

Guide de prescription

HPN

Hémoglobinurie
Paroxystique Nocturne

SHUa

Syndrome Hémolytique
et Urémique atypique

NMOSD

Maladie du spectre
de la neuromyéélite optique

MAg

Myasthénie Acquisée
généralisée réfractaire

SOMMAIRE

SOLIRIS®

Informations
importantes

PAGE 07

HPN

Hémoglobinurie
Paroxystique Nocturne

PAGE 17

SHUa

Syndrome Hémolytique
et Urémique atypique

PAGE 21

MAg

Myasthénie Acquisse
généralisée réfractaire

PAGE 25

NMOSD

Maladie du spectre
de la neuromyéélite optique

PAGE 27

Recommandations
vaccinales et
antibioprophylactiques

PAGE 29

QU'EST-CE QUE SOLIRIS® ?

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

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

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

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

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

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

INDICATIONS DE SOLIRIS®

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

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

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

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

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



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

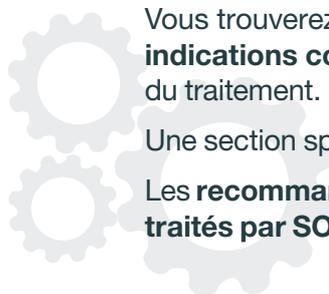
La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients ayant bien toléré les perfusions administrées en milieu hospitalier. La décision d'un patient de recevoir les perfusions à domicile doit être prise après une évaluation par le médecin traitant et sur recommandation de celui-ci. Les perfusions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

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

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



COMMENT SE PRESENTE CE GUIDE ?



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

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

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

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SECURITE DE SOLIRIS® TOUTES INDICATIONS CONFONDUES

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

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

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

- **Vacciner** le patient contre *Neisseria meningitidis* **au moins 2 semaines avant la première perfusion de SOLIRIS®** à moins que le risque de retarder le traitement par SOLIRIS® ou le risque d'activation du complément amplifiée par la vaccination soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque.
- En cas de traitement en urgence, vacciner le patient ET le traiter par une antibio-prophylaxie appropriée.

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

- **Le HCSP recommande également que les personnes vivant dans l'entourage proche du patient soient vaccinées contre les méningocoques A, B, C, Y, W.**
- **Il est également recommandé par le HCSP que les personnes traitées par SOLIRIS® soient vaccinées contre *Haemophilus influenzae* et contre *Streptococcus pneumoniae*.** Il convient de suivre les recommandations complètes précisées dans l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 13 Novembre 2020 (voir l'onglet « recommandations vaccinales et antibioprophylactiques chez les patients traités par SOLIRIS® » et les recommandations vaccinales en vigueur pour chaque tranche d'âge).

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

Les patients doivent donc être étroitement suivis dans les 2 semaines suivant chacune des vaccinations, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

- **Revacciner** le patient conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Un rappel de vaccination concernant les sérogroupes A, C, Y, W sera effectué tous les 5 ans chez les personnes recevant toujours un traitement par SOLIRIS®. **Pour plus d'information, veuillez vous référer au calendrier vaccinal en vigueur en consultant le site du ministère des Solidarités et de la Santé.**
- La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. La vaccination peut également être contre-indiquée chez certains patients. **Pour tous les patients (vaccinés ou non), les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte.** Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par SOLIRIS®. La septicémie est une manifestation fréquente des infections à méningocoque chez les patients traités par SOLIRIS®.
- **Prescrire à votre patient une antibioprophylaxie adaptée et le traiter pendant toute la durée du traitement par SOLIRIS® et jusqu'à 60 jours après l'arrêt du traitement (voir l'onglet « recommandations vaccinales et antibioprophylactiques chez les patients traités par SOLIRIS® »).**
- **Compléter l'attestation écrite de vaccination/antibioprophylaxie** (jointe à ce guide) et la transmettre à la pharmacie, qui la complètera à son tour, pour transmission à Alexion. **Cette attestation est obligatoire avant toute commande de SOLIRIS®.** L'expédition de SOLIRIS® ne sera possible qu'après vérification par Alexion, sur la base d'une confirmation écrite, que le patient a bien reçu une vaccination antiméningococcique et/ou une antibioprophylaxie (conformément à l'AMM).
- **Informier et sensibiliser** le patient et/ou les parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS® sur le risque d'infection méningococcique et d'autres infections graves :

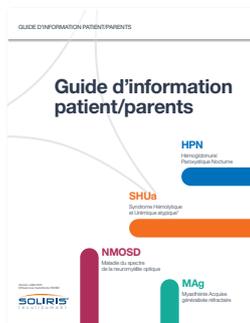
 - Leur expliquer pourquoi une prise en charge prophylactique telle qu'elle est décrite précédemment est nécessaire
 - Leur apprendre à reconnaître les signes et symptômes d'infections potentiellement graves (ou septicémie) qui nécessitent une prise en charge médicale immédiate
 - Leur expliquer l'objectif de la carte de surveillance patient et pourquoi ils doivent la conserver sur eux en permanence
 - Les informer à propos de la prévention des infections à gonocoque
 - Leur donner des conseils pratiques sur la prévention contre les infections à *Aspergillus*

Le document est une feuille de formulaire intitulée 'ATTENTION DE VACCINATION - ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE DES PATIENTS TRAITÉS PAR SOLIRIS®'. Le logo Alexion est visible en haut. Le formulaire est divisé en plusieurs sections :

