

AMGEVITA®

INFORMATIONS IMPORTANTES

CONCERNANT AMGEVITA® (ADALIMUMAB)

Informations à destination des professionnels de santé

Pour aider à la communication des messages clés de sécurité aux patients traités par AMGEVITA®

Cette brochure s'inscrit dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de la spécialité AMGEVITA®

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Cette brochure éducationnelle contient des informations importantes concernant des messages clés de sécurité aux patients traités par AMGEVITA®. Ce matériel éducationnel est essentiel pour garantir une utilisation sûre et efficace du produit et la bonne gestion des risques importants sélectionnés. Par conséquent, il est conseillé de le lire attentivement avant de prescrire le médicament. Si vous avez des questions concernant les effets indésirables d'AMGEVITA®, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) fourni avec cette brochure. Ce guide a été mis en place dans le cadre d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) pour les prescripteurs impliqués dans la prise en charge de patients traités par AMGEVITA®, afin de vous fournir plus d'informations sur certains risques associés à l'utilisation de AMGEVITA®.

SOMMAIRE

Introduction.....	03
1. Infections graves.....	04
2. Cancers.....	14
3. Insuffisance cardiaque congestive.....	20
4. Maladies démyélinisantes.....	22
Questions cliniques.....	23
Glossaire des acronymes.....	24
Références.....	25

INTRODUCTION

AMGEVITA® est un médicament biosimilaire d'adalimumab, un anticorps monoclonal (Acm) inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α). Le principe actif d'AMGEVITA® est un Acm anti-TNF α avec une séquence d'acides aminés identique à celle de l'adalimumab.

L'adalimumab est un Acm de type immunoglobuline humaine (IgG1) recombinant, qui se lie avec une forte affinité et une forte spécificité au TNF- α , ce dernier jouant un rôle central dans les réponses inflammatoires dans de nombreux tissus atteints par des maladies auto-immunes.

Les données de sécurité d'AMGEVITA® et de la spécialité de référence se sont avérées similaires. Les bénéfices et le profil de sécurité d'AMGEVITA® devraient être similaires à ceux de la spécialité de référence.

Cette monographie des effets indésirables met à disposition des professionnels de santé des informations relatives aux principaux risques de sécurité associés à AMGEVITA®, notamment des risques d'infections graves (Rubrique 2), de cancers (Rubrique 3), d'insuffisance cardiaque congestive (Rubrique 4) et de maladies démyélinisantes (Rubrique 5). Chaque rubrique comporte des recommandations visant à faciliter la prise en charge ou à diminuer la sévérité des effets indésirables ainsi que des réponses à des questions cliniques spécifiques qui pourraient être soulevées.

INFECTIONS GRAVES

Les patients traités par anti-TNF α , dont AMGEVITA®, sont plus susceptibles d'être atteints d'infections graves pouvant mener à une hospitalisation ou entraîner le décès. Les infections opportunistes observées peuvent être dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales, parasitaires ou à d'autres agents pathogènes. Des cas d'aspergilloses, de blastomycoses, de candidoses, de coccidioïdomycoses, d'histoplasmoses, de légionelloses, de listérioses, de pneumocystoses et de tuberculoses (TB) ont été rapportées chez des patients traités par anti-TNF α .

Le traitement par AMGEVITA® ne doit pas être instauré chez des patients présentant une infection active, y compris une infection localisée ou une infection commune telle qu'un rhume ou une grippe¹.

RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTION GRAVE

LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE D'UN TRAITEMENT PAR AMGEVITA® DOIT ÊTRE SOIGNEUSEMENT ÉVALUÉ CHEZ LES PATIENTS¹ AYANT :

- Une infection récurrente ou chronique ;
- Été exposés à la tuberculose ;
- Des antécédents d'infections opportunistes ;
- Habité ou voyagé dans des régions à risque de tuberculose endémique ou de mycose endémique ;
- Des facteurs sous-jacents susceptibles de les prédisposer aux infections, notamment l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs.

Les patients traités par AMGEVITA® peuvent être vaccinés, exception faite des vaccins vivants¹.

L'administration concomitante d'AMGEVITA® et d'autres agents biologiques, tels que l'anakinra et l'abatacept, est déconseillée en raison d'une majoration du risque d'infections¹.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe de développement ou symptôme d'une infection au cours du traitement par AMGEVITA® et à la suite de ce dernier. Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de leur traitement doivent, dès que possible, faire l'objet d'un bilan diagnostique complet et recevoir un traitement antibiotique approprié¹.

Un diagnostic d'infection fongique invasive et l'administration d'un traitement antifongique empirique doivent être envisagés en cas de développement d'une maladie systémique grave en cas de domiciliation ou de voyages dans des régions à risque de mycoses endémiques. La consultation d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques invasives est recommandée afin d'améliorer la prise en charge des patients dans ces situations¹.

