

Compte rendu de séance

CT012018061
 Direction de la Surveillance
 M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018061

Séance du mardi 11 septembre 2018 de 09h30 à 17h00 en salle A012

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Amiens	X	
Laurence LAGARCE	Angers	X	
Marie-Blanche VALNET RABIER	Besançon	X	
Ghada MIREMONT	Bordeaux	X	
Hélène JANTZEM	Brest	X	
Sophie FEDRIZZI	Caen	X	
Marie ZENUT	Clermont-Ferrand	X	
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Grenoble	X	
Sophie GAUTIER	Lille	X	
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X	
Hélène GENIAUX	Limoges	X	
Thierry VIAL	Lyon	X	
Anne DEFAULT	Marseille	X	
Jean-Luc FAILLIE	Montpellier	X	
Nadine PETITPAIN	Nancy	X	
Julien MAHE	Nantes	X	
Milou-Daniel DRICI	Nice	X	
Samy BABAI	Paris Henri Mondor	X	
Sixtine GINISTY	Paris Fernand Widal	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X	
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X	
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X	

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Sylvie FAVRELIERE	Poitiers	X	
Thierry TRENQUE	Reims	X	
Lucie-Marie SCAILTEUX	Rennes	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X	
Marie-Noëlle BEYENS	Saint Etienne	X	
Martine TEBACHER-ALT	Strasbourg	X	
François MONTASTRUC	Toulouse	X	
Frédérique BEAU-SALINAS	Tours	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Baptiste JACQUOT	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Pôle Sécurisation			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Malak ABOU TAAM	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Pauline ROCLE	Interne	X	
Pôle Evaluation			
Eve-Marie THILLARD	Interne	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Céline DRUET	Directeur adjoint	X	
Pôle cardiovasculaires, thrombose, métabolisme, rhumatologie et stomatologie			
Badis-Lakhdar BENSAAAD	Chef de pôle	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X	
Pôle Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Benjamin BURRUS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Philippe VELLA	Directeur	X	
Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Camille DE KERVASDOUE	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directrice	X	
Pôle Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Isabelle Parent	Chef de pôle	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Stéphanie HUEBER	Evaluateur	X	
DIRECTION DES SITUATIONS D'URGENCE, DES AFFAIRES SCIENTIFIQUES ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE			
Pôle épidémiologie des produits de santé			
Rosemary DRAY-SPIRA	Chef de pôle	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES, HOMEOPATHIQUES, A BASE DE PLANTES ET DES PREPARATIONS			
Pôle coordination scientifique de l'évaluation des médicaments génériques et des ASMF			
Pascale LEBLEIS	Chef de pôle	X	

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<p><u>1. Introduction</u> Déclaration des conflits d'intérêts Adoption du CR du CTPV de mai</p>	Pour adoption	
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances</u></p> <p>2.1 Point vascularites et vaccins</p> <p>2.2 GARDASIL® et CERVARIX®</p> <p>2.3 SELINCRO® (Nalméfène)</p> <p>2.4 DEPAKINE® (valproate de sodium) et génériques, sans exposition pendant la grossesse</p> <p>2.5 UPTRAVI® (Sélexipag)</p> <p>2.6 Point Valsartan</p> <p><u>3. Tour de Table & questions diverses</u></p>	Pour avis	non

Déroulement de la séance	
Déclaration des conflits d'intérêts	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h30 à 9h45
Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 11 septembre 2018.	

Nom du dossier	POINT « VASCULARITES ET VACCINS »
Dossiers Produits – Substances	
Direction en charge du dossier	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de Limoges
Horaire de passage	9h45 – 10h15
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Limoges	
Point « Vascularites et vaccins »	
<p>1. <u>Introduction et contexte</u></p> <p>A la suite de la notification, en cas marquants de juillet 2017, par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges d'un cluster de 7 cas de Maladie de Horton ou artérite gigantocellulaire (GCA) après une vaccination contre la grippe, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) ont pris connaissance durant cette séance d'un point sur les notifications de vascularites post vaccinales (tous vaccins confondus).</p> <p>Après un rappel sur les vascularites, le CRPV de Limoges a présenté une analyse descriptive des cas graves et non graves de vascularites enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre 1985 et mai 2018 ainsi que celle des données de la littérature.</p> <p>Une vascularite, parfois grave, correspond à une inflammation des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire. La classification des vascularites systémiques s'avère complexe en raison de leur extrême hétérogénéité, leurs nombreux chevauchements cliniques et leurs atypies. En 2014, leur prévalence, en France, est variable soit de l'ordre de 1 à 9/100 000 habitants.¹</p> <p>La survenue possible d'une vascularite est mentionnée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de plusieurs vaccins. Toutefois pour une même valence vaccinale, les mentions sont hétérogènes voire absentes dans certaines monographies telles que celles des vaccins grippaux quadrivalents (FluarixTetra®, VaxigripTetra®, InfluvacTetra®) ou de certains vaccins hexavalents (Hexyon®, Vaxelis®).</p> <p>2. <u>Matériels et méthode</u></p> <p>Ce point de pharmacovigilance s'appuie sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les cas graves et non graves notifiés au réseau national des Centres régionaux de Pharmacovigilance entre le 01/01/1985 et le 01/06/2018 et saisis dans la BNPV; – les données issues d'une revue de la littérature. <p>3. <u>Résultats</u></p> <p>a. <u>Données issues de la BNPV</u></p> <p>Au total, 406 cas de vascularites post-vaccinales, impliquant 664 valences vaccinales ont été retenus avec une prédominance de la valence grippale et de celle de l'hépatite B. (Fig.1)</p> <p>Il s'agit pour la plupart de cas graves (70 %) qui surviennent principalement dans deux populations : la population pédiatrique et adolescente (<25 ans) et les patients de plus de 65 ans.</p> <p>Ont été dénombrés parmi l'ensemble de ces observations : 189 cas de vascularite cutanée, 73 cas de vascularite des petits vaisseaux, 60 cas de vascularite nodulaire, 47 cas de vascularite des moyens vaisseaux et 23 cas de vascularite des gros vaisseaux.</p> <p>Plus de la moitié des cas est survenu dans les 10 jours suivant la vaccination. L'évolution des cas, lorsqu'elle est connue, est variable selon le type d'atteinte mais est majoritairement favorable.</p>	