- 1. À COMPLÉTER PAR LE MÉDECIN, À TRANSMETTRE À LA PHARMACIE** : Contient des champs pour le nom du patient, son adresse, son numéro de téléphone, son âge, son sexe, son statut (adulte/enfant), son statut vaccinal (vacciné/non vacciné), et des cases à cocher pour confirmer la vaccination antiméningococcique et/ou l'antibioprophylaxie.
- 2. À COMPLÉTER PAR LA PHARMACIE (après vérification de l'AMM)** : Contient des champs pour le nom de la pharmacie, l'adresse, le nom du pharmacien, et la date de la prise en charge.
- 3. À COMPLÉTER PAR LE MÉDECIN** : Contient des champs pour la date de la prise en charge et la signature du médecin.
- 4. À COMPLÉTER PAR LE MÉDECIN** : Contient des champs pour la date de la prise en charge et la signature du médecin.

- Pour vous aider, des **documents patients** contenant des informations importantes sur SOLIRIS® vous seront fournis, **afin que vous les remettiez à chaque patient et/ou parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS®**.

Ces documents patients sont :



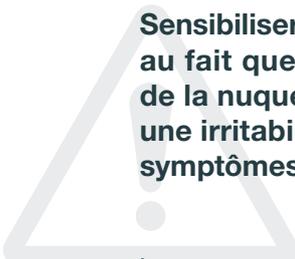
- le **Guide d'information patient/parents** : apporte au patient et/ou aux parents/tuteurs légaux d'enfant/adolescent traité par SOLIRIS® des informations relatives à la maladie, au traitement par SOLIRIS®, et aux mises en garde liées aux infections sévères.
- le document sur les « **informations importantes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

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



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

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



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

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

PROFIL DE SECURITÉ

CONTRE-INDICATIONS

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

SUJETS ÂGÉS

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

POPULATION PÉDIATRIQUE

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

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

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

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

INSUFFISANCE RÉNALE

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

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Traitement par IgIV

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

Traitement anticoagulant

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

Traitements immunosuppresseurs

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

Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

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

RÉACTIONS À LA PERFUSION

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

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

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

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

CÉPHALÉES

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

INFECTIONS SYSTÉMIQUES

Infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*)

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

AUTRES INFECTIONS SYSTÉMIQUES

(autres que *Neisseria meningitidis*)

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

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

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

IMMUNOGÉNICITÉ

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

EXCIPIENTS

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

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

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

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

MODE D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

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



NE PAS ADMINISTRER EN INJECTION INTRAVEINEUSE DIRECTE OU EN BOLUS

- Laisser la solution diluée atteindre la température ambiante (18 °C- 25 °C) en l'exposant à l'air ambiant.
- La solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes (35 minutes + ou - 10 minutes) chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe volumétrique. La durée totale de perfusion **ne doit pas dépasser 2 heures chez l'adulte et 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.**
- Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de la lumière pendant son administration au patient.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ET DE CONSERVATION

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



NE PAS CONGELER

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

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

HPN

Hémoglobinurie
Paroxystique
Nocturne

POSOLOGIE

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

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

Tableau 1 - Schéma posologique

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

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

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

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

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

Taux sériques de LDH > taux de LDH avant traitement

+

Un des signes suivants :

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



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

Transfusion sanguine
(concentrés érythrocytaires)

ou

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

+

Anticoagulants

+

Corticostéroïdes

OU

Reprise du traitement
par SOLIRIS®

REGISTRE DES PATIENTS ATTEINTS D'HPN

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

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

SHUa

Syndrome
Hémolytique
et Urémique atypique

POSOLOGIE

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

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

Tableau 1 - Schéma posologique

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

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

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

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

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

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

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

REGISTRE DES PATIENTS ATTEINTS DE SHU atypique

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

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

MAG

Myasthénie

Acquise généralisée
réfractaire

SCHÉMA POSOLOGIQUE (CHEZ L'ADULTE)

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

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

Tableau 1 - Schéma posologique

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

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

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

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

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

NMOSD

Maladie du spectre
de la neuromyéélite
optique

SCHÉMA POSOLOGIQUE (CHEZ L'ADULTE)

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

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

Tableau 1 - Schéma posologique

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

INTERRUPTION DU TRAITEMENT

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

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

(issues de l'avis actualisé du Haut Conseil de la santé publique
daté du 13/11/2020)



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

Relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par éculizumab

13 novembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 28 juillet 2020 [annexe 1].

La DGS sollicite l'expertise du HCSP sur la vaccination et l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoques (IIM) des patients traités par ravulizumab (Ultomiris®) et le cas échéant sur l'actualisation des recommandations établies pour l'éculizumab (Soliris®) figurant dans l'avis rendu en 2014 par le HCSP [1].

Le ravulizumab est comme l'éculizumab un anticorps monoclonal. Il s'agit d'un inhibiteur de la voie terminale du complément, qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b empêchant la formation du complexe de la fraction terminale C5b-9.

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

A l'instar de l'éculizumab, au regard du mécanisme d'action créant un déficit quasi-expérimental en fraction terminale du complément, la prédisposition à la survenue d'une infection à méningocoque est également à considérer pour les patients traités par ravulizumab.