Le traitement par AMGEVITA® doit être arrêté en cas de développement d'une infection grave ou d'une septicémie. ¹

INFECTIONS GRAVES : QUESTIONS CLINIQUES

1. Quel est le risque de développement d'une infection grave au cours d'un traitement par inhibiteur du TNFα ?

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'augmenter le risque de développement d'infections graves chez les patients traités par anti-TNFα.

- Certains patients ayant pu recevoir un traitement concomitant par des immunosuppresseurs, tel que le méthotrexate ou des corticostéroïdes, ont été associées à une majoration du risque d'infections graves^{2,3}.
- Lors des essais cliniques portant sur l'adalimumab, le risque d'infections graves est apparu plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans comparativement aux patients plus jeunes^{4,5}.
- Les affections traitées par les anti-TNFα sont susceptibles d'être associées à un risque plus élevé de développement d'infections graves³.

2. Le risque de développement d'une infection grave en cours de traitement augmente-t-il au fil du temps ?

Dans les différentes populations de patients traités par l'adalimumab, le risque d'infection grave s'est montré stable dans le temps². Toutefois, certaines études suggèrent un risque d'infections graves majoré dans la période suivant l'instauration du traitement par anti-TNFα en comparaison aux phases de traitement ultérieures. Ainsi, le risque d'infections graves a atteint son niveau le plus élevé durant les six premiers mois de traitement anti-TNFα⁵. Ces observations sont cohérentes avec une analyse récente de la sécurité d'utilisation chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) et traités pendant 5 ans ou plus par adalimumab⁶.

3. Quelles doivent être les modalités de prise en charge des patients développant des infections graves pendant leur traitement par AMGEVITA® ?

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par AMGEVITA® doivent faire l'objet d'une surveillance soignée et un bilan diagnostique doit être pratiqué. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'AMGEVITA® doit être interrompue et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être instauré jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. ¹

Si le patient présente une maladie systémique grave et s'il habite ou voyage dans des régions à risque de mycoses endémiques, une infection fongique invasive doit être envisagée. Un bilan diagnostique complet visant à identifier une infection fongique invasive ainsi qu'un traitement antifongique empirique doivent être envisagés¹.

4. Le traitement par AMGEVITA® doit-il être interrompu avant une intervention chirurgicale ?

Il n'existe pas de recommandation préconisant ou non un arrêt du traitement par adalimumab avant une procédure chirurgicale programmée, ni de recommandation indiquant le moment idéal pour interrompre le traitement.

Les recommandations suivantes concernant l'utilisation des traitements anti-TNFα, y compris AMGEVITA®, en période péri-opératoire sont disponibles :

- *American College of Rheumatology (Collège américain de rhumatologie)* : Chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR), il est recommandé de ne pas utiliser d'agent biologique en période péri-opératoire pendant au moins une semaine avant et après l'intervention. Les propriétés pharmacocinétiques de l'agent biologique envisagé et le type d'intervention chirurgicale doivent supporter la décision ⁷.
- *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO - Organisation Européenne de la Maladie de Crohn et de la Colite)* : Dans le cas de la maladie de Crohn (MC), « il n'existe pas de consensus d'expert sur une fenêtre thérapeutique optimale entre le traitement par anti-TNFα et l'intervention chirurgicale sur l'abdomen ; ils sont autant à préconiser une fenêtre d'un mois, une fenêtre d'une durée supérieure ou à déclarer que la durée n'a pas d'importance. ⁸»
- *British Society for Rheumatology (Société britannique de rhumatologie)* : Chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) et recevant un traitement anti-TNFα, le bénéfice potentiel d'une interruption du traitement doit être évalué au regard du risque de flambée d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) en péri-opératoire. En cas de nécessité d'interruption du traitement par anti-TNFα avant l'intervention chirurgicale, il convient de programmer l'interruption dans un délai équivalent à 3 à 5 fois la demi-vie du médicament concerné avant l'intervention. Après l'intervention, le traitement par anti-TNFα ne peut être repris qu'après une bonne cicatrisation de la lésion ainsi que l'absence confirmée d'infection⁹.

5. Existe-t-il des données sur l'incidence des infections du site de l'intervention chirurgicale chez les patients traités par anti-TNFα ?

Bien que le nombre d'études portant sur les infections au niveau des sites d'intervention chirurgicales et l'effet des anti-TNFα soit en augmentation, elles sont généralement de petite envergure et rétrospectives. Les données rapportées chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) sont contradictoires et il n'existe pas de différence entre les taux d'infections chez les patients subissant une intervention chirurgicale, avec ou sans interruption du traitement anti-TNFα¹⁰.

Par conséquent, aucune orientation spécifique concernant les taux d'infections post-opératoire chez les patients sous anti-TNFα, y compris sous AMGEVITA®, n'a pu être établie.