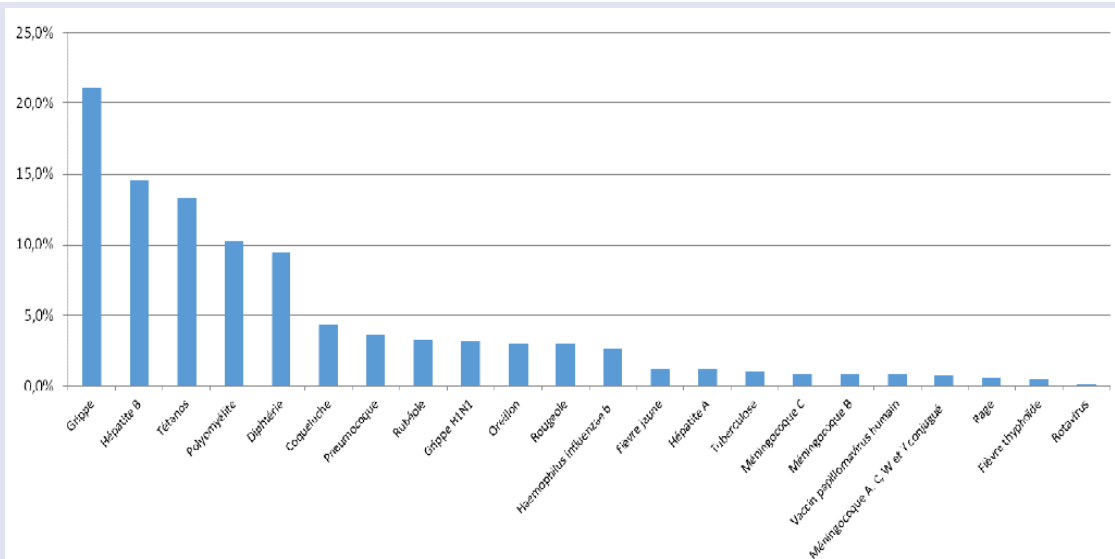


Figure 1 – Fréquence des vascularites par valence vaccinale (n=664)

b. Données issues d'une revue de la littérature

En 2015, Bonetto *et al.* a publié une revue systématique de la littérature sur « vascularites post vaccinales ». Au total 75 études publiées entre 1994 et 2014 ont été retenues pour l'analyse. Pour les auteurs, il n'est pas possible d'établir un lien de causalité entre vaccination et vascularite (d'autant que le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé) mais beaucoup suggèrent que la vaccination pourrait être un facteur déclenchant de l'apparition de vascularites notamment en cas de terrain particulier (prédisposition génétique ou prédisposition individuelle). 93% des auteurs de cas isolés considèrent qu'un lien entre vaccination et vascularites est plausible voire vraisemblable.²

Pour compléter cette revue de la littérature, une recherche sur les publications de 2014 à 2018 a été réalisée. Ont été identifiées en tant que publications d'intérêt :

- Une revue de la littérature publiée en 2017 s'intéressant aux vascularites post-vaccination contre la grippe. Pour les auteurs, la vaccination antigrippale ne doit pas être remise en question. Toutefois, la prudence est de rigueur lors d'une nouvelle injection de vaccin antigrippal chez un malade ayant un antécédent de vascularite associée aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ou de vasculite à immunoglobulines A (IgA).

Cinq d'entre elles modèrent l'implication des vaccins dans la survenue d'une vascularite en rappelant que l'infection prévenue par le vaccin est elle-même susceptible d'entraîner une vascularite.⁴⁻⁹

Enfin, certaines publications, aux données contradictoires, se sont spécifiquement intéressées aux cas de rechute de la maladie après la vaccination :

- Dans l'étude de Sexton *et al.*, parmi les 14 patients qui avaient un antécédent de purpura de Henoch-Schönlein (HSP), huit ont été vaccinés, chacun recevant trois doses. Sept d'entre eux n'avaient pas de récurrence de HSP (suivi entre 5 et 9 mois). Seul un cas, avec hématurie macroscopique non résolue après le début de l'HSP (4 mois avant la vaccination), a présenté une éruption cutanée, une douleur des membres et un œdème 2 mois après la troisième dose. Six mois après la troisième dose, l'hématurie était toujours présente.¹⁰⁻¹¹
- Holvast a mis en évidence une immunogénicité suffisante sans rechute de la maladie après une vaccination antigrippale chez 49 patients ayant une GPA (Maladie de Wegener).¹²

- A contrario Bircket *et al.* et Duggal *et al.* décrivent 6 cas de vascularite à ANCA *de novo* ou rechute de vascularite à ANCA après une vaccination contre la grippe. Ils notent que les études antérieures chez les patients avec une vascularite à ANCA préexistante n’avaient pas retrouvé d’augmentation du risque d’exacerbation de la vascularite après vaccination contre la grippe.¹²⁻¹⁵
- Enfin, une revue de Watanabe *et al.* déconseille une nouvelle injection de vaccin antigrippal chez un malade ayant un antécédent de vascularite associée aux ANCA ou de vasculite à IgA.³

4. Discussion

La survenue d’une vascularite est un évènement indésirable rapporté avec l’ensemble des valences vaccinales. Les vascularites sont le plus souvent idiopathiques ou primitives ; elles sont parfois secondaires à des infections ou à des pathologies auto-immunes, ou encore secondaires à l’utilisation de médicaments, de toxiques (cocaïne, *etc.*) ou encore paranéoplasiques. Cependant, les mécanismes physiopathologiques à l’origine des vascularites médicamenteuses restent mal compris.¹⁶⁻¹⁷

Comme dans la littérature, les notifications saisies dans la BNPV concernent le plus souvent des vascularites des petits vaisseaux ou des vascularites cutanées, notamment au décours de l’administration de vaccins contre la grippe et l’hépatite B, dont les RCP mériteraient d’être harmonisés et détaillés. La survenue possible de cet effet indésirable après une vaccination ne peut remettre en question le bénéfice global de cette dernière. L’existence de publications sur la possible origine infectieuse des vascularites laisse évoquer un rôle protecteur des vaccins. Bien que la relation de causalité ne soit pas à ce jour établie, les données de la littérature incitent néanmoins à la prudence, après la survenue d’un premier épisode de vascularite, en cas de rappel vaccinal.

5. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données disponibles à ce jour, les membres du CTPV se sont accordés sur les points suivants :

En raison de l’extrême hétérogénéité des vascularites systémiques et des résultats contradictoires publiés au sujet d’une possible rechute de la maladie après la vaccination :

- l’harmonisation des sections 4.4 et 4.8 des RCP des vaccins grippaux quadrivalents et des vaccins hexavalents enregistrés selon une procédure européenne centralisée et récemment commercialisés en France ne peut être raisonnablement envisagée ;
- la mise en œuvre d’une enquête de pharmacovigilance axée sur la surveillance de vascularites post-vaccinales ne s’avère pas, à l’heure actuelle, justifiée.

Le suivi national de pharmacovigilance des vaccins grippaux quadrivalents disponibles pour la prochaine campagne nationale de vaccination contre la grippe saisonnière 2018/2019 devrait permettre de préciser leur profil de sécurité d’emploi et d’identifier les éventuels cas émergents de vascularites post-vaccinaux.

Références bibliographiques

1. Orphanet. Vascularites https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=52759 Consulté le 23/08/2018.
2. Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, Alarcón GS, Santuccio C, Bachtiar NS *et al.* Vasculitis as an adverse event following immunization – Systematic literature review. *Vaccine* 2016; 34(51): 6641–51.
3. Watanabe T. Vasculitis Following Influenza Vaccination: A Review of the Literature. *CurrRheumatolRev* 2017;13(3):188–96.
4. Esposito S, Bianchini S, Dellepiane RM, Principi N. Vaccines and Kawasaki disease. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15(3): 417–24.
5. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best Pract Res ClinRheumatol* 2013; 27(1): 19–31.

6. Sharlala H, Adebajo A. Virus-induced vasculitis. *CurrRheumatolRep* 2008; 10(6): 449–52.
7. Teng GG, Chatham WW. Vasculitis related to viral and other microbial agents. *Best PractRes Clin Rheumatol* 2015; 29(2): 226–43.
8. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *CurrOpinRheumatol* 2013; 25(2): 171–8.
9. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect* 2013; 67(1): 1–10.
10. Sexton K, McNicholas A, Galloway Y, Radke S, Kieft C, Stehr-Green P *et al.* Henoch-Schönleinpurpura and meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child* 2009; 94: 224–6.
11. Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, McCarthy NL, Schonberger LB, Lee GM *et al.* Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine SafetyDatalink, 1996–2006. *Vaccine* 2015; 33: 382–7.
12. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM *et al.* Wegener’s granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 873–8.
13. Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suarez LF, Nowack R. ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence? *J Clin Rheumatol* 2009; 15(6): 289–91.
14. Duggal T, Segal P, Shah M, Carter-Monroe N, Manoharan P, Geetha D. Antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis associated with influenza vaccination. *Am J Nephrol* 2013; 38(2): 174–8.
15. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 654–8.
16. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *CurrRheumatolRep* 2015; 17(12): 71.
17. Radić M, MartinovićKaliterna D, Radić J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* 2012; 70(1): 12–7.

Nom du dossier		Suivi national des vaccins anti-HPV – Gardasil® et Cervarix®	
Dossiers Produits – Substances (National)			
Direction en charge du dossier		Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Bordeaux	
Horaire de passage		10h15 – 10h50	
Références documentaires			
Rapport et présentation du CRPV de Bordeaux			
Suivi national de pharmacovigilance des vaccins Gardasil® et Cervarix® : Actualisation au 30 juin 2018 du bilan des données de pharmacovigilance			
<p>1. <u>Introduction</u></p> <p>Les vaccins quadrivalents et bivalents contre le papillomavirus humain (HPV) font l’objet d’un plan de gestion des risques et d’un suivi national de pharmacovigilance depuis leur commercialisation, en novembre 2006 pour Gardasil® et en mars 2008 pour Cervarix®.</p>			

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance durant cette séance d'un bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et par les laboratoires concernés sur les périodes de suivi national des effets indésirables (EI) suivantes :

- Gardasil® : du 21/09/2015 au 30/06/2018;
- Cervarix® : du 01/10/2015 au 30/06/2018.

2. Matériels et méthode

Les données de notification spontanée (base de données de pharmacovigilance française et données des laboratoires concernés), concernant les cas médicalement confirmés avec effet indésirable, ont été analysées.

3. Résultats

a. Gardasil®

Un total de 332 cas d'effets indésirables dont 103 graves (31,0%) a été rapporté sur la période de suivi. La quasi-totalité des cas concernaient des femmes (n=323, soit 97,3%), l'âge moyen était de 15,6 ans, l'âge médian de 15 ans (interquartiles : 13-17).

Les effets principaux les plus fréquemment notifiés par *Système-organe* étaient les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (25,0 %), les Affections du système nerveux (18,1%) et les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (10,5 %). (Figure 1)

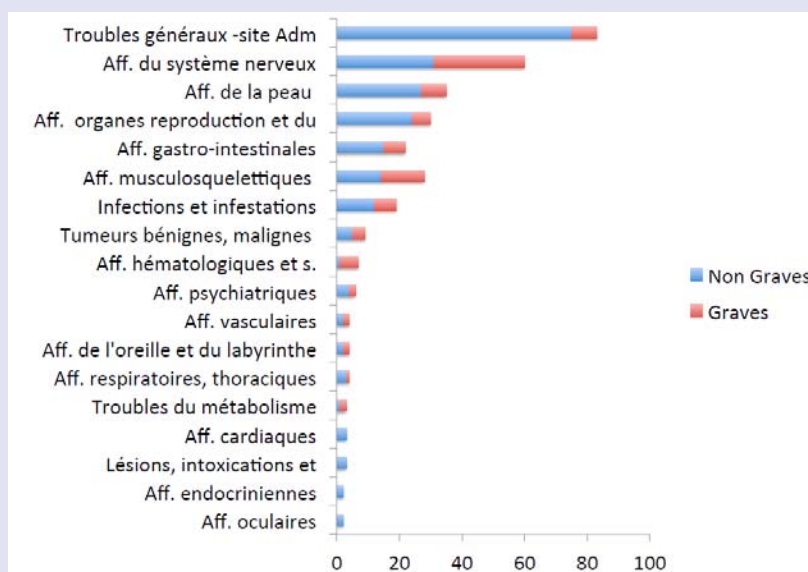


Fig.1 – Gardasil® : Répartition par classes organes du dictionnaire MedDRA selon l'EI principal (n=332)