Le HCSP a pris en compte

1. Les données relatives aux spécialités ravulizumab (Ultomiris®) et éculizumab (Soliris®)

Ravulizumab (Ultomiris®)

- La spécialité Ultomiris® 300 mg solution à diluer pour perfusion¹ (ravulizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 2 juillet 2019 dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes, qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

Une extension d'indication thérapeutique a été accordée le 25 juin 2020 pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'éculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'éculizumab.

Eculizumab (Soliris®)

- La spécialité Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion² (éculizumab) est indiquée par son AMM chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :
 - L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (selon l'AMM octroyée en 2007 ; chez l'enfant, indication accordée depuis 2013) ;
 - Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU a) (indication accordée depuis 2011).

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

- La myasthénie acquise généralisée (MAg) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) (indication accordée depuis 2017) ;
- La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (indication accordée depuis 2019).

A noter :

Le schéma d'administration d'Ultomiris® est plus espacé que celui de Soliris, avec une perfusion toutes les 8 semaines en traitement d'entretien au lieu de toutes les 2 semaines pour Soliris. Cette différence s'explique par les propriétés pharmacocinétiques de ces deux molécules et notamment leur demi-vie d'élimination. En effet, les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination terminale du ravulizumab chez les patients atteints d'HPN et de SHUa sont de 49,7 jours et de 51,8 jours, respectivement ; selon l'AMM de Soliris, la demi-vie

¹ AMM de la spécialité Ultomiris : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_fr.pdf

² AMM de la spécialité Soliris : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris#product-information-section>

d'élimination moyenne varie selon l'indication et l'âge des patients, de 11 jours à 16 jours environ.

2. L'augmentation du risque infectieux dont le risque d'infection invasive à méningocoque (IIM) chez les patients traités par les anti C5

2.1 La susceptibilité aux infections invasives à méningocoque et le déficit en complément

L'immunité protectrice anti-méningococcique est essentiellement corrélée à l'activité bactéricide des anticorps du sérum via l'activité lytique du complément après la formation du complexe d'attaque membranaire (C5-C9) [2]. Une susceptibilité aux infections invasives à méningocoque (IIM) est donc rencontrée chez les patients présentant des déficits dans la voie du complément mais également chez les patients traités par des médicaments anti-complément tels que l'anticorps monoclonal (Mab) contre C5 (éculizumab)[3]. Ainsi, les déficits génétiques de la fraction lytique du système du complément sont généralement détectés chez les patients présentant des IIM fréquentes et récurrentes. Il s'agit notamment des déficits de la voie terminale du complément (C5 à C9) et des déficits en properdine ou en facteur D de la voie alternative du complément [4,5].

Les patients sous éculizumab (Mab anti C5), comme c'est le cas pour les déficits en composants tardifs du complément, sont à un risque élevé d'IIM (la durée d'exposition à ce risque serait plus prolongée avec le ravulizumab du fait de sa demi-vie plus longue en comparaison à la demi-vie de l'éculizumab). Ces infections sont récurrentes et un patient peut faire plusieurs épisodes d'IIM. Le risque de développer des IIM chez les patients atteints de déficit en composants tardifs du complément est 1 000 à 10 000 fois plus élevé que le risque d'IIM dans la population générale [6]. Les souches du méningocoque isolées chez ces patients sont différentes des souches de patients immunocompétents. Les souches du sérotype Y prédominent et des souches non-groupables sont également rencontrées [3,7]. La proportion de souches appartenant aux génotypes hyperinvasifs parmi les cas d'IIM chez les patients atteints de déficits (héréditaires ou acquis) de la voie terminale du complément est moins importante que pour les souches isolées dans les cas d'IIM en population générale [7].

Il existe peu de données sur la couverture vaccinale des cas d'IIM chez les patients atteints de déficits de la voie terminale du complément. Cependant, les patients atteints de déficits (héréditaire ou acquis) de la voie terminale du complément sont à risque de développer une IIM malgré une immunisation et des titres élevés d'anticorps en raison de l'absence de voie du complément fonctionnel. Des échecs vaccinaux après les deux vaccinations MenACWY et 4CMenB ont été rapportés dans ce groupe vulnérable [8,9], conduisant à la recommandation d'antibioprophylaxie à la pénicilline par voie orale en plus de la vaccination.

Entre 2013 et 2020, le centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae* a reçu et caractérisé 9 cas d'IIM chez des patients sous éculizumab dont 5 cas en 2020 (Tableau 1). Les données cliniques montrent des formes sévères comme le purpura fulminans dans 3 cas. Les données bactériologiques de ces cas confirment l'hétérogénéité des souches (3B, 2Y, 1C, 1E, 1X et 1 non-capsulée) et 5 souches n'étaient pas sensibles à la pénicilline.