TUBERCULOSE

Des cas de tuberculose, incluant des cas de réactivation de la tuberculose et de primo-infection tuberculeuse, ont été rapportées pour des patients recevant de l'adalimumab. Ces observations concernent des patients ayant été précédemment traités pour une tuberculose active ou latente et des cas de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire (c.-à-d. disséminée)^{1,4}.

RECOMMANDATIONS VISANT À RÉDUIRE LE RISQUE DE TB AVANT ET DURANT LE TRAITEMENT PAR ANTI-TNFα

- Rechercher chez tous les patients les facteurs de risque d'infection par le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) et dépister l'infection avant l'instauration d'un traitement par AMGEVITA®. Les facteurs de risques incluent :
 - Contact étroit connu avec un patient atteint d'une tuberculose active contagieuse¹¹
 - Immigration depuis une région où la tuberculose est endémique¹¹
 - Antécédents d'activité dans un environnement de soins comprenant des patients tuberculeux¹¹
 - Antécédents de résidence dans un environnement à haut risque de tuberculose, tels que : hôpital prenant en charge des patients atteints de tuberculose, foyers pour sans-abris, centres de détention, établissements médicalisés ou centres médicaux pour patients atteints

par le VIH/SIDA¹¹

- Infection par le VIH¹¹
- Antécédents de résultats positifs d'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine¹²
- Antécédents de toxicomanie¹² ou d'usage de drogues par voie injectable¹¹
- Antécédents de signes évoquant une tuberculose antérieure¹¹
- Poids corporel faible (inférieur de 10 % à l'Indice de Masse Corporel (IMC) normal)¹¹
- Autres situations médicales de type silicose, diabète sucré, insuffisance rénale chronique ou hémodialyse, gastrectomie, by-pass jéjunoléal, greffe d'organe solide, cancer de la tête et du cou ou situations nécessitant l'utilisation prolongée de corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs¹¹
- Antécédents d'augmentation de 10 mm ou plus de la taille de l'induration au test IDR à la tuberculine en l'espace de 2 ans¹¹
- Résultats positifs au test de dépistage de la tuberculose chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans¹¹
- Le diagnostic d'une infection tuberculeuse latente et d'une tuberculose active doit être établi conformément aux recommandations publiées¹².
- Chez les patients immunodéprimés, une induration d'une taille ≥ 5 mm au test IDR à la tuberculine suffit à établir un résultat positif et avérer une infection au bacille de Koch (*M. tuberculosis*). Une induration d'une taille < 5 mm établit un résultat négatif mais n'exclut pas l'infection à *M. tuberculosis*¹².
- Instaurer le traitement pour l'infection tuberculeuse latente avant l'instauration de l'anti-TNFα, de préférence avec un traitement quotidien par isoniazide pendant 9 mois. Envisager le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les patients présentant des résultats négatifs à l'intradermoréaction à la tuberculine, mais dont la situation ou les antécédents montrent la probabilité d'une infection tuberculeuse latente¹².
- AMGEVITA® est contre-indiqué chez les patients présentant une tuberculose active¹.
- Envisager l'infection tuberculeuse comme une cause potentielle de fébricule ou maladie respiratoire chez les patients immunodéprimés, y compris chez ceux recevant des anti-TNFα¹².

TUBERCULOSE : QUESTIONS CLINIQUES

1. Quelles doivent être les modalités de prise en charge des patients développant une infection tuberculeuse active pendant leur traitement par AMGEVITA® ?

Le traitement par AMGEVITA® doit être arrêté en cas de développement d'une tuberculose active. Il convient de surveiller étroitement et d'initier un traitement antituberculeux¹. La consultation d'un médecin spécialisé et expérimenté dans le traitement de la tuberculose tel qu'un spécialiste des maladies infectieuses ou des maladies pulmonaires est fortement recommandée.

2. Quelles doivent être les modalités de prise en charge des patients développant une infection tuberculeuse latente sous AMGEVITA® ?

Les patients développant une infection tuberculeuse latente, sans infection tuberculeuse active, peuvent poursuivre le traitement par AMGEVITA® durant la prophylaxie antituberculeuse. Chez ces patients l'ANSM préconise un traitement prophylactique d'au moins 3 semaines pour une infection tuberculeuse latente avant l'instauration de l'anti-TNFα³⁴ (l'American College of Rheumatology préconise au moins 1 mois de traitement prophylactique avant instauration l'instauration de l'anti-TNFα¹³).

La consultation d'un médecin spécialisé et expérimenté dans le traitement de la tuberculose comme un spécialiste des maladies infectieuses ou des maladies pulmonaires est vivement recommandée.

3. Si un patient présente un résultat positif au test IDR à la tuberculine et un résultat négatif à la radiographie thoracique, peut-on instaurer le traitement par AMGEVITA® en toute sécurité ?

Si une tuberculose active est présente, le traitement par AMGEVITA® ne doit pas être instauré¹.