Ces 332 cas correspondaient à 876 effets codés : les trois effets (quel qu'en soit le rang) les plus fréquemment notifiés par *Preferred Term* selon le dictionnaire MedDRA étaient Céphalée (3,7 %), Malaise (3,1 %) et Asthénie (2,9 %) et par *High Level Term*, toujours selon le dictionnaire MedDRA : Etats asthéniques (8,9 %), Céphalées NCA (3,7 %) et Réactions au site de vaccination (3,7 %).

Au cours de cette période de suivi, 49 cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés. (Tableau 1).

Durant la période d'analyse (21/09/2015 au 30/06/2018), quatre cas de narcolepsie (dont 1 avec cataplexie) et 1 cas d'hypersomnie ont été notifiés. Les cas potentiels de narcolepsie avaient été revus lors de la période de suivi précédente (cf. rapport présenté au CTPV du 17/11/2015) : 6 cas

de narcolepsie (dont 5 avec cataplexie) avaient été identifiés, ainsi que 7 cas d'hypersomnie et 3 cas de syndrome de Kleine-Levin (ou syndrome hypersomnie-boulimie).

Aucun signal de sécurité n'a été retenu dans les analyses effectuées dans les trois derniers PSUR. La narcolepsie fait partie des signaux analysés et clos dans le rapport PSUR portant sur la période 01/06/2012 au 31/05/2013, suite à une demande du Service de Santé irlandais (Irish HSE) après la notification d'un cas de narcolepsie. Une revue cumulative des cas de narcolepsie survenus au décours de l'administration de Gardasil® avait été effectuée : seuls onze cas de narcolepsie notifiés entre le 01/06/2006 et le 31/12/2012 ont été identifiés à l'échelon international : deux cas étaient succincts ou non médicalement confirmés. Dans 3 cas, il y avait eu également une vaccination par vaccin A(H1N1). Dans deux cas, le diagnostic n'était pas confirmé mais considéré comme possible. Au final, quatre cas étaient retenus, dont deux suffisamment documentés. Compte-tenu des données disponibles, ce potentiel signal n'avait pas été retenu par l'EMA.

	Total, n=49
Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques / autres atteintes neurologiques	12
Sclérose en plaques	4
Syndrome de Guillain-Barré (dont 1 avec sd de Miller-Fisher)	3
Encéphalite / méningo-encéphalite	2
Démyélinisation	1
Encéphalomyélite aiguë disséminée	1
Atteinte méningée	1
Connectivites	4
Polyarthrite	1
Arthrite/ Sacro-iléite	1
Spondylarthrite	1
Connectivite mixte	1
Atteintes hématologiques auto-immunes	5
Thrombopénie	3
Purpura thrombopénique	2
Thyroidites auto-immunes / Atteintes thyroïdiennes	1
Thyroidite	1
Maladies inflammatoires de l'intestin	3
Rectocolite hémorragique	1
Maladie de Crohn	1
Colite lymphocytaire	1
Autres atteintes auto-immunes / Autres atteintes d'intérêt	19
Artérite /Péricardite	2
Erythème noueux	3
Trouble auto-immun	1
Syndrome douloureux régional complexe (SDRC)	1
Fibromyalgie	1
Myofasciite	4
Syndrome de fatigue chronique	5
Pemphigus	1
Psoriasis	1
Diabète de type 1	1
Narcolepsie	4

Tab.1 Cas potentiels de maladies auto-immunes et autres maladies d'intérêt (n=49), suivi du 21/09/2015 au 30/06/2018

Depuis la commercialisation et jusqu'au 30 juin 2018, 2809 cas d'effets indésirables ont été notifiés, dont 742 cas graves (26,4 %).

b. Cervarix®

Au cours de la période de suivi, 30 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été notifiés, dont 12 graves (40 %). Les jeunes filles vaccinées avaient un âge moyen de 14,5 ans et un âge médian de 14 ans (extrêmes : 11 - 25 ans). Les effets les plus fréquents notifiés par classe organe du dictionnaire MedDRA sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration (23,3 %), puis à égalité, les affections du système nerveux (16,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (16,7 %) (Figure 2).

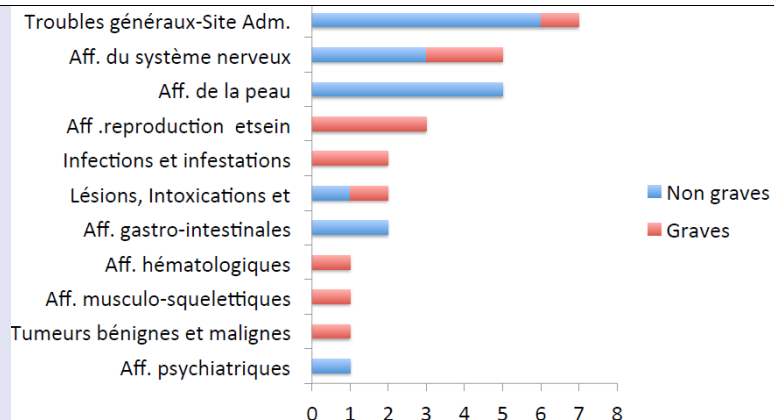


Fig.2 – Cervarix® : Répartition par classe organe selon l'EI principal (n=30)

Depuis la commercialisation en 2008 jusqu'au 30 juin 2018, 158 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été notifiés pour le vaccin Cervarix®, dont 59 graves (37,3 %). Les effets les plus fréquents notifiés par Système-organe sont les affections du système nerveux (27,2 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (24,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,0 %).