Tableau 1 : Caractéristiques des cas d'IIM chez les patients sous éculizumab (CNR)

Présentation clinique	site d'isolement	Date	Groupe	Sensible/Non sensible à la pénicilline	vaccins
Méningite	LCS	19/04/2013	B	N	ACWY
Bactériémie	Sang	21/01/2104	Y	S	
Méningite+ Purpura	LCS+ Biopsie cutanée	22/02/2014	Y		ACWY
Purpura fulminans	Sang	04/10/2015	C	N	ACWY
Purpura, Bactériémie	Sang	09/02/2020	B	S	ACWY, 4CMenB
Bactériémie	Sang	07/05/2020	E	N	ACWY, 4CMenB
Purpura fulminans	Sang	02/03/2020	non-capsulée	N	ACWY, 4CMenB
Bactériémie+ Péricardite	Sang+ Liquide péricardique	12/05/2020	X	S	
Purpura fulminans	Sang	23/05/2020	B	N	

Les cellules vides correspondent à des informations manquantes

2.2 Le sur-risque d'autres infections invasives chez les personnes traitées par les anti C5

En inhibant le C5 convertase, les anticorps monoclonaux anti-C5 tels que l'éculizumab ou le ravulizumab inhibent la formation du complexe d'attaque membranaire. L'impact sur les infections bactériennes invasives est particulièrement décrit pour le méningocoque car l'élimination du méningocoque repose sur le complexe d'attaque membranaire à la surface du méningocoque [10]. Cette association est moins décrites pour *Streptococcus pneumoniae* ou pour *Haemophilus influenzae* dont l'élimination passe essentiellement par l'opsonophagocytose [11].

En effet, la fréquence des infections invasives à *N. meningitidis* est nettement supérieure à celle des infections à *S. pneumoniae* ou à *H. influenzae* chez les patients présentant des déficits de complément en particulier pour les déficits dans les composants tardifs du complément C5-C9 [4,12]. De plus, la prévalence de déficits en complément chez les sujets atteints d'infections invasives à méningocoque est significativement plus élevée que chez les personnes atteintes d'infections invasives à pneumocoque ou à *H. influenzae*[4].

Tableau 2 : Comparaison de la fréquence des infections à *Neisseria* sp., *S. pneumoniae*, et *H. influenzae* chez les patients présentant des déficiences complémentaires. (Tableau adapté de la référence 3).

Facteurs du complément touchés par les déficits (N°)	Nombre des patients et (%)		
	<i>Neisseria</i> sp.	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
C1, C4, C2 (161)	9 (5,6)	20 (12,4)	8 (5)
C3, I, H (46)	17 (37)	12 (26)	2 (4,4)
P, D (57)	25 (44)	2 (3,5)	2 (3,5)
C5-9 (267)	151 (57)	2 (0,8)	0 (0)
Total (531)	202 (38)	36 (6,8)	12 (2,3)

Cependant, les fréquences des infections invasives à *S. pneumoniae* et à *H. influenzae* restent plus élevées chez les patients atteints de déficits en complément (y compris les composants tardifs) que dans la population générale. Les vaccinations contre les trois espèces bactériennes devraient donc être recommandées en plus de l'antibioprofylaxie pour les patients sous éculizumab et ravulizumab.

3. Evolution de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques

Le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* surveille l'évolution de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques utilisés dans le traitement et l'antibioprofylaxie selon les recommandations de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) et l'EMGM (*European meningococcal disease society*). Trois points résument la situation actuelle :

- Les résistances à la rifampicine et à la ciprofloxacine restent extrêmement rares (aucune souche résistante en 2019).
- Les méningocoques restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération même si des souches pour lesquelles les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont augmentées (mais sans dépasser pour l'instant la valeur critique) commencent à apparaître (1% en 2019). Cependant des proportions importantes des souches montrent une sensibilité réduite à la pénicilline G, pénicilline V et amoxicilline. Elles représentent 48 % des souches reçues et analysées au CNR en 2019. Ce pourcentage était stable autour de 30 % entre 2010 et 2017 mais a augmenté depuis 2018. Ces souches non-sensibles peuvent être responsables d'IIM chez les patients sous éculizumab et sous antibioprofylaxie par la pénicilline avec une souche ayant une sensibilité réduite à la pénicilline (8) et Tableau 1. Cependant, la pénicilline reste efficace contre ces souches à une dose plus élevée [13].
- Les macrolides sont dégradés en pH acide, or l'antibiogramme du méningocoque est réalisé en présence de CO2 nécessaire à la croissance du méningocoque (pH acide), ce qui conduit à surestimer les CMI des macrolides vis à vis du méningocoque [14]. Sous CO2, les CMI50 et les CMI90 sont de 0,5 µg/ml et 1,5 µg/ml respectivement.

4. Le rappel des indications de vaccination chez les personnes immunodéprimées

- **Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'éculizumab (Ultomiris®) [15] qui stipule que :**
 - La spécialité est contre-indiquée chez les patients non à jour de vaccination contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprophyllaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
 - Le patient doit être vacciné contre les infections à méningocoque au moins 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par ravulizumab. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primovaccination ou la vaccination de rappel conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur. En cas de relais de l'éculizumab par le ravulizumab, le médecin doit s'assurer que la vaccination anti-méningococcique du patient est à jour conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur.
 - La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse. Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.
 - Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre *Haemophilus influenzae* et les infections à pneumocoque, et respecter scrupuleusement les recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

- **Le calendrier vaccinal en vigueur [16] qui stipule que :**
 - Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, la vaccination contre les infections invasives à méningocoques est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérotype B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans. Aucune mention n'est faite de rappel concernant la vaccination contre le méningocoque B.
 - Le vaccin ACYW peut être utilisé à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix[®]) ou de 2 ans (Menveo[®]). Le vaccin Bexsero[®] peut être utilisé à partir de 2 mois avec un schéma vaccinal dépendant de l'âge.
 - La vaccination contre *Haemophilus influenzae* est obligatoire chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois. Pour les enfants non vaccinés, un rattrapage vaccinal est recommandé jusqu'à l'âge de 5 ans avec, à partir de 1 an une seule dose de vaccin monovalent.
 - La vaccination contre le pneumocoque est obligatoire chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois avec le vaccin conjugué 13 valent Prevenar 13[®] (VPC13). Au-delà de 2 ans, chez les personnes à risque d'infection invasive à pneumocoque (dont les personnes traitées par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie), la vaccination doit être complétée par 1 dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23 valent Pneumovax[®] (VPP23) ou pour les personnes non vaccinées comporter une séquence VPC13- VPP23. Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du vaccin VPP23 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.
 - Concernant la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques, en dehors des situations les plus courantes (hémapathie, cancer, infection à VIH, corticothérapie), le calendrier vaccinal renvoie au Rapport du Haut Conseil de la santé publique sur la vaccination des immunodéprimés [17].