Un résultat positif à l'IDR à la tuberculine (induration d'une taille ≥ 5 mm) assorti de résultats négatifs à la radiographie thoracique et d'une absence d'autre signe ou symptôme indique une infection tuberculeuse latente. Il convient d'envisager un traitement antituberculeux avant d'instaurer AMGEVITA® chez les patients présentant une infection tuberculeuse latente

et chez ceux présentant des facteurs de risque de tuberculose malgré un résultat négatif à l'IDR à la tuberculine (voir colonne précédente). L'ANSM préconise un traitement prophylactique d'au moins 3 semaines pour une infection tuberculeuse latente avant l'instauration de l'anti-TNFα³⁴ (l'American College of Rheumatology préconise au moins 1 mois de traitement prophylactique avant instauration l'instauration de l'anti-TNFα¹³). La consultation d'un médecin expérimenté dans le traitement de la tuberculose est recommandée afin de déterminer si le traitement par AMGEVITA® est approprié chez le patient concerné¹.

4. Le traitement par AMGEVITA® est-il envisageable chez un patient ayant des antécédents de tuberculose ?

Les risques et les bénéfices du traitement par AMGEVITA® doivent être soigneusement pris en compte chez ces patients. Des cas de réactivation de la tuberculose et de primo-infection tuberculeuse (de types pulmonaire et extra-pulmonaire) ont été rapportés chez des patients recevant de l'adalimumab, y compris chez des patients ayant reçu un traitement antérieur pour une infection tuberculeuse latente ou active¹.

L'ANSM et l'American College of Rheumatology préconise d'attendre la fin du traitement de la tuberculose active avant l'instauration ou la reprise de la biothérapie^{13, 34}.

INFECTIONS OPPORTUNISTES

Les patients sous anti-TNFα, y compris AMGEVITA®, sont susceptibles de présenter des infections fongiques et bactériennes opportunistes, notamment des aspergilloses, blastomycoses, candidoses, coccidioïdomycoses, histoplasmoses, légionelloses, listérioses et pneumocystoses¹.

L'histoplasme et les autres infections fongiques peuvent passer inaperçues dans certains cas, induisant alors un retard de l'instauration du traitement antifongique, pouvant parfois mener à un décès du patient. Les infections peuvent être pulmonaires ou bien disséminées, ce qui complique davantage l'établissement du diagnostic¹⁴.

Le tableau suivant propose un aperçu des infections opportunistes graves que peuvent présenter les patients sous traitement par anti-TNFα y compris sous AMGEVITA® :

Infection	Type	Micro-organisme(s) en cause	Sources
Histoplasmose¹⁵	Fongique	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Endémique dans les sols de régions d'Amérique du Nord, Centrale et du Sud, en Afrique et en Asie. En Europe : chez les émigrants issus des zones d'endémie ou voyageurs y ayant séjourné
Aspergillose¹⁶	Fongique	<i>Aspergillus spp.</i>	Diffusion à échelle mondiale dans les plantes et la matière végétale en décomposition ; présente dans l'air intérieur et extérieur, en surface et dans l'eau des réservoirs de surface
Blastomycose¹⁷	Fongique	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Endémique dans les sols de régions d'Amérique du Nord, en Afrique et au Moyen-Orient
Candidose¹⁸	Fongique	<i>Candida albicans</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. dubliniensis</i> , et <i>C. glabrata</i>	Diffusion à échelle mondiale comme bactéries commensales entre les humains ainsi qu'avec les animaux, aliments et objets
Coccidioïdomycoses¹⁹	Fongique	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>C. posadasii</i>	Circonsrite à l'hémisphère ouest, entre les latitudes 40° N et 40° S, y compris le sud-ouest des États-Unis, en Amérique Centrale et au nord de l'Amérique du Sud
Légionellose²⁰	Bactérienne	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>L. micdadei</i> , <i>L. bozemanii</i> , <i>L. dumoffii</i> et <i>L. longbeachae</i>	Habitats naturels : corps aquatiques ; organisme pouvant se développer et proliférer dans des réservoirs d'eau construits par l'homme, de type système de distribution d'eau potable d'immeuble
Listériose²¹	Bactérienne	<i>Listeria monocytogenes</i>	Pathogène omniprésent dans l'environnement ; d'origine alimentaire, ces micro-organismes peuvent provoquer des infections graves chez les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes
Pneumocystose²²	Fongique	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (anciennement <i>P. carinii</i>)	Transmission par les voies aériennes supérieures ; l'exposition à <i>Pneumocystis</i> intervient généralement à un jeune âge. Des réactivations d'infections latentes et/ou des primo-infections provoquées par des sources extérieures ou une transmission de personne à personne peuvent survenir.

RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTIONS OPPORTUNISTES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT AMGEVITA®

- Le traitement par AMGEVITA® ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection active, y compris une infection opportuniste¹.
- En cas d'apparition d'une infection opportuniste, le traitement par AMGEVITA® doit être arrêté. Les patients doivent être étroitement surveillés et doivent effectuer un bilan diagnostique complet¹.
- Les professionnels de santé doivent vérifier si le patient habite ou a voyagé dans une région à risque de mycoses endémiques s'il présente des signes et symptômes d'une infection fongique systémique tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée et/ou infiltrats pulmonaires avec ou sans choc concomitant. L'instauration d'un traitement antifongique empirique doit être envisagé jusqu'à l'identification du pathogène, en accord avec un spécialiste des maladies infectieuses¹⁴.

RÉACTIVATION DE L'HÉPATITE B

Le traitement par AMGEVITA® peut majorer le risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients porteurs chroniques de ce virus. Certains cas ont eu une issue fatale chez des patients traités par anti-TNFα¹.

RÉDUIRE LE RISQUE DE RÉACTIVATION DU VHB SOUS AMGEVITA®¹

- En cas de réactivation du VHB, le traitement par AMGEVITA® doit être arrêté et un traitement antiviral doit être instauré ainsi qu'un traitement complémentaire.
- Chez les patients à risque d'infection par le VHB, une recherche de signes d'infection antérieure par le VHB s'impose avant l'instauration du traitement par AMGEVITA®.
- La prudence s'impose lors de la prescription d'AMGEVITA® chez des patients porteurs du VHB ; une surveillance étroite est nécessaire afin de déceler tout signe de réactivation du VHB au cours du traitement et dans les mois suivant l'arrêt du traitement.

CANCERS

Les risques et les bénéfices d'un traitement par AMGEVITA® chez un patient avec des antécédents connus de cancers doivent être évalués. De même, il convient tenir compte du bénéfice potentiel et du risque induits par la poursuite du traitement par AMGEVITA® en cas de développement d'une tumeur maligne en cours de traitement¹.

TUMEURS MALIGNES CHEZ L'ADULTE

Dans la partie contrôlée des essais cliniques avec des inhibiteurs des anti-TNFα, il a été observé plus de cas de cancers y compris des lymphomes chez les patients traités par un anti-TNFα que chez les patients du groupe contrôle¹.

Lymphome et leucémie

Des cas de leucémies aiguës et chroniques ont été rapportés après la commercialisation chez des patients sous anti-TNFα dans le traitement d'une Polyarthrite Rhumatoïde (PR), d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) et d'autres indications. En l'état actuel des connaissances, il est impossible d'exclure un risque éventuel de développement de lymphomes, leucémies et autres cancers chez les patients sous anti-TNFα et notamment sous AMGEVITA®³⁵.

Carcinome à cellules de Merkel (CCM ; carcinome neuroendocrine cutané)

La pharmacovigilance post commercialisation a mis en évidence des CCM chez des patients sous traitement anti-TNFα y compris sous adalimumab¹. Le CCM est une tumeur cutanée très agressive. La survie du patient dépend de l'étendue de la maladie et seuls 10 % des patients avec des métastases à distance survivent à 3 ans²³.

TUMEURS MALIGNES CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES

Des cancers, à issue parfois fatale, ont été rapportés chez des enfants, adolescents et jeunes adultes ayant reçu des anti-TNFα. Ces tumeurs étaient des lymphomes dans près de la moitié des cas. Les autres cas correspondaient à divers autres types de cancers, y compris des cancers rares habituellement associés à une immunosuppression¹.

Lymphome T hépatosplénique (HSTCL pour Hepatosplenic T-cell lymphoma)

Des cas de HSTCL, une forme rare de lymphome à cellules T, ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par adalimumab. La plupart des cas sont survenus chez des patients présentant une maladie de Crohn (MC) ou une rectocolite hémorragique (RCH) et chez des adolescents et jeunes adultes de sexe masculin. Certains de ces patients avaient reçu un traitement concomitant ou antérieur par azathioprine ou 6-mercaptopurine. Le risque éventuel relatif à l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec AMGEVITA® doit être pris en compte¹.

Le HSTCL est une forme agressive de lymphome à cellules T, qui atteint le foie et la rate. Il survient essentiellement chez des patients jeunes présentant une immunodéficience sous-jacente ou une maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur. La survie médiane est d'environ 2 ans et la tumeur ne semble pas répondre à l'arrêt du traitement immunosuppresseur²⁴.

RECOMMANDATIONS

Nous disposons des recommandations suivantes concernant l'utilisation des anti-TNFα (y compris AMGEVITA®) chez des patients présentant des antécédents de cancers :

- *American College of Rheumatology* : Les agents biologiques peuvent tous être utilisés chez les patients atteints de PR dont la tumeur solide ou le cancer cutané (hors mélanome) a été traité(e) depuis plus de 5 ans et qui répondent aux autres critères d'éligibilité au traitement¹³.
- D'après le guide *Handbook of the Assessment of Spondyloarthritis International Society*, les antécédents de tumeurs malignes, exception faite des carcinomes basocellulaires et tumeurs traités depuis plus de 10 ans et associés à une probabilité de guérison très élevée, constituent une contre-indication à l'utilisation des anti-TNFα chez les patients atteints de spondylarthrite²⁵.

