RCP, les syndromes de DRESS et de préciser que le rôle de la pristinamycine ne peut être écarté lors de la survenue d'effets indésirables cutanés graves, telles que les PEAG, les vascularites et purpura vasculaire, les syndromes de Lyell, SSJ et de DRESS, parfois même quelques heures après l'introduction de la pristinamycine, y compris chez un patient qui pense n'avoir jamais reçu ce médicament.

Concernant le risque hémorragique lors de la co-administration avec des antivitamines K, il a été conclu que les cas rapportés d'hémorragie et d'augmentation de l'INR devaient être transmis à la cellule interaction médicamenteuse afin d'évaluer la nécessité d'ajouter cette interaction médicamenteuse dans le thésaurus.

Enfin concernant les rares cas observés de cytopénie, il a été conclu que le laboratoire devait fournir une analyse cumulative des cas rapportés afin de discuter la nécessité d'actualiser les effets indésirables hématologiques dans la rubrique 4.8 du RCP.

**L'avis du Comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point d'étape dans le suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anti-coagulants oraux (PRADAXA<sup>®</sup>, XARELTO<sup>®</sup>)</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers et de l'HEGP	
	<b>Critères de passage</b>	
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
<b>Références documentaires</b>		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV d'Angers et de l'HEGP		
<b>Point d'étape dans le suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anti-coagulants oraux (PRADAXA<sup>®</sup>, XARELTO<sup>®</sup>)</b>		
<b><u>Introduction</u></b>		
<p>Lors de la présentation des rapports concernant PRADAXA<sup>®</sup> et XARELTO<sup>®</sup> lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 12 novembre 2013, il a été demandé aux rapporteurs de définir les modalités et indicateurs de suivi nécessaires pour collecter les informations et ainsi réaliser un suivi semestriel synthétique des cas graves rapportés avec les anticoagulants oraux d'action directe (AOD). Les propositions des rapporteurs ont ainsi été présentées au Comité Technique.</p>		
<b><u>Discussions et conclusion du Comité technique sur la mise en place du suivi semestriel des NACO</u></b>		
<p>Le Comité technique a débattu sur la pertinence du codage de certains types d'effets indésirables par le laboratoire, qui considère tous les effets indésirables hémorragiques et thromboemboliques (toutes localisations confondues) comme étant par défaut médicalement significatifs, donc graves. Il a été décidé de suivre plutôt la définition de l'OMS.</p>		
<p>Il a été soulevé le souhait de bien identifier les cas de mésusage et pour ce faire, une méthodologie de codage a été discutée.</p>		
<p>Les éléments indispensables pour le suivi des effets indésirables graves et du mésusage des NACO sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les antécédents médicaux afin de détecter d'éventuelles contre-indications.</li> <li>- L'état de la fonction rénale au moment de la prescription,</li> <li>- Les posologies</li> <li>- Le poids du patient (pour rappel les patients de poids inférieur à 50 kg ou supérieur à 100 kg étaient très peu représentés dans les essais cliniques)</li> <li>- Les indications</li> <li>- Les médicaments associés</li> </ul>		
<p>La proposition de création d'une base Excel dédiée pour les cas AOD a été posée mais finalement non retenue en raison de la nécessité d'une double saisie notamment.</p>		
<p>Le Comité Technique a souhaité que les rapporteurs fournissent un logigramme de mésusage que chaque CRPV utilisera lors de la saisie des cas afin de justifier le type de mésusage et l'indiquer clairement dans le narratif de l'observation.</p>		
<b>L'avis du Comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.</b>		

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de STELARA® (ustékinumab)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris-Pitié Salpêtrière