- **Le Rapport du Haut Conseil de la santé publique : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2° édition. Décembre 2014 [17] qui recommande :**
 - Pour les personnes présentant un déficit en facteurs du complément la vaccination contre les méningocoques ACYW, la vaccination contre le méningocoque B par Bexsero® selon le schéma de l'AMM, la vaccination contre le pneumocoque chez l'enfant et l'adulte selon les schémas du calendrier vaccinal, la vaccination contre *Haemophilus influenzae*, avant l'âge de 5 ans selon les schémas du calendrier vaccinal, avec 1 dose chez les personnes âgées de plus de 5 ans non vaccinées (recommandation hors AMM).
 - Pour l'entourage des personnes traitées par éculizumab ou présentant un déficit en properdine ou en fractions terminales du complément une vaccination contre les méningocoques ACYW et B.
- **L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique, en date du 10 juillet 2014 et relatif à l'actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab [1] qui :**
 - Confirme son avis du 12 juillet 2012 qui recommandait la vaccination par un vaccin quadrivalent méningococcique A, C, Y, W135 conjugué, des personnes qui reçoivent un traitement par éculizumab (Soliris®). Cette vaccination doit être effectuée selon les AMM respectives des deux vaccins tétravalents conjugués disponibles.
 - Recommande chez ces patients la vaccination par le vaccin recombinant contre le méningocoque B (Bexsero®) à partir de l'âge de 2 mois et selon les schémas de l'AMM ;
 - Recommande que les personnes vivant dans l'entourage proche du patient soient vaccinées contre les méningocoques A, B, C, Y, W.

Le Groupe de travail considère, sur la base des données disponibles, compte-tenu de l'avis du HCSP de 2014 établi pour l' éculizumab (Soliris®) et le RCP du ravilizumab (Ultomiris®)

Pour l'antibioprophylaxie des IIM

- au regard du maintien de l'intérêt d'une antibioprophylaxie vis-à-vis des infections méningococciques chez les patients traités par Soliris, et en cohérence de l'intérêt de cette prophylaxie pour les patients traités par Ultomiris® ;
- actant que les antibiotiques proposés dans cette prophylaxie concernent des populations adulte et pédiatrique ;
- tenant compte des données de sensibilité du méningocoque aux antibiotiques et de la fiabilité des données notamment concernant les macrolides ;
- compte tenu de la nécessité de poursuivre le traitement antibiotique pendant toute la durée du traitement par l'anticorps monoclonal et considérant :
 - la non remise en cause du maintien de l'antibioprophylaxie **jusqu'à 60 jours** après l'arrêt de l'écilizumab selon l'avis du HCSP de 2014 établi pour l'écilizumab (Soliris®) au regard de la nécessité d'atteindre cinq demi-vies pour l'élimination du produit ;
 - une durée plus longue de l'antibioprophylaxie pour les patients traités par ravulizumab (Ultomiris®) (demi-vie prolongée du ravulizumab (Ultomiris®) en comparaison à celle de l'écilizumab (Soliris®) , conduisant à une antibioprophylaxie **jusqu'à 8 mois** après l'arrêt du ravulizumab ;

- que le choix le plus adapté des antibiotiques reste la pénicilline V et les macrolides en cas d'allergie établie à la pénicilline, ce choix d'antibiotiques demeurant identique à celui mentionné dans l'avis du HCSP de 2014.

En dépit de l'émergence de souches de méningocoque ayant une sensibilité réduite à la pénicilline, les doses de pénicilline V requises pour l'antibioprophylaxie des IIM chez les patients traités par anti C5 demeurent inchangées par rapport à celles recommandées dans l'avis du HCSP de 2014

Pour les macrolides, il n'est pas apporté de précision sur le choix du macrolide, ni sur les schémas d'administration du macrolide, (ces précisions figuraient dans l'avis du HCSP de 2014). En termes de profil de sécurité d'emploi relatif à cette famille d'antibiotiques, il est rappelé que certaines études observationnelles [18–22] ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, des études complémentaires sont en cours notamment pour l'azithromycine. De plus, le risque identifié de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT³ impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes sous macrolides doit être pris en compte chez les patients à risque notamment d'allongement de l'intervalle QT. Compte tenu que ces situations sont à gérer au cas par cas, il est recommandé qu'un avis d'expert spécialisé soit requis, cette préconisation ayant déjà été mentionnée dans l'avis du HCSP de 2014.