Au cours de cette période de suivi (01/10/2015 au 30/06/2018), deux cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés

Au total, depuis la commercialisation, 17 cas médicalement confirmés évoquant une maladie auto-immune potentielle ont été notifiés, parmi lesquels deux cas de syndrome de Guillain-Barré (Tableau 3).

Classe de maladie / Diagnostic	Effectif
Atteintes démyélinisantes centrales ou périphériques, autres atteintes neurologiques	7
Syndrome de Guillain-Barré	2
Encéphalite auto-immune	1
Myélite	1
Paresthésie /Multinévrite	1
Névrite optique.	1
Paralysie oculomotrice	1
Atteintes hématologiques	3
Purpura thrombopénique immunologique	2
Thrombopénie, leucopénie/thyroidite	1
Thyroidite auto-immune/atteinte thyroïdienne	2
Thyroidite auto-immune	1
Maladie de Basedow	1
Connectivites	3
Syndrome des antiphospholipides	1
Lupus érythémateux systémique.	1
Diabète de type 1	1
Narcolepsie, hypersomnie	1
Total	17

Tab.3 – Cas notifiés de maladies auto-immunes potentielles (n=17), depuis la commercialisation (2008) au 30/06/2018

4. Discussion

Le bilan du suivi national de Gardasil® portant sur la période allant du 21/09/2015 au 30/06/2018, ne fait pas apparaître d'éléments nouveaux, par rapport aux données antérieures de notification spontanée. Le taux de notification paraît relativement stable au cours de ces trois dernières années.

Quant au peu de cas notifiés au cours de la période de suivi du Cervarix® (01/10/2015 au 30/06/2018), aucun nouvel élément en faveur d'un signal de pharmacovigilance n'a été identifié. Le taux de notification, estimé en fonction de la date de notification, est en nette baisse au cours de cette période de suivi, avec

pour les effets graves, un taux proche de celui de la première période de suivi après la commercialisation (environ 6 cas graves pour 100 000 doses distribuées).

Concernant les cas de narcolepsie rapportés au décours d'une vaccination avec Gardasil®, un signal de disproportionnalité a été retrouvé pour narcolepsie et pour hypersomnie, à la fois dans la Base nationale de pharmacovigilance et dans la Base internationale de Pharmacovigilance VigiLyze®. Ces éléments sont cependant insuffisants pour conclure à une possible relation, compte tenu des biais pouvant affecter la notification spontanée et du fait que cette maladie n'a été rapportée comme un événement indésirable potentiel que pour des vaccins, ce qui constitue une limite aux résultats de disproportionnalité obtenus qui considèrent l'ensemble des médicaments.

La narcolepsie-cataplexie est une maladie rare, dont la prévalence dans les pays occidentaux est estimée, entre 20 et 60 pour 100 000 personnes, avec une incidence inférieure à 1 pour 100 000 personnes-années. Plus de la moitié des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 18 ans et il existe deux pics de survenue, l'un autour de 15 ans (10-19 ans), l'autre autour de 35 ans. L'association avec une exposition à un vaccin, le vaccin A(H1N1), a été évoquée pour la première fois durant l'été 2010, après la notification de clusters de cas en Suède et en Finlande. Plusieurs études épidémiologiques, notamment le projet européen VAESCO, et pour la France l'étude NarcoFlu-VAESCO France, ont montré une association significative entre le vaccin A(H1N1) et la survenue de narcolepsie. La narcolepsie ne faisait pas partie des maladies auto-immunes incluses dans l'étude ANSM-CNAMTS : le suivi moyen dans la cohorte, relativement court (19,8 mois chez les filles vaccinées), ne permettait pas d'étudier des maladies avec un délai de diagnostic long comme la narcolepsie.¹⁻⁶

Aucune étude épidémiologique n'a été publiée sur vaccination contre le HPV et survenue de narcolepsie ou d'hypersomnie.

L'étude ANSM-CNAMTS sur vaccins HPV et maladies auto-immunes avait mis en évidence une association significative avec un risque augmenté pour le syndrome de Guillain-Barré^{1, 2}, qui n'a pas été retrouvé par d'autres études, dont certaines publiées récemment.⁷⁻⁹

5. **Conclusion et perspectives**

Compte-tenu de données colligées et analysées durant plus de 10 années de suivi national de pharmacovigilance des vaccins anti-HPV, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance considèrent qu'aucun fait nouveau de sécurité n'a été mis en évidence.

Le CTPV a voté, à la majorité, pour la poursuite du suivi national des deux vaccins anti-HPV mais axé uniquement sur celui des cas graves, avec si besoin, une approche complémentaire pharmaco-épidémiologique pour l'évaluation de signaux éventuels tels que la narcolepsie et l'hypersomnie.

Par ailleurs, en raison de la notification de cas de purpura thrombopénique idiopathique et de syndrome de Guillain-Barré après administration de Cervarix®, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont souhaité que ces affections soient mentionnées dans la section 4.8 « Effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit de ce vaccin. A noter que ces effets indésirables figurent déjà dans le RCP de Gardasil®.

Références

1. ANSM. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique. Rapport final, septembre 2015. Disponible sur www.ansm.sante.fr
2. Miranda S, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 2017;**35**:4761-8.
3. Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, Dauvilliers Y, Keene D, Khatami R, Li Y, Mayer G, Nohynek H, Pahud B, Paiva T, Partinen M, Scammell TE, Shimabukuro T, Sturkenboom M, van Dinther K, Wiznitzer M, Bonhoeffer J, on behalf of the Brighton Collaboration Narcolepsy Working Group. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2013;**31**:994-1007.
4. La narcolepsie cataplexie. Fiche destinée aux malades, Encyclopédie Orphanet Grand Public. Disponible sur www.orpha.net

5. Etude NarcoFlu-VF. Grippe, vaccination antigrippale et narcolepsie. Contribution française à l'étude cas-témoins européenne. Rapport final, 2 août 2012. Disponible sur www.ansm.sante.fr
6. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert- Bitter P, Saussier C, Pariente A, on behalf of the Narcoflu-VF study group. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013;136:2486-96.
7. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017;3:1729-32.
8. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol L, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C et al. for the PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun* 2017;79: 84-90.
9. Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine* 2018;36 :5926-33

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SELINCRO® (nalméfène)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers
Horaire de passage	10h50-11h20
Références documentaires	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Poitiers	
Suivi national de pharmacovigilance du SELINCRO® (nalméfène)	

Nom commercial	Selincro®
DCI	Nalméfène
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé 18 mg
Classe pharmacologique	Médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Allemagne / Co-rapporteur : Irlande)
Date d'obtention de l'AMM	25 février 2013
Date de commercialisation en France	19 septembre 2014
Titulaire de l'AMM	Lundbeck
Avis de la transparence	SMR modéré ASMR IV (mineur) en association à une prise en charge psychosociale par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance.