#### Critères de passage

Analyse des données de sécurité

Retour du réseau de pharmacovigilance

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Paris-Pitié Salpêtrière

#### Suivi national de pharmacovigilance de STELARA® (ustékinumab)

#### 1-Introduction

Nom commercial	STELARA®
DCI	ustékinumab
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en seringue pré-remplie 45 mg et 90 mg
Classe pharmacologique ATC	Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine L04AC05
Indications	- traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).  - seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. (extension d'AMM 19/9/2013)
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée (Rapporteur : UK, co-rapporteur : Irlande)
Date d'obtention de l'AMM	12/03/2010
Titulaire de l'AMM	Janssen-Cilag

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. Ces cytokines participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation des cellules natural killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Un trouble de régulation des IL-12 et IL-23 est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis. En se fixant sur IL-12 et IL-23, l'ustekinumab induit une immunosuppression et pourrait stopper les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.

Le profil de sécurité a principalement été établi sur la base de 3 études incluant 2 266 patients dont 1 970 patients traités par ustékinumab pendant au moins 6 mois, 1 285 pendant au moins 1 an et 373 pendant au moins 18 mois :

- Risques identifiés : réactions d'hypersensibilité.
- Risques potentiels : infections, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires, dépression, grossesse, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible.



## **2 – Méthode**

Une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été régulièrement faite depuis le début du suivi national. Tous les cas enregistrés jusqu'au 30/06/2013 avec Stelara® en médicament suspect ont été analysés (y compris les cas correspondant à la période d'ATU).

Les laboratoires Janssen-Cilag ont fourni les cas français qui leur ont été notifiés (graves et non graves) sur la période considérée.

## **3 – Résultats et Discussion**

### **3.1 – Données nationales issues de la BNPV et de la firme**

301 cas ont été notifiés au Laboratoire. Après exclusion des doublons CRPV ou internes, des cas issus des essais cliniques, de la littérature et des observations dans lesquelles le rôle de Stelara® n'a finalement pas été retenu ou dans lesquelles aucun effet indésirable n'était signalé, 219 observations (57 cas graves dont 4 non-médicalement confirmées et 162 cas non-graves) ont été retenues.

62 cas (34 cas graves et 28 cas non-graves) ont été notifiés aux CRPV.

Au total, 281 cas ont été évalués.

### **Caractéristiques des patients :**

- cas notifiés aux Laboratoires :

Femmes = 105, Hommes = 100, Sexe inconnu = 14

Age = 8 à 84 ans (moyenne = 48,6 ans), Age inconnu N = 61

- cas notifiés aux CRPV :

Femmes = 26, Hommes = 36

Age = 19 à 73 ans (moyenne = 49,2 ans)

### **Observations graves (n=91) :**

Femmes = 38, Hommes = 52, Sexe inconnu = 1

Age = 22 à 84 (moyenne = 51,3), inconnu dans 7 cas

Imputabilité : I1 = 82 (90%), I2 = 5, I3 = 4

**Ces 91 cas notifiés correspondent à 100 EI graves répartis de la façon suivante:**

<b>Répartition des effets indésirables</b>	<b>Laboratoire</b>	<b>CRPV</b>	<b>Total</b>
Peau	17	3	20 (20%)
Tumeurs	4	11	15 (15%)
Infections	8	2	10 (10%)
Système cardio-vasculaire	6	3	9 (9%)
Métabolisme	6	1	7
Système nerveux central et périphérique	3	4	7
Appareil musculo-squelettique	4	3	7
Appareil digestif	2	4	6
Appareil respiratoire	3	2	5
Psychiatrie	4	1	5
Hématologie	3	0	3
Troubles généraux	0	3	3
Système immunitaire	1	0	1
Grossesse	0	1	1
Rein et voies urinaires	0	1	1
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Parmi les effets cutanés, plus de la moitié était représentée par des poussées de psoriasis (11) dont 1 cas d'érythrodermie et 2 cas de psoriasis pustuleux/éruption pustuleuse

Parmi les 15 cas de tumeurs, 6 concernaient des cancers cutanés dont 3 carcinomes basocellulaires et 3 mélanomes. On note également 2 cas de maladie de Hodgkin survenue avec un délai de 7 à 8 mois.