RÉDUIRE LE RISQUE DE CANCERS CHEZ LES PATIENTS RECEVANT AMGEVITA®

- Il convient de tenir compte des risques et des bénéfices d'AMGEVITA® avant l'instauration du traitement chez des patients présentant un cancer connu ou si la poursuite du traitement est envisagée chez des patients développant un cancer¹.
- Le risque potentiel de HSTCL relatif à l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec AMGEVITA® doit être soigneusement pris en considération¹.
- Une recherche de cancers cutanés (hors mélanome) doit être effectuée chez tous les patients avant et durant le traitement par AMGEVITA®, en particulier en cas d'antécédents d'utilisation prolongée d'immunosuppresseurs et chez les patients présentant un psoriasis et traités par photothérapie au psoralène/UVA (PUVA).¹
- La prudence s'impose lors de la prescription d'anti-TNFα chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et chez ceux à haut risque de cancer en raison d'un tabagisme important.¹

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, qui ont un risque accru ou des antécédents de dysplasie ou de cancer du côlon, le dépistage d'une dysplasie doit être effectué à intervalles réguliers avant l'instauration du traitement par anti-TNFα et tout au long de leur maladie.¹

CANCERS : QUESTIONS CLINIQUES

1. Quelle doit être la prise en charge des patients ayant des antécédents de cancers chez qui un traitement par AMGEVITA® est envisagé ?

Il n'existe pas d'essais appropriés ou bien contrôlés portant sur l'utilisation d'anti-TNFα chez des patients ayant des antécédents de cancer de quelque type que ce soit.

Des données ont été recueillies à partir du British Society for Rheumatology Registry, un large registre britannique de données prospectives issues de patients atteints de PR, ayant pour objectif d'évaluer l'apparition de cancers chez les patients ayant des antécédents de tumeurs et ayant utilisé des anti-TNFα comparativement à ceux ayant reçu DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drug) conventionnels. Les résultats montrent une absence d'augmentation de l'incidence de cancers (définies comme de nouvelles tumeurs primitives, de récurrences localisées ou de métastases) associée à l'utilisation d'anti-TNFα après un suivi moyen de 3 ans²⁶.

La prudence s'impose lors de l'instauration du traitement chez des patients ayant des antécédents de cancer⁹. Une surveillance renforcée et un dépistage de tous les types de cancers sont recommandés durant le traitement et à la suite de ce dernier.

2. Quelles sont les modalités de prise en charge d'une patiente ayant eu un cancer du sein au cours des cinq dernières années lorsqu'un traitement anti-TNFα comme AMGEVITA® est envisagé ?

Il n'existe pas d'essais appropriés chez des patients avec antécédents

de tumeurs malignes ou chez lesquels le traitement par adalimumab est poursuivi après le développement d'un cancer.

Une étude de cohorte nationale menée chez des patientes atteintes de PR, présentant des antécédents de cancer du sein (temps médian depuis le diagnostic : 9,4 ans) et ayant reçu un anti-TNFα a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de survenue des récurrences de cancer du sein chez ces patientes. Néanmoins, ces données ne sont pas généralisables aux patientes ayant eu un cancer plus récemment²⁷.

La prudence s'impose lors de l'instauration du traitement chez des patients ayant des antécédents de cancers⁹. Une surveillance renforcée et un dépistage de tous les types de cancers sont recommandés durant le traitement et à la suite de ce dernier.

3. Le traitement par un anti-TNFα, y compris par AMGEVITA®, peut-il être instauré chez un patient étant traité pour un cancer?

Il n'y a eu aucune étude menée apportant une réponse à cette question.

4. Un traitement par anti-TNFα, y compris par AMGEVITA®, augmente-t-il le risque de nouveaux cancers chez les patients ayant des antécédents de cancers ?

Il n'existe pas d'essais appropriés ou bien contrôlés portant sur l'utilisation d'anti-TNFα chez des patients ayant des antécédents de cancer de quelque type que ce soit. Les recommandations suivantes peuvent être utiles :

- Chez les patients présentant une maladie de Crohn et des antécédents de cancer non hématopoïétique, la décision d'instaurer un traitement par anti-TNFα, notamment par AMGEVITA®, doit être soigneusement pesée. La consultation d'un oncologue ou d'un spécialiste des maladies infectieuses est recommandée⁹.
- Les effets des traitements anti-TNFα, y compris AMGEVITA®, ne sont pas connus chez les patients présentant un cancer préexistant ou un syndrome lymphoprolifératif.²⁸
- Les effets d'un traitement par anti-TNFα sur des états précancéreux comme l'oesophage de Barrett, la dysplasie du col utérin et la présence d'importants polypes intestinaux ne sont pas connus²⁸.