1. Introduction

Le principe actif de Selincro®, le nalméfène, est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différent sur les récepteurs μ , δ et κ . Selincro® a obtenu une Autorisation de Mise sur Marché (AMM) européenne, selon une procédure centralisée, le 25 février 2013 et est commercialisé en France depuis septembre 2014. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en octobre 2014. Deux premiers bilans ont été effectués et présentés en Comité Technique de Pharmacovigilance respectivement, en décembre 2015 et février 2017. Ce bilan est le troisième et présente les données de pharmacovigilance sur la période du 25/08/2016 au 31/05/2018.

2. Méthodes

L'analyse a été faite à partir :

- des cas français déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et à la firme durant la période du 25/08/2016 au 31/05/2018 ;
- des cas français rapportés dans le cadre des études post-AMM.

Une revue de la littérature a également été conduite via Micromedex-Drugdex, Reactions et Pub Med.

3. Résultats et discussion

Durant la période couverte par ce troisième rapport, 200 cas ont été déclarés (101 aux CRPV et 134 au laboratoire – 35 doublons) dont 66 cas graves.

Au total, ces 200 cas déclarés font état de 501 effets indésirables rapportés durant la période dont 290(57,8 %) effets listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) actuel de Selincro®. Concernant la nature des effets indésirables, la majorité impliquait des troubles du système nerveux central (118 effets indésirables), des troubles psychiatriques (106 effets indésirables), des effets généraux (78 effets indésirables) et des effets gastro-intestinaux (60 effets indésirables).

Parmi les effets d'intérêt, certains effets ont fait l'objet d'une revue cumulative des cas lors de l'évaluation européenne du rapport périodique de sécurité soumis par le laboratoire (PSUR) couvrant la période du 25/02/2017 au 24/02/2018. Ces effets se confirment notamment, les affections cutanées comme les éruptions même si moins nombreuses (10 effets dont un effet grave), les prurits (3 effets non graves) et les affections des organes de la reproduction comme les priapismes (2 cas non graves). Suite à l'évaluation des revues cumulatives, les risques de priapisme et d'affections cutanées (angioœdème, urticaire, prurit, rash et érythème) vont être ajoutés dans le RCP et la notice de Selincro®.

D'autres effets doivent être pris en considération en raison de la chronologie probante comme les troubles oculaires (11 cas dont 1 cas grave). On note un cas d'intérêt rapporté dans une étude interventionnelle (cas non spontané). Il s'agit d'une femme de 48 ans qui, après prise de nalméfène a présenté une agressivité, une nervosité, une sensation de vertige et une baisse de l'acuité visuelle, avec une difficulté à évaluer les distances lorsqu'elle conduisait. Les effets ont disparu à l'arrêt du traitement. Après reprise du traitement 2 mois plus tard, elle a été impliquée dans un accident de la route alors qu'elle présentait de nouveau une difficulté à apprécier les distances.

Des cas d'idées suicidaires (2 cas plausibles), de convulsions (3 cas) et d'atteintes hépatiques (3 cas) sont de nouveau notifiés. Ces effets doivent être surveillés.

Concernant l'utilisation hors AMM de nalméfène, on observe 51 cas correspondant à :

- 27 cas d'utilisation du nalméfène avec les médicaments opioïdes dont 17 cas graves de syndrome de sevrage,
- 10 cas de surdosage,
- 8 cas de sous dosages dont un grave,
- 6 cas d'erreurs médicamenteuses dont 2 cas de confusion avec Selexid®.

Concernant l'utilisation de nalméfène avec les opioïdes, on observe une baisse des notifications, en particulier concernant l'utilisation avec la méthadone, depuis mars 2016. L'automédication s'est amendée en septembre 2016 mais les dossiers sans information sur les conditions d'administration restent importants. La prise en compte de l'interaction a été effective et progressive depuis la modification du RCP en mai 2015 et de la notice en septembre 2016. De nouveaux cas sont malgré tout recensés depuis.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Ce troisième rapport du suivi national de pharmacovigilance met en évidence un profil d'effets indésirables conforme à celui qui est attendu pour Selincro®, représenté majoritairement par des effets psychiatriques, du système nerveux central, des effets généraux et effets gastro-intestinaux.

Durant la période couverte par ce rapport, aucun nouveau signal majeur de sécurité n'a émergé. Cependant le rôle du médicament dans la survenue de certains événements indésirables demeure difficile à évaluer en raison de la pathologie sous-jacente, du contexte (sevrage à l'alcool) et de la prise incertaine de nalméfène.

A la suite de l'évaluation des données de ce rapport, le rapporteur préconise :

- l'ajout de priapisme et/ou dysfonctionnement érectile en section 4.8 du RCP dans la classe organe du dictionnaire medDRA « Affections des organes de la reproduction » et dans la notice. Cette modification sera effectuée suite à l'évaluation du dernier PSUR au niveau européen.
- l'ajout des termes « éruption, prurit, urticaire » voire « sueurs froides » dans la classe organe « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » du RCP. De même, les effets « angioœdème, urticaire, prurit, rash et érythème » seront ajoutés au RCP suite à l'évaluation du dernier PSUR au niveau européen.
- une prise en compte des cas de troubles visuels avec éventuellement une demande de revue cumulative des cas lors du PSUR en 2021.
- de limiter le suivi national à la surveillance des interactions et des effets d'intérêt (troubles visuels, idées suicidaires, convulsions, atteintes hépatiques).