Pour la vaccination

- Que les recommandations concernant la vaccination contre les infections à méningocoques ACYW des patients traités par Soliris® restent valides pour les patients traités par Ultomiris®. L'évolution de l'AMM du vaccin Nimenrix® (administrable dès l'âge de 6 semaines) doit être prise en considération. En conformité avec le calendrier vaccinal, un rappel de la vaccination contre les méningocoques ACYW doit être effectué tous les 5 ans.
- Que les recommandations concernant la vaccination contre les infections à méningocoques B des patients traités par Soliris® restent valides pour les patients traités par le ravulizumab (Ultomiris®). Aucun rappel de cette vaccination n'est actuellement recommandé. Le RCP du vaccin Bexsero® [23] stipule pour les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes que « selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ». Par ailleurs, un second vaccin (Trumemba®) a obtenu une AMM européenne pour la prévention des IIMB chez les personnes âgées de 10 ans et plus et pourrait être prochainement enregistré en France.
- Que les recommandations concernant la prévention des infections à *Haemophilus influenzae* doivent être ajoutées aux recommandations de vaccination contre les IIM. Ces recommandations sont conformes à celles figurant dans le rapport sur la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques.
- Que les recommandations concernant la prévention des infections à *Streptococcus pneumoniae* doivent être ajoutées aux recommandations de vaccination contre les IIM. Ces recommandations sont conformes au calendrier vaccinal et aux recommandations figurant dans le rapport sur la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques.

³ Pour toute information concernant les médicaments et notamment les macrolides, il convient de se référer au site internet de l'ANSM, accessible à l'adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/>

Et lire aussi : Se référer à l'information disponible sur la Base de Données Publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Que les recommandations concernant la vaccination de l'entourage du patient doivent être maintenues et sont conformes aux recommandations figurant dans le rapport sur la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques.
- Qu'il convient d'ajouter la nécessité d'une surveillance des manifestations de la maladie du patient dans les suites des vaccinations qui peuvent entraîner une suractivation du complément.

Au total, le HCSP recommande :

Antibioprophylaxie des IMM

- **une antibioprophyllaxie** pendant toute la durée du traitement par Soliris® et Ultomiris® poursuivie **jusqu'à 60 jours après l'arrêt de l'éculizumab (Soliris®)** (en cohérence avec l'avis du HCSP de 2014) et poursuivie **jusqu'à 8 mois après l'arrêt du ravulizumab (Ultomiris®)**.
- une administration de ces antibiotiques quel que soit l'âge du patient, selon les mêmes modalités que celles mentionnées pour Soliris® dans l'avis du HCSP de 2014 :
 - **Pénicilline V**
Chez l'adulte : 2 millions d'unités internationales/jour, en 2 prises quotidiennes ;
Chez l'enfant :
 - jusqu'à 10 kg : 100 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes,
 - de 10 kg à 40 kg : 50 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes, sans dépasser 2 millions d'unités internationales par jour.
 - **En cas d'allergie établie à la pénicilline**, un traitement par **macrolide** sera prescrit, le cas échéant après avis d'un expert.
- Dans tous les cas, les patients sous traitement par Soliris® et Ultomiris® doivent être informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et symptômes d'infection à méningocoque, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge immédiate. Ils doivent notamment consulter en urgence en cas de fièvre, et en tout état de cause, il convient de s'assurer qu'ils aient bien pris connaissance des informations mentionnées dans la notice des médicaments et qu'ils reçoivent un guide d'information patient et une carte de « surveillance patient ». En cas de suspicion d'infection, une antibiothérapie appropriée doit être instaurée.

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Vaccination

- Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient systématiquement vaccinées ou à jour vis-à-vis de la vaccination contre les infections à méningocoques A, C, Y, W. Cette vaccination peut être initiée dès l'âge de 6 semaines (vaccin Nimenrix®) ou 1 an (Menveo®) en utilisant un schéma vaccinal conforme à l'AMM. Un rappel sera effectué tous les 5 ans chez les personnes recevant toujours ce traitement.

- Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient systématiquement vaccinées ou à jour vis-à-vis de la vaccination contre les infections à méningocoques B. cette vaccination peut être initiée dès l'âge de 2 mois (vaccin Bexsero®) en utilisant un schéma vaccinal conforme à l'AMM. Il revient à la HAS de préciser si, dans ce contexte, des rappels doivent être administrés et avec quelle fréquence. La HAS devra également préciser la place du vaccin Trumemba® utilisable à partir de l'âge de 10 ans.
- Le HCSP rappelle en outre que la vaccination contre les IIM est prise en charge par l'assurance maladie dans ce contexte.
- Le HCSP recommande par ailleurs :
 - Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient vaccinées contre *Haemophilus influenzae*. Jusqu'à l'âge de 5 ans, cette vaccination est pratiquée en application du calendrier vaccinal. Au-delà de 5 ans, cette vaccination comporte une seule dose de vaccin monovalent.
 - Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient vaccinées contre le pneumocoque selon les recommandations du calendrier vaccinal. Au-delà de 2 ans, la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Prevenar13®) est complétée par une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23 valent (Pneumovax®). Les personnes pleinement vaccinées par la séquence Prevenar13®-Pneumovax® peuvent recevoir une seule dose supplémentaire de vaccin Pneumovax® avec un délai d'au moins 5 ans par rapport à la dose précédente.
 - Qu'une surveillance spécifique des manifestations de la maladie sous-jacente (et notamment de l'hémolyse) soit exercée dans les 2 semaines suivant chacune des vaccinations.
 - Que l'entourage du patient traité par ravulizumab (Ultomiris®) reçoive une vaccination contre les méningocoques A C,Y,W et B.
 - Que la HAS se prononce sur l'opportunité de rappels par le Bexsero® chez ces patients,
 - Que la HAS se prononce sur l'utilisation du Trumemba® dans le cadre de son AMM chez les personnes traitées par le ravulizumab (Ultomiris®).