De manière générale, la prudence s'impose lorsque l'utilisation d'anti-TNFα, y compris d'AMGEVITA®, est envisagée chez des patients ayant des antécédents de cancer.

5. L'utilisation d'un traitement par anti-TNFα, y compris par AMGEVITA®, augmente-t-elle le risque de cancer cutané ?

Les essais cliniques portant sur l'adalimumab ont démontré une majoration du risque de cancer cutané (hors mélanomes) chez les patients traités par adalimumab comparativement à ceux sous traitement comparateur¹. Une méta-analyse des données des études chez les patients atteints de PR et traités par anti-TNFα a également montré une majoration du risque de cancer cutané (hors mélanomes) ainsi que du risque de mélanome²⁹.

Une recherche de cancers cutanés (hors mélanome) doit être effectuée chez tous les patients avant et durant le traitement par AMGEVITA®, en particulier en cas d'antécédents d'utilisation prolongée de traitements immunosuppresseurs ainsi que chez les patients présentant un psoriasis et des antécédents de traitement par photothérapie PUVA¹.

6. Un traitement par anti-TNFα, y compris par AMGEVITA®, augmente-t-il le risque de récurrence de lymphome chez les patients ayant des antécédents de lymphome ?

Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant des antécédents de lymphome. Il existe une majoration du risque de lymphome chez les patients atteints de PR en cas de maladie très active et/ou en cas d'exposition chronique à des immunosuppresseurs, même en l'absence de traitement par anti-TNFα¹. D'après les recommandations de la *British Society for Rheumatology*, la prudence s'impose lorsqu'un traitement par anti-TNFα, notamment par AMGEVITA®, est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer. Le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement doit être évalué en tenant compte de la récurrence potentielle du cancer antérieur. Chez les patients n'ayant présenté aucune récurrence de cancer antérieur pendant 10 ans, rien ne justifie une contre-indication aux anti-TNFα²⁸.

7. Quelles sont les modalités de prise en charge d'un patient développant un lymphome au cours d'un traitement par anti-TNFα, notamment par AMGEVITA® ?

Aucune étude n'a été menée en vue d'apporter des informations sur la prise en charge des patients développant des lymphomes ou d'autres types de cancer durant un traitement par anti-TNFα.

Un arrêt du traitement par un anti-TNFα, y compris par AMGEVITA®, doit être envisagé si la maladie cancéreuse est avérée²⁸.

INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été associés à des anti-TNFα. La prudence s'impose en cas d'utilisation d'AMGEVITA® chez des patients présentant une insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la New York Heart Association [NYHA]). AMGEVITA® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III/IV)^{1,4}.

RECOMMANDATIONS

Nous disposons des recommandations suivantes concernant l'utilisation des inhibiteurs du TNFα, y compris AMGEVITA® chez des patients présentant une insuffisance cardiaque :

- American College of Rheumatology : Le traitement par anti-TNFα est déconseillé chez les patients présentant une ICC de classe NYHA III/IV et une fraction d'éjection $\leq 50\%$ ^{1,13}.
- American Academy of Dermatology : Chez les patients présentant une ICC de classe NYHA III ou IV, il est recommandé d'éviter toute utilisation d'anti-TNFα. En cas d'ICC de classe NYHA I ou II, le patient doit faire l'objet d'un échocardiogramme ; si la fraction d'éjection est $\leq 50\%$, le traitement par anti-TNFα doit potentiellement être évité^{1,30}.

RÉDUIRE LE RISQUE D'ICC CHEZ LES PATIENTS RECEVANT AMGEVITA®

- AMGEVITA® ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III/IV)^{1,13,30}.
- L'utilisation d'AMGEVITA® doit être envisagée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque légère¹.
- Le traitement par AMGEVITA® doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de l'ICC¹

INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE : QUESTIONS CLINIQUES

L'utilisation d'AMGEVITA® peut-elle augmenter le risque de développement d'ICC ?

Des cas d'aggravation de l'ICC et d'apparition d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNFα. Les médecins doivent faire preuve de prudence dans la prescription d'AMGEVITA® et être attentifs à tout signe d'ICC chez les patients sous AMGEVITA®. Le traitement par AMGEVITA® doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de l'ICC¹.

MALADIES DÉMYÉLINISANTES

Les anti-TNF α ont été associés à de rares cas d'apparition ou d'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques évocateurs de maladies démyélinisantes, y compris de sclérose en plaques (SEP) et de névrite optique, ainsi que de maladies démyélinisantes périphériques tel que le syndrome de Guillain-Barré¹.