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de pharmacovigilance (CTPV)

Concernant l'interaction avec les opioïdes, compte tenu de la persistance de cas graves de syndrome de sevrage malgré la baisse observée des notifications, le CTPV souhaite qu'une nouvelle communication auprès des prescripteurs et des pharmaciens soit effectuée.

Le CTPV souhaite qu'un suivi attentif des cas de troubles visuels soit effectué notamment via une documentation détaillée et précise des cas et le circuit des cas marquants, afin de permettre d'étayer un signal européen.

Enfin, la poursuite d'un suivi national restreint à la surveillance des interactions et des effets d'intérêt a été actée.

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

Nom du dossier	Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité Dépakine® (valproate de sodium) et de ses génériques en exposition post natale (sans exposition au cours de la grossesse)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Amiens
Horaire de passage	11h20 - 11h50
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV	
Suivi national de pharmacovigilance	
1. Introduction	
Nom commercial	Princeps : Dépakine®, Dépakine chrono®, Micropakine L.P.® Génériques : Valproate de sodium Aguetant®, Arrow®, Biogaran®, EG®, Mylan®, Sandoz®, Téva santé®, Zentiva®
DCI	Valproate de sodium
Excipient(s) à effet notoire	
Classe pharmacologique	Antiépileptique - Code ATC N03AG01
Indication(s)	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique. Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II, remboursé à 65 % Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédures nationales

PSUR : EURD list, ¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Oui Pays-Bas 23/01/2018 3 ans
Titulaire d'AMM / Exploitant	Princeps : SANOFI-AVENTIS France Génériques : Aguettant, Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Sandoz, Téva santé, Zentiva
Date d'obtention de l'AMM	Dépakine 400mg/4ml IV : 15/06/1982 Dépakine 57,64 mg/ml, sirop : 21/02/1983 Dépakine 200/500 mg, cp : 01/10/1986 Dépakine Chrono 500 mg, cp : 21/12/1987 Dépakine 200 mg/ml, sol buv : 25/09/1995 Micropakine LP 100, 250, 500, 750 et 1000mg granulés : 13/09/2004
Date de commercialisation en France	
SMR/ASMR	

2. Contexte

Un cas de trouble envahissant du développement chez un enfant ayant été exposé à Dépakine® à partir du 42^{ème} jour de vie a été présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28/03/2018 (GR20170321). Suite à cela, une revue cumulative des cas de pharmacovigilance et des cas issus de la littérature a été demandée aux laboratoires Sanofi-Adventis, Arrow, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Aguettant et Biogaran.

En octobre 2017, une enquête sur les troubles neuro développementaux après exposition post-natale au valproate et dérivés a été ouverte sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens.

Pour mémoire, le valproate de sodium est un médicament tératogène. Les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium présentent un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro développementaux.

3. Matériels et méthode

Le CRPV d'Amiens a analysé les fiches de cas d'effets indésirable au format CIOMS fournies par les laboratoires jusqu'en juin 2017. Ces fiches comprenaient les cas notifiés aux CRPV (issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)), les cas notifiés à chaque laboratoire ainsi que les cas issus de la littérature. Une recherche bibliographique complémentaire a également été effectuée par le CRPV d'Amiens.

4. Résultats

Sur les 264 cas transmis par les laboratoires, 82 ont été retenus, correspondant à 213 effets indésirables « uniques ». Parmi ces 82 cas, 7 étaient issus de la BNPV, 63 provenaient des laboratoires et 12 de la littérature. 51 cas (62 %) étaient des cas graves et 73 (89 %) étaient confirmés médicalement. Le ratio homme/femme était égal à 1,89. La moyenne d'âge au moment de la première prise du valproate de sodium (connue pour 76 %) était de 5,6 ± 4 ans (extrêmes : 1 mois - 16 ans, médiane : 4 ans), celle

¹http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

au moment de l'effet indésirable (renseignée pour 94 %) était de $6,5 \pm 4,2$ ans (extrêmes : 2 mois - 17 ans, médiane : 5 ans). Le délai de survenue de l'effet indésirable (connu pour 57 %) était de 11,7 mois \pm 26,2 (extrêmes : 1 jour - 11 ans, médiane : 2 mois). La durée totale moyenne de l'exposition au valproate de sodium (renseignée pour 41 %) était de 1,6 ans \pm 2,29 (extrêmes : 1 jour - 8 ans, médiane : 6 mois). La posologie journalière du valproate de sodium au moment de l'effet indésirable (connue pour 68 %) était de 520 mg \pm 321,8 (extrêmes : 100 - 1800 mg, médiane : 420 mg).

Parmi les 82 notifications retenues, le valproate de sodium était le seul médicament « suspect » pour 34 notifications, au moins un médicament co-suspect était mentionné pour 12 notifications et cette information n'était pas renseignée pour 36 notifications.

La prise en charge était renseignée dans 89 % des notifications. Elle correspondait à un arrêt du valproate de sodium dans 48 cas, à sa poursuite dans 15 cas, à une diminution de posologie dans 8 cas et à une augmentation de posologie dans 2 cas.

L'évolution était renseignée dans 82 % des notifications. Elle correspondait à une guérison sans séquelles dans 35 cas, une guérison en cours dans 11 cas et à un patient non encore rétabli dans 21 cas.

Parmi les 82 cas retenus, 22 présentaient un intérêt particulier du fait de la précision des données et de la documentation des cas, de la plausibilité de la chronologie et de la connaissance de l'évolution des symptômes à l'arrêt. Ces 22 cas étaient médicalement confirmés.

L'analyse de la littérature scientifique a permis d'analyser 9 publications d'intérêt.