Parmi les 10 infections rapportées on observe 7 infections bactériennes et 3 infections virales.

#### **Décès :**

Trois cas de décès ont été rapportés.

#### **Observations non graves (n=278) :**

278 EI non graves (EING) sont issus des 190 cas non graves additionnés des effets non graves issus des cas graves.

Les EING rapportés appartiennent majoritairement aux classes organes : Affections de la peau et du tissu sous-cutané (19,4%) et Troubles généraux et anomalies au site d'administration (15%).

#### **3.2 – Données épidémiologiques**

- Stelara® fait partie des traitements évalués dans la cohorte française de patients psoriasiques PsoBioTeq qui est une cohorte observationnelle, prospective, multicentrique, française, incluant des patients recevant un traitement systémique, biothérapie (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab) ou non (méthotrexate ou ciclosporine), pour un psoriasis cutané modéré à sévère. La phase de recrutement des patients s'étend sur trois années avec le premier patient inclus en juillet 2012. A fin septembre 2013, 61 patients recevant Stelara® ont été inclus, avec un objectif minimum d'inclusion de 323 patients traités par Stelara® à la fin de la période de recrutement. Le premier rapport annuel, descriptif des patients traités par Stelara®, destiné aux Autorités est attendu en fin d'année 2013-début 2014.
- Aucune patiente n'a été incluse dans le registre des grossesses exposées au 31 décembre 2012.

#### **3.3 – Signal**

Un signal concernant des cas de « dermatitis exfoliative » provenant de la Grande Bretagne a été posté au PRAC en août 2013. Le terme anglosaxon de « dermatitis exfoliative » correspond dans la nomenclature française à « l'érythrodermie », syndrome qui associe une éruption érythémateuse généralisée (>90% de la surface corporelle) souvent avec desquamation superficielle, à des signes généraux tels que fièvre, polyadénopathie, déshydratation.

Le signal de « dermatitis exfoliative » est en cours d'évaluation au niveau Européen.

#### **4 – Conclusions et propositions du rapporteur**

Après plus de 3 ans de commercialisation du Stelara®, le suivi national ne met pas en évidence de signal fort concernant la sécurité de ce nouveau médicament. Cent effets indésirables graves ont été notifiés pour un nombre estimé de patients exposés de 2900 (3,4%).

Le point discuté lors de la première présentation en comité technique (10 mai 2011) était celui des poussées de psoriasis (ou d'absence d'efficacité) sous traitement. Le psoriasis pustuleux a été ajouté parmi les effets indésirables listés dans le RCP et le risque de survenue de psoriasis érythrodermique est en cours de discussion au niveau européen. Parmi les autres effets graves figurent les tumeurs malignes, déjà listés dans les risques potentiels identifiés du PGR.

Le rapporteur propose la poursuite du suivi national.

#### **5 – Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Les membres du CTPV suivent la proposition du rapporteur et demandent la poursuite du suivi national.

**L'avis du Comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

#### **Note post-CT :**

Depuis la commercialisation de Stelara® 45 mg, solution injectable en seringue pré-remplie en octobre 2010, le résumé des caractéristiques produit (RCP) ainsi que le plan de gestion des risques (PGR) ont été actualisés.

A ce jour :

#### **- le RCP indique en rubrique 4.8 « Effets indésirables » :**

*« Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues de 7 études contrôlées de phase 2 et de phase 3 incluant 4 031 patients atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique,*

dont 3 106 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 482 pendant au moins 4 ans et 838 pendant au moins 5 ans. »

**- le PGR indique :**

Risques identifiés : réactions d'hypersensibilité systémique graves, paralysie faciale, psoriasis pustuleux

Risques potentiels : infections graves (dont infections à mycobactéries et salmonelles), tumeurs malignes, Événements cardiovasculaires, dépression grave (dont comportement suicidaire), leuco encéphalopathie postérieure réversible, exposition pendant la grossesse, psoriasis érythrodermique