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) est un médiateur de la réaction inflammatoire auto-immune qui induit la démyélinisation dans la SEP³¹. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le mécanisme potentiel des anti-TNF α dans la démyélinisation. Ces hypothèses comprennent une activation des lymphocytes T spécifiques à la myéline qui pourrait provoquer la démyélinisation^{32,33} ; une altération des profils des cytokines en aval qui favoriserait la démyélinisation³² ; un déséquilibre des taux de TNF- α entre les tissus de l'organisme et le système nerveux central (SNC) qui exacerberait la démyélinisation médiée par le TNF- α ^{32,33} ; une activation des infections latentes qui aggraverait le processus inflammatoire³³.

RÉDUIRE LE RISQUE D'AFFECTIONS DÉMYÉLINISANTES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT AMGEVITA®

L'utilisation d'AMGEVITA® doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant une affection démyélinisante périphérique ou une affection du SNC, préexistante ou récente.¹

QUESTIONS CLINIQUES

1. La durée de la demi-vie d'un médicament biologique influe-t-elle sur le risque de développement d'infections graves en cours de traitement ?

Rien ne montre que la demi-vie d'un médicament puisse prédire le profil de sécurité concernant le risque de développement d'infections graves. Afin de contrôler une infection grave se développant sous traitement, il convient en premier lieu de mettre rapidement en place un traitement antibiotique approprié et d'arrêter le médicament biologique.

2. Quelles sont les différences entre les profils de tolérance des divers anti-TNF α , dont AMGEVITA® ?

Aucun essai de comparaison directe n'a été effectué en matière de sécurité des anti-TNF α disponibles. Par conséquent, aucune différence n'a pu être clairement identifiée.

3. Informations supplémentaires

Consultez le RCP avant de prescrire AMGEVITA®.

Le RCP est fourni avec cette brochure ou est disponible sur la base de données publique des médicaments :

www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

GLOSSAIRE DES ACRONYMES

AcM	Anticorps monoclonal
CCM	Carcinome à cellules de Merkel
HSTCL	Lymphome T hépatosplénique
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
MC	Maladie de Crohn
NYHA	New York Heart Association
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PUVA	Psoralène/UVA
SEP	Sclérose en plaques
SNC	Système nerveux central
TB	Tuberculose
TNF	Facteur de nécrose tumorale
VHB	Virus de l'hépatite B

RÉFÉRENCES

1. AMGEVITA : Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur. Disponible sur le base de données des médicaments www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr
2. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-524.
3. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis? A review of longterm data. *J Rheumatol*. 2011;38:1552-1562.
4. HUMIRA : Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur. Disponible sur le base de données des médicaments www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr
5. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, *et al*. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50:124-131.
6. Burmester GR, Matucci-Cerinic M, Mariette X, *et al*. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis Res Ther*. 2014;R24.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al*. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-784.
8. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, *et al*. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
9. Ding T, Ledingham J, Lugmani R, *et al*. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology*. 2010;49:2217-2219.
10. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A review of the evidence. *Rheumatol Int*. 2012;32:5-13.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2013.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha—California, 2002-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2004;53:683-686.

13. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:625-639.
14. United States Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab). Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124185.htm>. Accessed September 1, 2015.
15. Hage CA, Wheat L. Histoplasmosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739792>. Accessed September 2, 2015.
16. Denning DW. Aspergillosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739931>. Accessed September 2, 2015.
17. Sullivan DC, Nolan RL, III. Blastomycosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=79739850>. Accessed September 2, 2015.
18. Edwards JE Jr. Candidiasis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739901>. Accessed September 2, 2015.
19. Neil M. Coccidioidomycosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739820>. Accessed September 2, 2015.
20. Yu VL, Pedro-Botet M, Lin YE. Legionella infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79735876>. Accessed September 2, 2015.
21. Hohmann EL, Portnoy DA. Listeria monocytogenes infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79735416>. Accessed September 2, 2015.
22. Masur H, Morris A. Pneumocystis infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79740138>. Accessed September 2, 2015.
23. Urba WJ, Curti BD. Cancer of the skin. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79729820>. Accessed September 2, 2015.
24. Tefferi A, Longo DL. Less common hematologic malignancies. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79732016>. Accessed September 2, 2015.
25. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:ii1-ii44.
26. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res.* 2010;62:755-763.
27. Raaschou P, Frisell T, Askling J, et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study [published online ahead of print August 8, 2014]. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745.
28. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology.* 2005;44:157-163.
29. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1895-1904.
30. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.
31. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2000;343:938-952.
32. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmunity Rev.* 2014;13:54-58.
33. Andersen NN, Caspersen S, Jess T, Munkholm P. Occurrence of demyelinating diseases after anti-TNF α treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis.* 2008;2:304-309.
34. Recommandations nationales Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α - Juillet 2005 - ANSM
35. Risque accru de lymphome chez les patients traités par anti TNF α : une étude de l'ANSM en collaboration avec l'AP-HP publiée dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) - JAMA. 2017;318(17):1679-1686.

NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

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>