5. Discussion

La principale difficulté pour l'analyse des cas réside dans le fait que la maladie épileptique en elle-même peut être responsable de troubles neuro-développementaux (troubles cognitifs, moteurs ou comportementaux). Ainsi, il est difficile de faire la part des choses entre le rôle joué par l'épilepsie et celui joué par le valproate de sodium dans la survenue de troubles neuro-développementaux. L'épilepsie du nourrisson et de l'enfant survient sur un cerveau en cours de développement et plus l'épilepsie débute tôt et/ou plus les crises sont mal contrôlées, plus le risque de troubles neuro-développementaux est important. De plus, certaines étiologies de l'épilepsie (phacomatoses, mutations génétiques...) ainsi que certains syndromes épileptiques peuvent être à l'origine de troubles neuro-développementaux (troubles du comportement, cognitifs et moteurs).

La faisabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique sur les risques liés à une exposition post-natale au valproate de sodium et ses dérivés va être étudiée par le pôle épidémiologie de l'ANSM (effectifs suffisants ? durées d'exposition au valproate de sodium suffisantes ?...). Cette étude permettrait de comparer les effets indésirables chez les enfants exposés en post natal au valproate de sodium par rapport à ceux exposés à d'autres antiépileptiques.

Il est rappelé que dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du Résumé des Caractéristiques du Produit du valproate de sodium, que « *Des troubles cognitifs ou extrapyramidaux peuvent être associés à une imagerie d'atrophie cérébrale. Un tel tableau clinique peut ainsi être confondu avec une pathologie de type démence ou maladie de Parkinson. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8)* ». La rubrique « Effets indésirables » précise qu'à une fréquence rare, des « *troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel) sont réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement. Ces symptômes peuvent être associés à une imagerie d'atrophie cérébrale.* » Ces effets sont rapportés chez l'adulte et chez l'enfant.

6. Conclusion et perspectives

Aucun signal pertinent n'a été mis en évidence sur le rôle de l'exposition post-natale au valproate de sodium dans la survenue de Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH) ni dans la survenue de troubles du spectre de l'autisme.

L'apparition de troubles cognitifs avec pseudo atrophie cérébrale est clairement liée à la prise de valproate de sodium comme mentionné dans le RCP. A cet égard, il pourrait être intéressant d'élucider la physiopathologie exacte de survenue de la pseudo-atrophie cérébrale dans la mesure où seules des hypothèses ont été avancées à ce stade. Les résultats de la faisabilité de l'étude de pharmaco-épidémiologie sur les risques de troubles neuro-développementaux chez l'enfant après exposition post-natale sont attendus. Dans cette attente, l'enquête est poursuivie. L'avis du CTPV a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance d'Uptravi® (sélexipag)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Limoges
Horaire de passage	15h00
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV	
Suivi national de pharmacovigilance d'Uptravi® (sélexipag)	
Nom commercial	Uptravi®
DCI	Sélexipag
Forme pharmaceutique et dosages	Comprimés 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1400mg, 1600 mg
Classe pharmacologique	Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Date d'obtention de l'AMM	12/05/2016
Titulaire de l'AMM	Actelion Registration LTD
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none"> - SMR faible dans le traitement de l'HTAP OMS III, en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées. - SMR insuffisant dans les autres indications de l'AMM. - ASMR V

1. Introduction

Uptravi® (sélexipag) est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. Le médicament était sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte du 03/05/2016 au 19/09/2016 et, sur cette période, aucun problème de sécurité particulier n'avait été mis en évidence. Cependant, à la suite de déclarations en France de 5 cas de décès survenus au cours du traitement par Uptravi®, l'ANSM a suspendu les initiations de traitements et saisi le 24/01/2017 le comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée. Le 07/04/2017, le PRAC concluait que les données issues des essais cliniques réalisés avec le sélexipag ainsi que la revue des données de pharmacovigilance internationales collectées depuis la commercialisation de Uptravi®, ne suggéraient pas de surmortalité avec Uptravi® comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP. Le 13/04/2017, l'ANSM levait les mesures de précautions concernant Uptravi® permettant ainsi la reprise des initiations de traitement et, parallèlement, décidait d'ouvrir un suivi national de pharmacovigilance. Un 1^{er} rapport de suivi national de pharmacovigilance de Uptravi®₇ couvrant la période du 01/04/2017 au 31/07/2017 a été présenté en décembre 2017 au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), où aucun nouveau problème de sécurité n'avait été retrouvé. Ce 2^{ème} rapport couvre la période du 01/08/2017 au 31/03/2018.

2. Matériels et méthode

Les effets indésirables enregistrés entre le 01/08/2017 et le 31/03/2018 (2^{ème} période de suivi) ont été analysés en utilisant les données de la base nationale de pharmacovigilance et les données transmises par le laboratoire. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature.

3. Résultats et discussion

Sur un total de 66 observations, 19 étaient graves dont 5 décès : 1 arrêt cardiorespiratoire soudain, 3 décompensations de la maladie et 1 décès suite à une fracture. Ces décès sont survenus chez des patients qui avaient une maladie évoluée. Le taux de décès au cours de ce suivi est ainsi estimé à 2,8% (IC95% : 0,4%-5,2%) Ce résultat reste inférieur aux valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des effets attendus avec Upravi® : céphalées (6,4%), diarrhées (4,9%), nausées (4,3%), fatigue (4,4%) et myalgies (4,14%). La plupart survient pendant la phase d'adaptation de la posologie. Certains effets indésirables ont été considérés comme graves car ils ont nécessité une prise en charge adaptée ou une hospitalisation. La mise en place d'un traitement correcteur ou la baisse de la dose a permis, la plupart du temps, une disparition ou une amélioration des effets indésirables.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Dans le cadre de ce 2^{ème} rapport de suivi national de pharmacovigilance de Upravi®, couvrant la période du 01/08/2017 au 31/03/2018, aucun nouveau problème de sécurité n'a été mis en évidence. Le rapporteur propose la poursuite du suivi national de pharmacovigilance sur les 6 prochains mois, comme initialement prévu.

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le comité technique de pharmacovigilance a approuvé à l'unanimité la proposition du rapporteur de poursuivre sur 6 mois le suivi national de pharmacovigilance de Upravi®.

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
Une enquête de pharmacovigilance sera ouverte afin d'évaluer le risque d'infection à HPV, de dysplasie et de cancer du col utérin chez les patientes traitées par un médicament anti-TNF alpha ou un autre immunosuppresseur, type anti CTLA-4	