Ces recommandations s'appliquent également aux personnes traitées par éculizumab

Pour toute information concernant les médicaments, il convient de se référer au site internet de l'ANSM, accessible à l'adresse suivante : <https://www.anism.sante.fr/>

Et lire aussi l'information sur les documents de réduction du risque concernant Ultomiris et Soliris: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1#paragraph_139517](https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1#paragraph_139517)

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique validé le 13 novembre 2020 par la commission spécialisée maladies infectieuses et maladies émergentes du Haut Conseil de la santé publique, 17 membres présents sur 21 membres qualifiés, aucun conflit d'intérêts signalé, 16 votes pour, 0 vote contre, 1 abstention.

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. avis du 10 juillet 2014 relatif à l'actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>
2. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*. 18 mars 2005;23(17-18):2222-7.
3. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J, Gray S, Parikh S, Willerton L, et al. Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: a case series (2008-2017). *BMC Infect Dis*. 14 juin 2019;19(1):522.
4. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. juill 1991;4(3):359-95.
5. El Sissy C, Rosain J, Vieira-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2019;10:1936.
6. Nagata M, Hara T, Aoki T, Mizuno Y, Akeda H, Inaba S, et al. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr*. févr 1989;114(2):260-4.
7. Rosain J, Hong E, Fieschi C, Martins PV, El Sissy C, Deghmane A-E, et al. Strains Responsible for Invasive Meningococcal Disease in Patients With Terminal Complement Pathway Deficiencies. *J Infect Dis*. 15 2017;215(8):1331-8.
8. Struijk GH, Bouts AHM, Rijkers GT, Kuin E a. C, ten Berge IJM, Bemelman FJ. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2013;13(3):819-20.
9. Parikh SR, Lucidarme J, Bingham C, Warwicker P, Goodship T, Borrow R, et al. Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab. *Pediatrics*. sept 2017;140(3).
10. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*. 1 janv 2014;5(1):98-126.
11. Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S, et al. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(7):e1002793.
12. Densen P, Sanford M, Burke T, Densen E, Wintermeyer L. Prospective study of the prevalence of complement deficiency in meningitis. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1990;abstr. 140.
13. Belkacem N, Hong E, Antunes A, Terrade A, Deghmane A-E, Taha M-K. Use of Animal Models To Support Revising Meningococcal Breakpoints of β -Lactams. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4023-7.

14. Jorgensen JH, Crawford SA, Fiebelkorn KR. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J Clin Microbiol.* juill 2005;43(7):3162-71.
15. EMA. Ultomiris. Summary of product characteristics [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf
16. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2020-2.pdf
17. Haut Conseil de la santé publique. Rapport : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^e édition. Décembre 2014. [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
18. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ.* 19 août 2014;349:g4930.
19. Wong AYS, Root A, Douglas JJ, Chui CSL, Chan EW, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ.* 14 janv 2016;352:h6926.
20. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M, Lin X-X, Tang K, Zeng W-T, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 17 nov 2015;66(20):2173-84.
21. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2017;40(8):663-77.
22. Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 20 mars 2013;346:f1235.
23. EMA. Bexsero. Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_fr.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** mardi 28 juillet 2020 15:58**À :** HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP);**Objet :** Vaccination et antibioprofylaxie des patients traités par Ultomiris (ravulizumab)

Monsieur le Président, Cher Franck,

Je souhaiterais disposer de l'avis du HCSP sur la vaccination et l'antibioprofylaxie des infections invasives à méningocoques des patients traités par Ultomiris (ravulizumab) et sur l'actualisation des recommandations établies pour Soliris (éculizumab) le cas échéant.

Les recommandations d'antibioprofylaxie de Soliris de 2014 doivent-elles être réactualisées et adaptées à Ultomiris ?

Concernant la vaccination, sauf avis contraire, l'avis du HCSP de 2014 serait en cohérence avec l'avis de la CTV de la HAS.

L'industriel prévoit la commercialisation d'Ultomiris sur le marché français à partir d'octobre 2020. Mais celle-ci ne pourra être effective sans le certificat de vaccination et d'antibioprofylaxie conforme aux recommandations en vigueur.

L'ANSM m'a adressé une note sur ce sujet que tu trouveras en pièce jointe.

Je t'en remercie par avance

Amitiés,

Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON**Directeur général de la Santé. Directeur de crise**

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ***Liberté
Égalité
Fraternité***Direction générale
de la santé**

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Soizic VARET, ANSM

Peggy CHOCARNE, ANSM

Cécile CHOQUET, ANSM

Isabelle PELLANNE, ANSM

Eric BILLAUD, HCSP, Cs MIME

Christophe BURUCOA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Daniel FLORET, HAS

Bruno HOEN (HCSP, Cs MIME)

Jean-Daniel LELIEVRE, CHU Mondor, immunologie clinique

Muhamed-Kheir TAHA, CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 13 novembre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Haut Conseil de la santé publique

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification

15/15

FR/SOL-a/0039 - Janvier 2021

EXTRAIT DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante - infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2011, disponible sur www.infectiologie.com

ALLERGIE À LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

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

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

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

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

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

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

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes.

Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

› La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (7 à 8 jours) associant amoxicilline et acide clavulanique.

L'examen attentif du carnet de santé met souvent en évidence des prises ultérieures de pénicilline qui ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable. Toutefois, rarement de vraies allergies de type IV peuvent s'exprimer ainsi.

Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou cliniquement anaphylactique sont les « prick tests » et les tests intradermiques à lecture immédiate. Ils ne sont validés que pour les pénicillines. Ces tests ont une bonne valeur prédictive surtout s'ils sont positifs. Dans une étude récente, sur 290 patients, la sensibilité de ces tests était de 70 % avec une spécificité de 97 % en utilisant quatre déterminants antigéniques. Leur pratique et interprétation répondent à des recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie. Tout test cutané à lecture immédiate positif fait dans les règles de l'art, même si la réaction initiale était peu intense, est une contre-indication à la réintroduction de la molécule.

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

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

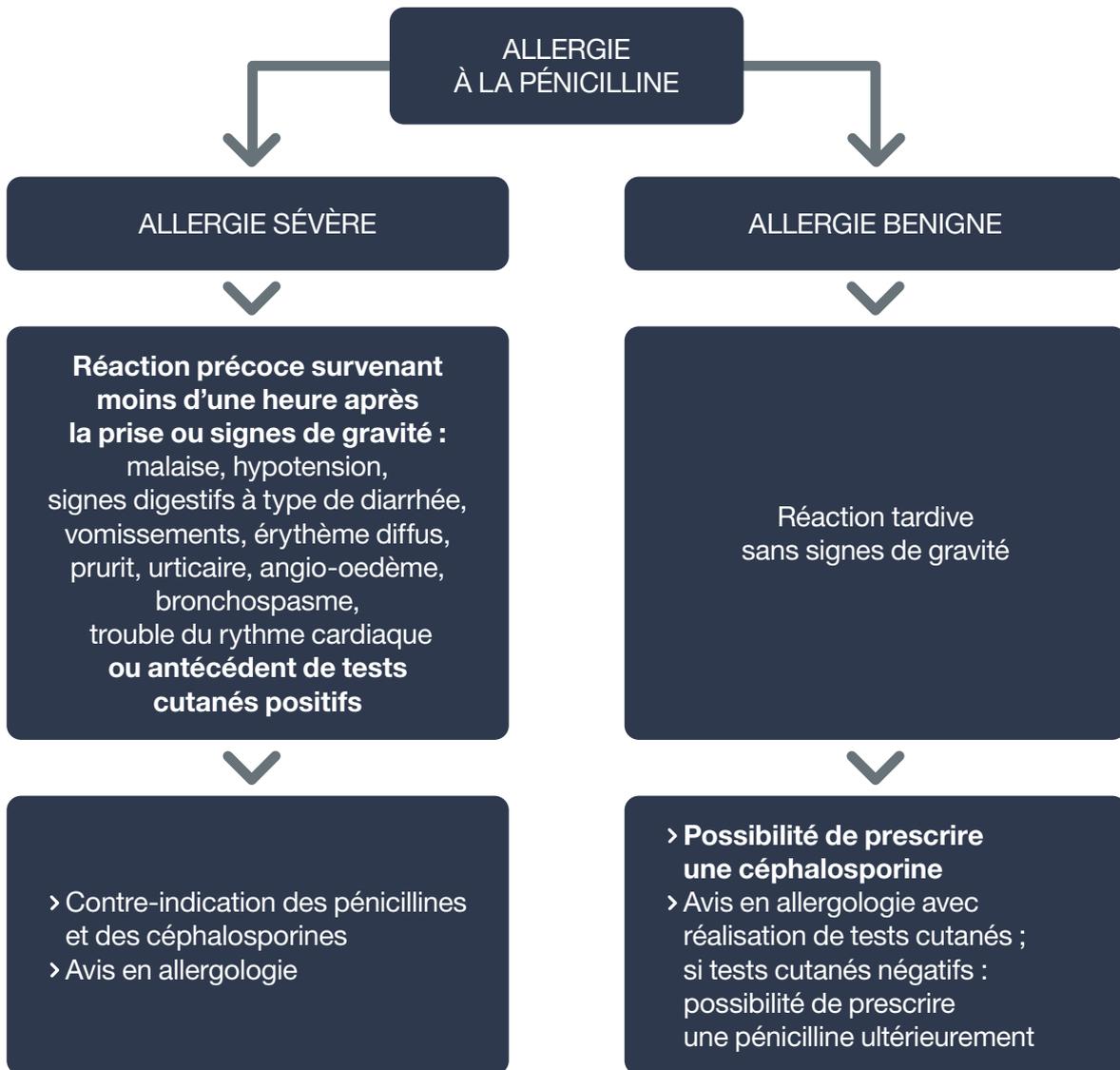
Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10 %), et encore moins importante pour les céphalosporines de 2^e et 3^e générations que pour celles de 1^{ère} génération.

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

Allergie aux céphalosporines

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

Figure 1 : Allergie à la pénicilline



D'autres informations sur les recommandations concernant l'antibiothérapie sont disponibles sous :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/dataset__contenu_metier_infections_respiratoires_hautes.pdf

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



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


SOLIRIS®
(e c u l i z u m a b)


ALEXION

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